



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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE

Double

LA MENINGITE A MENINGOCOQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2006

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Sandrine MARCHAL
née le 17 décembre 1981 à Verdun (55)



Membres du Jury

Président : Mme Janine SCHWARTZBROD, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Monique ALBERT, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Sébastien PIERSON, Pharmacien d'officine à Richardménil

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 073198 0

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE

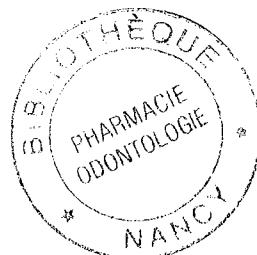
LA MENINGITE A MENINGOCOQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2006

pour obtenir



le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sandrine MARCHAL**
née le 17 décembre 1981 à Verdun (55)

Membres du Jury

Président : Mme Janine SCHWARTZBROD, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Monique ALBERT, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Sébastien PIERSON, Pharmacien d'officine à Richardménil

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mme BESSON Suzanne

M. MARTIN Jean-Armand

Mme GIRARD Thérèse

M. MORTIER François

M. JACQUE Michel

M. MIRJOLET Marcel

M. LECTARD Pierre

M. PIERFITTE Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. SIEST Gérard

M. HOFFMAN Maurice

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mme POCHON Marie-France

Mme IMBS Marie-Andrée

Mme ROVEL Anne

M. MONAL Jean-Louis

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRIES



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

D'honorier 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma directrice de Thèse, Mme Janine SCHWARTZBROD.

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos encouragements, votre aide précieuse et pour le temps que vous avez accordé à la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

Mme Monique ALBERT.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Je tiens à vous exprimer mon plus profond respect et mes sincères remerciements.

M. Sébastien PIERSON.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Je te remercie pour ta disponibilité, ton temps accordé à la lecture de ce travail. Et enfin un grand merci pour toutes les connaissances que tu m'as apportées durant mon stage de sixième année à la pharmacie de Richardménil.

A mes parents et à ma sœur Audrey,

Pour votre présence à mes côtés, votre soutien, votre réconfort, vos encouragements tout au long de mes études. Je tiens à vous exprimer ici ma plus profonde affection.

A toute ma famille,

A mes grands-mères, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines qui m'ont entouré durant toutes mes études. J'ai une pensée plus particulière envers mon parrain et mes grands-pères que j'aurais aimés voir présents à mes côtés aujourd'hui.

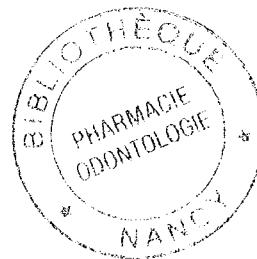
A tous mes amis,

Pour tous les excellents moments passés ensemble durant toutes ces années.

A Guillaume,

Pour ta présence à mes côtés, ton soutien et ton réconfort durant ces derniers mois. Je tiens à te remercier ici pour ton aide précieuse et pour le temps que tu as consacré à la mise en page de ce travail.

SOMMAIRE

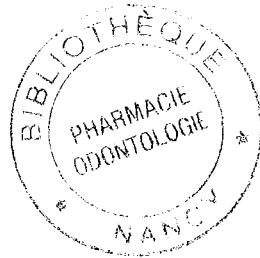


INTRODUCTION	4
I DESCRIPTION DE L'AGENT PATHOGENE.....	6
I.1 Taxonomie	6
I.2 Morphologie et caractères culturaux	7
I.3 Structure.....	8
I.4 Facteurs de virulence.....	11
II EPIDEMIOLOGIE.....	12
II.1 Habitat et transmission	12
II.1.1 Habitat.....	12
II.1.2 Transmission.....	13
II.2 Facteurs de risque.....	13
II.2.1 Facteurs relatifs au micro-organisme.....	13
II.2.2 Facteurs relatifs à l'hôte.....	14
II.2.2.1 Portage nasopharyngé.....	14
II.2.2.2 Altération du système immunitaire	14
II.2.2.3 L'âge	14
II.2.2.4 Le tabac	15
II.2.2.5 Les co-infections	15
II.2.3 Facteurs relatifs à l'environnement.....	15
II.2.3.1 Facteurs climatiques.....	15
II.2.3.2 Surpeuplement.....	16
II.3 La situation française	16
II.3.1 Evolution de l'incidence	17
II.3.2 Répartition par sérogroupe.....	17
II.3.3 Répartition par mois.....	18
II.3.4 Répartition par âge.....	19
II.3.5 Clinique et pronostic de la maladie.....	20
II.3.6 Situation épidémiologique dans le département de la Seine-Maritime	20
II.3.7 Quelques situations d'alerte survenues récemment	21
II.4 La situation mondiale	25
II.4.1 La situation en Afrique	26
II.4.1.1 La « ceinture africaine » de la méningite	26
II.4.1.2 Caractéristiques des épidémies africaines	27
II.4.1.3 Les sérogroupe présents en Afrique.....	28
II.4.1.4 Revue des épidémies observées depuis les années 80	28
II.4.2 La situation dans le reste du monde	29
II.4.3 Etude du cas particulier du pèlerinage de la Mecque en 2000 et 2001	32
III PATHOLOGIE.....	33
III.1 Physiopathologie	33
III.2 Symptômes.....	38
III.2.1 Chez l'enfant et chez l'adulte.....	38
III.2.2 Chez le nourrisson.....	38

III.2.3	Septicémie à méningocoque.....	38
III.3	Séquelles.....	39
IV	DIAGNOSTIC	40
IV.1	Diagnostic clinique.....	40
IV.2	Diagnostic bactériologique	40
IV.2.1	Prélèvement du LCR.....	40
IV.2.2	Etude du LCR.....	43
IV.2.2.1	Examen macroscopique.....	43
IV.2.2.2	Analyse biochimique	43
IV.2.2.3	Examen cytologique.....	43
IV.2.2.4	Analyse bactériologique	44
IV.3	Autres examens biologiques.....	45
IV.4	Critères de déclaration	45
V	TRAITEMENTS	47
V.1	Traitements de référence : traitement antibiotique	47
V.1.1	Une donnée essentielle : l'urgence de l'antibiothérapie.....	47
V.1.2	Choix des antibiotiques.....	47
V.1.2.1	Facteurs d'efficacité des antibiotiques	47
V.1.2.2	Les antibiotiques utilisés	48
V.1.3	Les résistances	50
V.1.3.1	Rifampicine	51
V.1.3.2	Pénicilline.....	51
V.1.3.3	Chloramphénicol	52
V.2	Traitements adjutants.....	53
V.2.1	Place de la corticothérapie	53
V.2.2	L'hydratation	54
V.2.3	Contrôle et prévention des convulsions	54
V.2.4	Traitements du choc septique	55
VI	PROPHYLAXIE	56
VI.1	Chimioprophylaxie	56
VI.1.1	Choix de l'antibiotique.....	56
VI.1.2	Posologie et durée du traitement	58
VI.2	Vaccination	58
VI.2.1	Développement des vaccins	59
VI.2.2	Les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135	60
VI.2.2.1	Vaccins polysaccharidiques non conjugués	60
VI.2.2.2	Vaccins polysaccharidiques C conjugués	64
VI.2.3	Les vaccins antiméningococciques B	67
VI.2.3.1	Vaccin bivalent, type cubain	67
VI.2.3.2	Vaccin vésiculaire, type norvégien.....	68
VII	ETUDE D'UN CAS CLINIQUE	70
VII.1	Hospitalisation à Bar-Le-Duc.....	70
VII.2	Transfert à l'hôpital d'enfants de Brabois	71
VII.3	Conclusion	73

CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	75
ANNEXE	80

INTRODUCTION



Les méningites à méningocoque ont toujours constitué un important problème de santé publique, non seulement parce qu'elles sont susceptibles d'évoluer selon un mode épidémique mais aussi en raison de la forte mortalité qui peut leur être associée.

La majeure partie des pathologies provoquées par cette bactérie sont méningite et septicémie, notre étude sera limitée à la seule forme méningée. La méningite peut être définie comme un processus inflammatoire d'origine généralement infectieuse, qui atteint les méninges c'est-à-dire l'ensemble des formations recouvrant l'encéphale et la moelle épinière. En dehors du méningocoque, d'autres espèces bactériennes comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* constituent avec *Neisseria meningitidis* les trois principaux germes responsables de méningites bactériennes. D'autres germes peuvent être plus occasionnellement rencontrés comme le staphylocoque, le streptocoque ou encore *Listeria*. Par ailleurs, on distingue les méningites virales qui sont le plus souvent bénignes avec une guérison en quelques jours sans séquelle.

Dans le but d'avoir une vision globale de la méningite à *Neisseria meningitidis*, nous considérerons divers aspects tels que la bactériologie, l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, les méthodes curatives et préventives de cette pathologie.

Dans une première partie, nous décrirons l'agent pathogène responsable : *Neisseria meningitidis*.

Dans un second temps, nous nous attacherons à étudier l'épidémiologie. Cette dernière présente un intérêt particulier puisque l'apparition de foyers infectieux avec risque d'épidémies reste un problème d'actualité, majeur dans les pays en développement compte tenu de la précarité des structures sanitaires. En France, plusieurs cas de méningites à méningocoque sont répertoriés chaque année.

Dans un troisième temps, nous nous consacrerons à l'étude de la pathologie. Nous décrirons plus particulièrement la physiopathologie. En effet, si très peu d'agents pathogènes sont responsables de méningites, c'est en raison du caractère peu accessible des méninges. Ces dernières sont protégées par la barrière hémato-encéphalique qui est une des barrières

cellulaires les plus imperméables de l'organisme. Le mécanisme du franchissement fait l'objet de nombreuses études que nous exposerons.

Dans une quatrième partie, nous parlerons du diagnostic de la maladie, avec le diagnostic clinique et le diagnostic bactériologique.

Dans une cinquième partie, nous exposerons les traitements de la méningite à méningocoque.

Le traitement antibiotique sera présenté ainsi que les traitements adjutants. Puis nous analyserons les résistances à divers antibiotiques.

La sixième partie sera consacrée à la prophylaxie sous ses deux aspects, à savoir la chimioprophylaxie et la vaccination. Nous verrons que ces dernières années ont vu l'apparition d'un nouveau type de vaccin : les vaccins conjugués. Ces derniers constituent un progrès majeur en vaccination. Même s'il n'existe malheureusement pas de vaccin contre tous les sérogroupes de méningocoque et notamment contre le B, des approches ont été explorées pour constituer un vaccin contre ce dernier.

Enfin, pour illustrer notre démarche, nous présenterons un cas clinique provenant de l'hôpital d'enfants de Brabois.

I Description de l'agent pathogène

L'agent responsable a été identifié par Weichselbaum en 1887 : il s'agit de *Neisseria meningitidis*.

I.1 Taxonomie

Neisseria meningitidis appartient au genre *Neisseria* de la famille des *Neisseriaceae*. Le genre *Neisseria* comprend deux espèces pathogènes majeures responsables de maladies spécifiques, exclusivement chez l'homme : *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Neisseria meningitidis* (ménингocoque). Les gonococcies sont en très nette diminution en France et dans l'Europe de l'Ouest en général. Les ménингococcies demeurent des maladies graves, occasionnant une létalité importante dans tous les pays, surtout dans ceux à infrastructure sanitaire faible.

Le genre *Neisseria* comprend également d'autres espèces habituellement commensales des muqueuses de l'homme comme *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Neisseria flava*... Ces bactéries commensales peuvent être pathogènes opportunistes.

Certaines espèces sont retrouvées chez des animaux : *N.denitrificans*, *N.canis*, *N.macacae*.

Tableau n°1: Principales espèces du genre *Neisseria* (Freney et coll., 1994)

Espèces	Intérêt médical
1) Groupe du gonocoque	
<i>N.gonorrhoeae</i>	BPS Gonococcies (MST) nombreuses formes cliniques
<i>N.meningitidis</i>	BPS Ménингococcies : - Méningococcémie : nombreuses formes cliniques : arthrites, péricardites, péritonites, purpura fulminans extensif - Méningites
<i>N.lactamica</i> <i>N.polysaccharea</i>	BC BC

2) Bactéries commensales	
<i>N.sicca</i>	BC très proche de <i>N.perflava</i>
<i>N.subflava</i>	BC peut-être BPO
<i>N.flava</i>	BC peut-être BPO
<i>N.perflava</i>	BC peut-être BPO
<i>N.mucosa</i>	BC peut-être BPO
<i>N.cinerea</i>	BC peut-être BPO : conjonctivite du nouveau-né
<i>N.flavescens</i>	Isolement rarissime. Décrite à l'origine dans le LCR de méningite en 1930. Depuis, uniquement isolée comme BC
<i>N.denitrificans</i>	BC chez le cobaye
<i>N.canis</i>	BC chez le chien ou le chat; exceptionnellement isolée chez l'homme
<i>N.macacae</i>	BC chez le singe Rhésus sain

BPS : Bactérie pathogène spécifique ; MST : Maladie sexuellement transmissible ;
 BC : Bactérie commensale ; BPO : Bactérie pathogène opportuniste

I.2 Morphologie et caractères culturaux

Neisseria meningitidis se présente à l'examen microscopique sous la forme d'un diplocoque à gram négatif. Il est toujours immobile.

Le méningocoque est un germe très fragile, sensible aux variations de température, au froid et à la dessication. La culture doit être réalisée sur des milieux enrichis comme la gélose chocolat (gélose au sang cuit). Le germe croît en 18 à 24 heures sous une atmosphère aérobie, supplémentée de 8 à 10% de CO₂, à une température de 37°C. Les colonies sont grisâtres, lisses, à bords réguliers et d'un diamètre de 1 à 2 mm.

Pour les produits polymicrobiens, on utilise des milieux sélectifs par adjonction de certains antibiotiques. On utilise souvent le mélange VCF (Vancomycine, Colistine et Fungizone) pour rendre le milieu sélectif au méningocoque.

Le milieu le plus adapté au transport des souches est le milieu VDK (décrit par Vandekerkove) : il permet une conservation à court terme (18 à 72 heures). La conservation à long terme est faite par congélation à -70°C ou par lyophilisation (Bingen et coll., 1996).

Neisseria meningitidis possède une cytochrome oxydase, une catalase, une gamma-glutamyl transférase et acidifie le glucose et le maltose.

I.3 Structure

Le méningocoque est une bactérie entourée d'une épaisse capsule polysaccharidique. La nature du polysaccharide de la capsule permet de distinguer douze sérogroupes : les plus fréquents sont A, B, C, Y, W135, X, les autres (29E, Z, H, I, K,L) sont isolés plus rarement.

La spécificité antigénique est liée à la structure du polysaccharide :

- séro groupe A : N-acétylo-acétylmannose amine phosphate
- séro groupe B : acide N-acétylneuraminique
- séro groupe C : acide N-acétyl-O-acétylneuraminique

Puis en allant de l'extérieur vers l'intérieur, on trouve :

- la membrane externe : constituée de protéines, elle permet de subdiviser les sérogroupes en sérotypes. On distingue cinq classes de protéines majeures basées sur la base de leurs poids moléculaires. Les fonctions de chacune d'entre elles sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°2 : Caractéristiques des protéines majeures de membrane externe de *Neisseria meningitidis*

Classe	Propriétés
1	Fonction de porine. Classement en sous-type
2 et 3	Elles sont mutuellement exclusives. Fonction de porine. A la base d'une sérotypie
4	Rôle inconnu
5	Rôle dans l'adhésion et l'invasion aux cellules de l'hôte

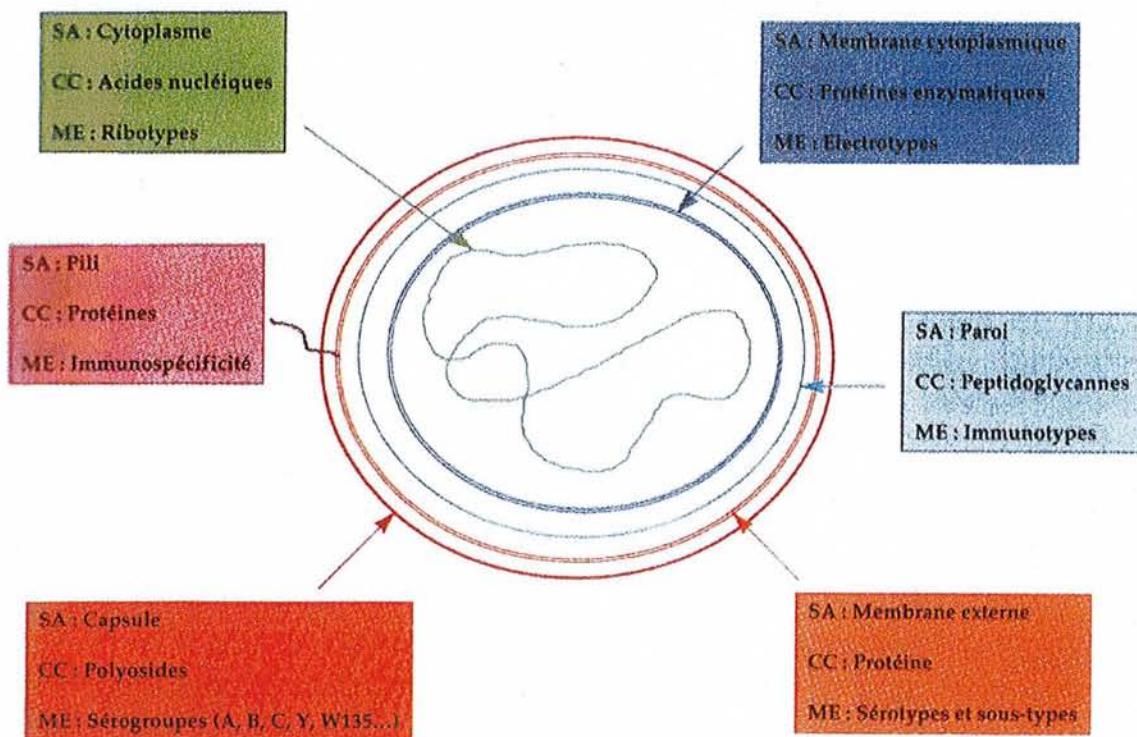
- la paroi : grâce à ses peptidoglycans, elle permet de définir des immunotypes.
- la membrane cytoplasmique : de part la présence d'isoenzymes, on obtient des électrotypes.
- le cytoplasme : renfermant les acides nucléiques, il permet d'obtenir les ribotypes.

La bactérie présente également des pili qui sont constitués de la répétition d'une sous-unité protéique appelée piline (17-22 kDa). Ces pili ont un rôle dans la phase d'adhésion.

On va ainsi utiliser comme marqueurs épidémiologiques des sérogroupes, des sérotypes, des immunotypes, des électrotypes, des ribotypes et des protéines de pili. Les marqueurs les plus utilisés sont les sérogroupes, les sérotypes et les sous-types qui depuis 1985 sont associés dans une formule antigénique (Frasch et coll., 1985).

Une figure et un tableau récapitulatif permettent de résumer l'ensemble des données concernant la structure de *Neisseria meningitidis*.

Figure n°1 : Représentation schématique des structures antigéniques de *Neisseria meningitidis*. Localisation des marqueurs épidémiologiques (Bingen et coll., 1996)



SA : Structure Anatomique ; CC : Constitution Chimique ; ME : Marqueur Epidémiologique

Tableau n°3 : Structures immunochimiquement définies de *Neisseria meningitidis*.
Applications pratiques (Freney et coll., 1994)

Structure	Biochimie	Commentaires
Pili	Piliné assemblage de sous-unités protéiques	Variabilité (marqueurs épidémiologiques) : classe I, classe IIa Rôle dans la virulence
Capsule	Polysaccharide	Sérogroupes : A, B, C, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K et L A, B, C et Y responsables de plus de 90% des infections Vaccins : A, C, Y et W135
Membrane Externe	Protéine de Membrane Externe (PME) Classe 1 Classe 2 (ou 3 pour le sérotype A) Classe 4 Classe 5 Classe 6 Protéine H8	Sous-types : P1.1,2 ; P1.15 ; P1.7,16 ; P1.6 ; P1.15,16 ; NT : non typable Vaccin en cours d'étude Fonction de porine Sérotype : 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16 (sérotype B) ; 2a (sérotype C) ; 4 (sérotype A) ; NST : non sous-typable Seraient invariables et n'induiraient pas d'anticorps bactéricides Variables : 5a, 5b, 5c, 5d, 5e Rôle de marqueur Dans le cas du sérotype A (rôle de marqueur) Seulement dans certaines espèces Induit la formation d'anticorps spécifiques
Complexe membranaire	Lipo-polysaccharide	Immunotypes L1-L8 parmi les sérogroupes B et C L9-L11 sérotype A
Membrane interne	Isoenzymes	Electrotypes (ET) Exemple : complexe ET 5, ET 37
Chromosome	Digestion enzymatique Hybridation	

I.4 Facteurs de virulence

Les principaux facteurs de virulence actuellement identifiés sont :

- la capsule polysaccharidique qui a un rôle antiphagocytaire : elle permet de résister à la phagocytose des polynucléaires neutrophiles. Elle 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 lipooligosaccharide : il constitue l'endotoxine bactérienne. Il comporte un lipide et un corps oligosaccharidique qui peut être sialylé. Après sialylation, il permet de résister à l'action bactéricide du sérum et à la phagocytose. C'est cette endotoxine bactérienne qui est responsable du choc méningococcique.
- les systèmes de captation du fer (récepteurs sur la membrane externe pour la transferrine et les dérivés de l'hémoglobine) qui permettent à la bactérie de se procurer le fer nécessaire à sa croissance.
- les pili jouent un rôle dans l'adhérence : ils permettent à la bactérie d'adhérer aux cellules endothéliales.
- les Ig A protéases sont des protéines de la membrane externe. Elles clivent les Ig A en fragments Fab et Fc. Elles favorisent ainsi la survie du méningocoque dans les cellules épithéliales et la colonisation.
- les protéines de membrane externe de classe 5 telles les protéines d'opacité Opa et Opc qui jouent un rôle dans l'adhésion et dans l'invasion de la cellule hôte (Freney et coll., 1994).

II Epidémiologie

La méningite à méningocoque est présente partout dans le monde avec à la fois des bouffées épidémiques et des cas sporadiques. Les souches A, B, C, Y, W135 sont à l'origine de 90% des cas d'infections invasives, les 10% restant étant provoqués par les autres sérogroupe beaucoup plus rares. Le sérogroupe A est à l'origine d'épidémies touchant des centaines de milliers de personnes dans la « ceinture africaine de la méningite » allant du Sénégal à l'Ethiopie. En dehors des épidémies, la méningite à méningocoque sévit aussi sous forme de cas sporadiques dans l'ensemble du monde.

Dans cette partie consacrée à l'épidémiologie, nous commencerons par étudier le mode de transmission de la bactérie. Puis nous énumérerons les différents facteurs de risque. Enfin nous exposerons la situation épidémiologique en France puis la situation mondiale.

II.1 Habitat et transmission

II.1.1 Habitat

Neisseria meningitidis est une bactérie spécifique de l'homme et dont l'habitat est le rhinopharynx. Elle ne survit pas dans l'environnement car elle est sensible aux variations de température, de pH, à la dessication...

Dans la majorité des cas, lorsqu'une personne est contaminée, il y a une simple colonisation du nasopharynx, sans autre conséquence. Cette personne est alors porteur asymptomatique. La durée du portage est variable, allant de quelques jours à quelques semaines voire plusieurs mois. Le taux de portage oropharyngé peut varier de 5 à 50% lorsqu'il existe une grande promiscuité. Il est relativement élevé comparé à la faible incidence de la maladie. Ceci souligne bien que la dissémination systémique des bactéries à partir du portage reste un accident ponctuel, dépendant de la virulence des souches mises en cause.

II.1.2 Transmission

La transmission est inter humaine par la salive, le baiser, les gouttelettes de Pflügge, la toux, les éternuements... Elle est associée à une exposition proche et répétée.

La contamination exige donc un contact direct avec les malades atteints de méningite à méningocoque ou avec les porteurs sains.

II.2 Facteurs de risque

Les facteurs favorisant la transmission demeurent assez mal connus. Une combinaison de conditions favorables (relevant du micro-organisme, de l'hôte et de l'environnement) est probablement nécessaire pour qu'une épidémie survienne.

II.2.1 Facteurs relatifs au micro-organisme

La virulence du germe joue un rôle important : il apparaît que le risque d'épidémie de méningite à méningocoque diffère selon le sérogroupe. Les épidémies les plus importantes sont associées au sérogroupe A mais les sérogroupe B et C peuvent aussi être responsables d'épidémies.

Le méningocoque du groupe A a été historiquement la principale cause des épidémies de méningite à méningocoque, et il est encore prédominant en Afrique. Ailleurs les épidémies les plus explosives ont été presque exclusivement associées au sérogroupe A aussi bien en Amérique du Nord et en Europe jusqu'aux années 50 qu'au Brésil (1974), au Népal (1983, 1985), en Arabie Saoudite (1987)...

Le sérogroupe B est généralement associé à des cas sporadiques mais peut également provoquer des bouffées épidémiques comme en Norvège (milieu des années 70), à Cuba (1982, 1984), au Chili (1986, 1993), au Brésil (1989).

Le sérogroupe C comme le sérogroupe A a été associé à de grandes épidémies au Brésil (1972, 1974), au Viet Nam (1977, 1978), au Nord Nigéria (1975), au Burkina Faso et au Mali (1979) (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

II.2.2 Facteurs relatifs à l'hôte

II.2.2.1 Portage nasopharyngé

Le portage nasopharyngé permet à la bactérie de résister dans la population. Ce taux (qui peut aller jusqu'à 50%) varie avec l'âge, la situation socio-économique. Un taux élevé de porteurs augmente le risque d'infection des personnes non immunes. Cependant il n'a pas été mis en évidence de relation constante entre le taux de portage et l'incidence de la maladie.

II.2.2.2 Altération du système immunitaire

Les personnes ayant un système immunitaire affaibli sont plus sensibles aux infections bactériennes et à d'éventuelles complications. En effet, l'immunité humorale est un facteur essentiel de prévention des méningites à méningocoque. Les IgA sécrétaires inhibent l'adhésion bactérienne au niveau des cellules épithéliales. Les IgA circulantes masquent les sites antigéniques. Les IgM et les IgG ont une activité bactéricide, en collaboration avec le complément.

Il existe donc des circonstances qui fragilisent le patient : les déficits en C6, C8 du complément, les hypogammaglobulinémies, la splénectomie, l'immunodéficience, les traitements immunosuppresseurs...

L'histoire naturelle (maladie ou portage nasopharyngé) protège contre la maladie due au même sérogroupe (c'est-à-dire que les personnes qui ont été en contact avec le méningocoque au cours de leur vie ont fabriqué des anticorps protecteurs contre la bactérie). Le déclin de l'immunité de groupe vis-à-vis d'une souche particulière dans une population peut être nécessaire pour que survienne une épidémie. La perte de l'immunité de groupe contre les méningocoques du sérogroupe A peut avoir contribué à la régularité des cycles épidémiques en Afrique sub-saharienne (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

II.2.2.3 L'âge

Les méningites à méningocoques affectent principalement les enfants et les adolescents.

Le risque d'infection est très important chez les jeunes enfants de moins de 4 ans à cause du faible taux d'anticorps. Il en est de même chez la personne âgée.

L'adolescence est également une classe d'âge très exposée, peut être du fait de facteurs d'exposition plus importants (rassemblements festifs multipliant les risques de contagion, flirts, fatigue, stress...).

II.2.2.4 Le tabac

Le tabagisme, actif ou passif, augmente le risque de méningite. Ceci serait dû à l'altération de l'intégrité de la muqueuse du rhinopharynx. Le tabagisme, même passif, augmenterait le portage rhinopharyngé de *Neisseria meningitidis* et la densité de la colonisation. Les enfants exposés au tabac présentent donc un risque plus élevé de développer une méningite à méningocoque. (El Ahmer Or et coll., 1999).

II.2.2.5 Les co-infections

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

Les infections respiratoires hautes peuvent contribuer à l'éclosion d'épidémies de méningite à méningocoque. L'association entre infection respiratoire aigüe et maladie méningococcique a été mise en évidence aussi bien sous des climats tempérés que tropicaux. Lors d'une épidémie de méningite à méningocoque du sérogroupe A étudiée au Tchad en 1988, les patients atteints de méningite avaient vingt trois fois plus de chances d'être porteurs de microorganismes respiratoires dont adénovirus, virus parainfluenza, rhinovirus et virus respiratoire syncitial (Moore, 1992).

Une autre étude menée en Europe en 1997 démontre clairement que l'incidence des méningites à méningocoque augmente lors des épidémies de grippe (Tikhomirov et coll., 1997).

II.2.3 Facteurs relatifs à l'environnement

II.2.3.1 Facteurs climatiques

Le froid, la sécheresse et le vent sont des facteurs d'altération de la muqueuse rhinopharyngée. Dans les pays tempérés l'incidence est plus forte pendant l'hiver alors qu'en Afrique les épidémies surviennent pendant la saison sèche.

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 des épidémies. La sécheresse et les vents forts chargés de poussière peuvent stimuler l'invasion du méningocoque en lésant directement la barrière muqueuse ou en inhibant les défenses immunitaires de surface alors que l'humidité réduit fortement le risque (Chippaux et Chabalier, 2000).

II.2.3.2 Surpeuplement

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.

C'est pourquoi le risque est plus élevé dans les habitats collectifs, les casernes, les discothèques, les bars, les écoles...

D'une manière générale, toutes les conditions socio-économiques défavorables représentent un facteur important car la promiscuité est favorisée.

Les voyages et les migrations constituent également un important facteur de risque : ils facilitent la circulation de souches virulentes à l'intérieur d'un pays et d'un pays à l'autre. Les vastes mouvements de population tels que les pèlerinages jouent un rôle majeur dans la dissémination de la maladie. Ainsi l'épidémie qui a éclaté à la Mecque en 1987 à la fin du pèlerinage a provoqué plus de cas chez les pèlerins que parmi la population saoudienne (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

II.3 La situation française

Les infections invasives à méningocoque sont des infections graves qui affectent le plus souvent des personnes jeunes et en bonne santé apparente. En France, la majorité des cas surviennent de façon sporadique. Malgré l'amélioration des moyens thérapeutiques, la létalité et le taux de séquelles graves restent élevés.

II.3.1 Evolution de l'incidence

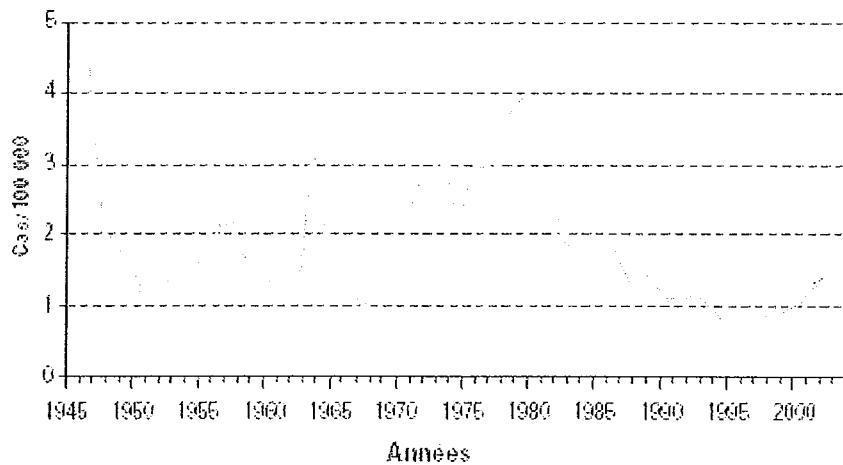
La France présente un des taux d'incidence les plus faibles au monde. Les cas restent sporadiques, malgré quelques cas en surnombre dans certaines régions, il n'y a pas d'évidence d'épidémie.

L'incidence des infections à méningocoques déclarées en France, qui atteignait 4 cas pour 100.000 habitants à la fin des années 70, a fortement diminué pour atteindre en 1995 son niveau le plus bas depuis 1945.

Cependant, après cette période de décroissance de quinze ans (de 1980 à 1995), on a assisté à une légère recrudescence de 1995 à 2003 (figure n°2).

Enfin, en 2004, on observe une diminution du taux d'incidence après huit années d'augmentation.

Figure n°2 : Evolution du taux d'incidence des infections invasives à méningocoques en France de 1945 à 2003 (Perrocheau, 2004)



II.3.2 Répartition par sérogroupe

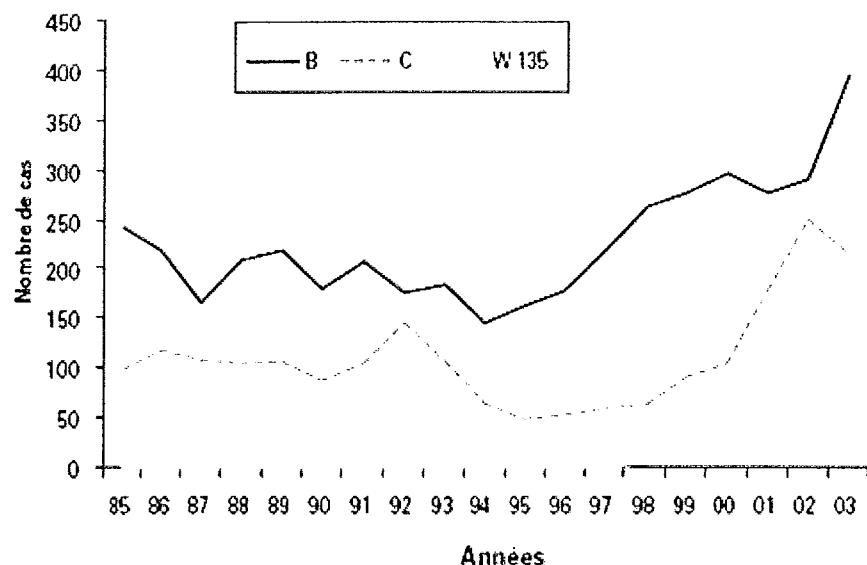
Le sérogroupe A a pratiquement disparu en France. Actuellement, les trois principaux sérogroupes sont B, C et W135. C'est le sérogroupe B qui est dominant, représentant la moitié des cas. Il est en augmentation constante depuis 1996.

Le sérogroupe C représente un tiers des cas. Il a brutalement augmenté ces dernières années notamment en 2001 et 2002. Puis on observe une décroissance en 2003.

Le sérogroupe W135 est stable depuis 2000 : il représente selon les années de 4 à 7% des cas de méningites à méningocoque (Perrocheau, 2004).

La figure n°3 regroupe l'ensemble de ces données.

Figure n°3 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques selon les principaux sérogroupes en France de 1985 à 2003 (Perrocheau, 2004)

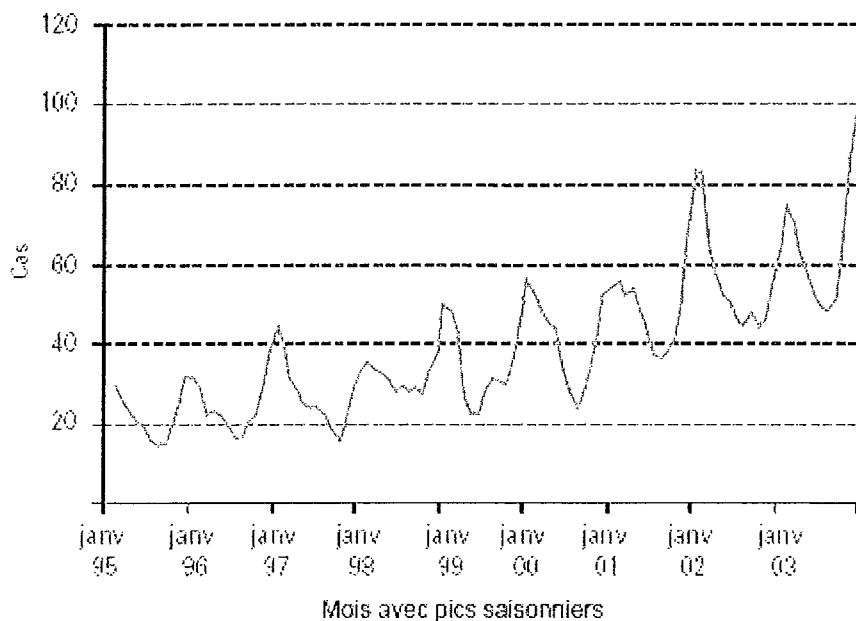


II.3.3 Répartition par mois

Il existe une répartition saisonnière des infections à méningocoque avec une augmentation des cas en automne et en hiver et une diminution à partir du printemps. On observe un pic d'incidence hivernal et une nette diminution l'été (figure n°4).

Cependant, depuis 1997, on constate que les variations saisonnières sont moins marquées qu'auparavant.

Figure n°4 : Saisonnalité des infections invasives à méningocoques en France de 1995 à 2003 (Perrocheau, 2004)



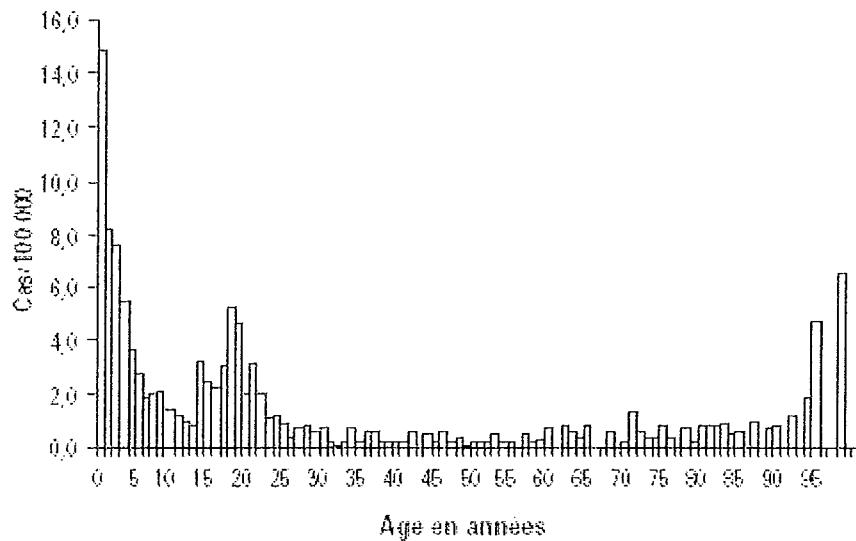
II.3.4 Répartition par âge

Les méningites à méningocoques affectent principalement les enfants et les adolescents. Depuis 1985, la proportion chez les moins de 5 ans est stable autour de 41% et la proportion chez les moins de 20 ans est stable entre 70 et 80%.

Le taux d'incidence est maximum chez les moins de 1 an avec une valeur de 15 cas pour 100.000 habitants. Puis il diminue jusqu'à l'adolescence où on observe de nouveau un pic. Après une stabilisation à un niveau très faible à l'âge adulte (environ 1 cas pour 100.000 habitants), on note une nouvelle augmentation d'intensité plus faible chez les personnes âgées (environ 5 cas pour 100.000 habitants).

La figure n°5 visualise l'ensemble de ces données.

Figure n°5 : Taux d'incidence des infections invasives à méningocoques par classe d'âge en France en 2003 (Perrocheau, 2004)



II.3.5 Clinique et pronostic de la maladie

Au cours des dix dernières années, le taux de létalité est stabilisé autour de 11% avec un taux de séquelles graves de 5%. Néanmoins, le taux de létalité dépend :

- du sérogroupe : il est plus important pour le sérogroupe C
- de divers facteurs : la survenue d'un purpura fulminans, un âge inférieur à 1 an ou supérieur à 50 ans sont des facteurs de risque de mortalité

Le purpura fulminans est observé dans 25% des cas avec une proportion variant selon le sérogroupe : il est plus fréquent dans le cas du sérogroupe C. La mortalité est significativement plus élevée en présence de purpura (28%) qu'en l'absence (5%) (Perrocheau, 2004).

II.3.6 Situation épidémiologique dans le département de la Seine-Maritime

Il existe depuis plusieurs années une hyper-endémie d'infections invasives à méningocoques en Seine-Maritime. Le taux d'incidence départemental global (environ 3 cas pour 100.000 habitants) dépasse nettement le taux national (environ 1 cas pour 100.000 habitants).

➤ Distribution géographique

La distribution géographique des cas indique deux foyers principaux : Dieppe et dans une moindre mesure, Le Havre. On note également un foyer secondaire : Rouen.

La situation est particulièrement préoccupante dans la région de Dieppe : cette zone présente une incidence particulièrement élevée depuis plusieurs années. En effet, l'incidence annuelle y est actuellement près de douze fois supérieure à la moyenne nationale.

➤ Répartition par âge

Dans ce département, le taux d'incidence est plus élevé pour tous les groupes d'âge par rapport à la moyenne nationale. Ce sont notamment les adolescents qui sont sur-représentés parmi les cas par rapport aux autres départements français.

➤ Sérogroupe et létalité

Cette situation d'hyper-endémicité est liée à une souche de sérogroupe B qui est caractérisée par des taux de létalité et de purpura fulminans plus élevés que ceux observés en France.

Sur une période comprise entre Janvier 2005 et Janvier 2006, le sérogroupe B représente 78% des cas dans le département de Seine-Maritime, la proportion de cas avec un purpura fulminans est de 32% et le taux de létalité de 16% (versus un taux de létalité de 12% au niveau national en 2005).

Parmi les cas de sérogroupe B, on observe une souche prédominante définie par la formule antigénique : 14 : P1-7, 16. Cette souche, isolée pour la première fois dans le département en 1987, a été responsable de l'augmentation d'incidence observée en 1997 et de celle observée depuis 2003. La létalité dans le département liée à cette souche est particulièrement élevée ainsi que la proportion de cas avec un purpura fulminans. Ceci traduit la gravité des cas liés à cette souche et nécessite la vigilance des professionnels de santé et du grand public pour la détection et la prise en charge précoce des cas (Anonyme, 2006).

II.3.7 Quelques situations d'alerte survenues récemment

Pour illustrer l'aspect épidémiologique des méningites à méningocoque en France, nous allons exposer deux exemples de situations d'alerte survenues ces dernières années.

➤ Cas groupés d'infections invasives à méningocoques dans le département du Puy de Dôme en 2001/2002

Dans le département du Puy de Dôme, quinze cas d'infections invasives à méningocoques ont été déclarés entre Mars 2001 et la première semaine de 2002 : onze appartenaient au sérogroupe C, deux au sérogroupe B et deux n'ont pu être identifiés. Dans une étude limitée à l'année 2001, le taux d'incidence pour le sérogroupe C s'élevait à 1,7 cas pour 100.000 habitants versus 0,3 pour 100.000 à l'échelle nationale. La proportion du sérogroupe C était de 71% alors qu'au niveau national elle n'était que de 35%. Ces infections étaient particulièrement sévères : 64% des patients ont présenté un purpura fulminans et 27% sont décédés alors que dans le reste de la France, sur la même période, ces taux étaient respectivement de 27% et 15%.

Sept cas sont survenus dans le chef-lieu du département, Clermont Ferrand. Parmi les onze cas du sérogroupe C, six cas et deux décès sont survenus entre Novembre 2001 et la première semaine de Janvier 2002. C'est donc plus particulièrement en cette fin d'année 2001 que furent regroupés le plus de cas.

La distribution des patients par groupe d'âge ne différait pas de celle observée au niveau national, avec une majorité de cas chez les enfants de moins de cinq ans. La situation épidémiologique dans le reste du département et dans les départements avoisinants était comparable à celle de tout le pays. Deux groupes distincts de *Neisseria meningitidis* C ont été identifiés par le centre national de référence des méningocoques.

Cette analyse fait bien apparaître la situation unique du département du Puy de Dôme aussi bien pour le taux d'incidence d'infections invasives à méningocoques du sérogroupe C que pour la sévérité des cas.

L'augmentation rapide du nombre de cas et leur sévérité ont conduit les autorités sanitaires à mener une campagne de vaccination ciblant les enfants et les jeunes adultes, de 2 mois à 20 ans, résidant dans une partie limitée du département, géographiquement définie comme celle comprenant tous les cas d'infections invasives à méningocoques du sérogroupe C déclarés depuis Mars 2001. L'inclusion des nourrissons dans la population cible a été possible grâce à la commercialisation simultanée du nouveau vaccin conjugué antiméningococcique C (MENINGITEC®). Cette proposition a été approuvée par le Comité technique des vaccinations le 11 Janvier 2002. La vaccination a également été recommandée pour les jeunes

adultes de 20-24 ans résidant dans la même zone, s'ils vivaient en internats ou en collectivité, ou s'ils travaillaient avec des enfants. Les enfants entrant dans le département pour une période limitée étaient également ciblés. Les activités de vaccination gratuite ont commencé le 16 Janvier dans les écoles, les services pédiatriques ou les centres de vaccination, et dans les cabinets médicaux. Ainsi environ 80.000 enfants et adolescents ont été vaccinés entre le 16 Janvier et le 9 Février 2002.

L'incidence des infections invasives à méningocoques du sérogroupe C a chuté très rapidement après le début de la campagne (Lévy-Bruhl et coll., 2002).

➤ Cas groupés d'infections invasives à méningocoques à Metz en Juin /Juillet 2003

Entre le 20 Juin et le 08 Juillet 2003, sept cas d'infections invasives à méningocoques sont survenus à Metz. Six cas ont été confirmés dont cinq sur des critères biologiques, tous de sérogroupe B. Un cas a été confirmé par la présence d'un purpura fulminans. Le cas non confirmé a présenté un liquide céphalo-rachidien évocateur de méningite bactérienne purulente sans que d'autres critères aient permis de confirmer le diagnostic. L'existence d'un lien épidémiologique avec un cas confirmé a conduit à le retenir parmi les cas.

Tous les patients sauf un résident dans le quartier Borny à Metz qui est considéré comme défavorisé socialement. Trois des sept cas sont cousins. Trois autres cas sont reliés au premier cas par un contact scolaire, soit direct soit indirect. Il y a un seul cas sans contact connu.

Cette analyse fait ainsi bien apparaître des liens épidémiologiques entre les différents sujets malades.

Pour cette période du 20 Juin au 8 Juillet, le taux d'incidence basé sur les six cas résidant dans le quartier de Borny s'élève environ à 33 cas pour 100.000 habitants (ou 28 pour 100.000 en excluant le cas non confirmé). La survenue en trois semaines de sept cas d'infections invasives à méningocoques dans un même quartier et la présence de liens entre six des sept cas constitue un évènement exceptionnel. De plus, le tableau clinique apparaît sévère : deux cas ont présenté un purpura fulminans et deux autres des troubles neurologiques importants à l'admission.

La chimioprophylaxie immédiate suite au premier cas n'a intéressé que le milieu familial et n'a pas inclus tous les contacts proches extra-scolaires. La chimioprophylaxie en milieu scolaire n'a été réalisé que le 29 Juin, à la suite de la survenue du troisième cas. Puis le 10

Juillet, c'est-à-dire vingt jours après la survenue du premier cas, il y a eu un élargissement de la chimioprophylaxie à l'ensemble des personnes résidant dans le quartier de Borny.

Ce retard a certainement contribué à la diffusion de la souche. Cependant, le nombre de cas secondaires observés en dehors du milieu familial paraît très supérieur au nombre de cas attendus en l'absence de mise en œuvre de la chimioprophylaxie. Ceci témoigne de la présence d'une souche présentant des caractéristiques de virulence inhabituelles.

Les données de sérotypage des souches ont permis de mettre en évidence que tous ces cas sont liés à une même souche : la souche 14 : P1-7, 16. Ce phénotype est connu pour être responsable de bouffées épidémiques. Il n'avait pas été rencontré dans le département de la Moselle depuis plusieurs années. La notion d'une souche introduite nouvellement dans la population se trouve ainsi renforcée. Comme nous l'avons vu précédemment, c'est ce même phénotype particulièrement redoutable qui a été incriminé dans la survenue de cas groupés en Seine Maritime ces dernières années.

Ainsi, plusieurs facteurs peuvent être cités pour expliquer cette situation exceptionnelle :

- l'introduction récente, dans une population non immunisée, d'une souche nouvelle plus invasive que les souches circulant habituellement.
- l'existence dans cette population de facteurs favorisant la transmission : un des facteurs de risque de la survenue d'infections invasives à méningocoques est l'existence d'une forte densité de population. La notion de logement HLM (Habitat à Loyer Modéré) évoque ce facteur de risque.

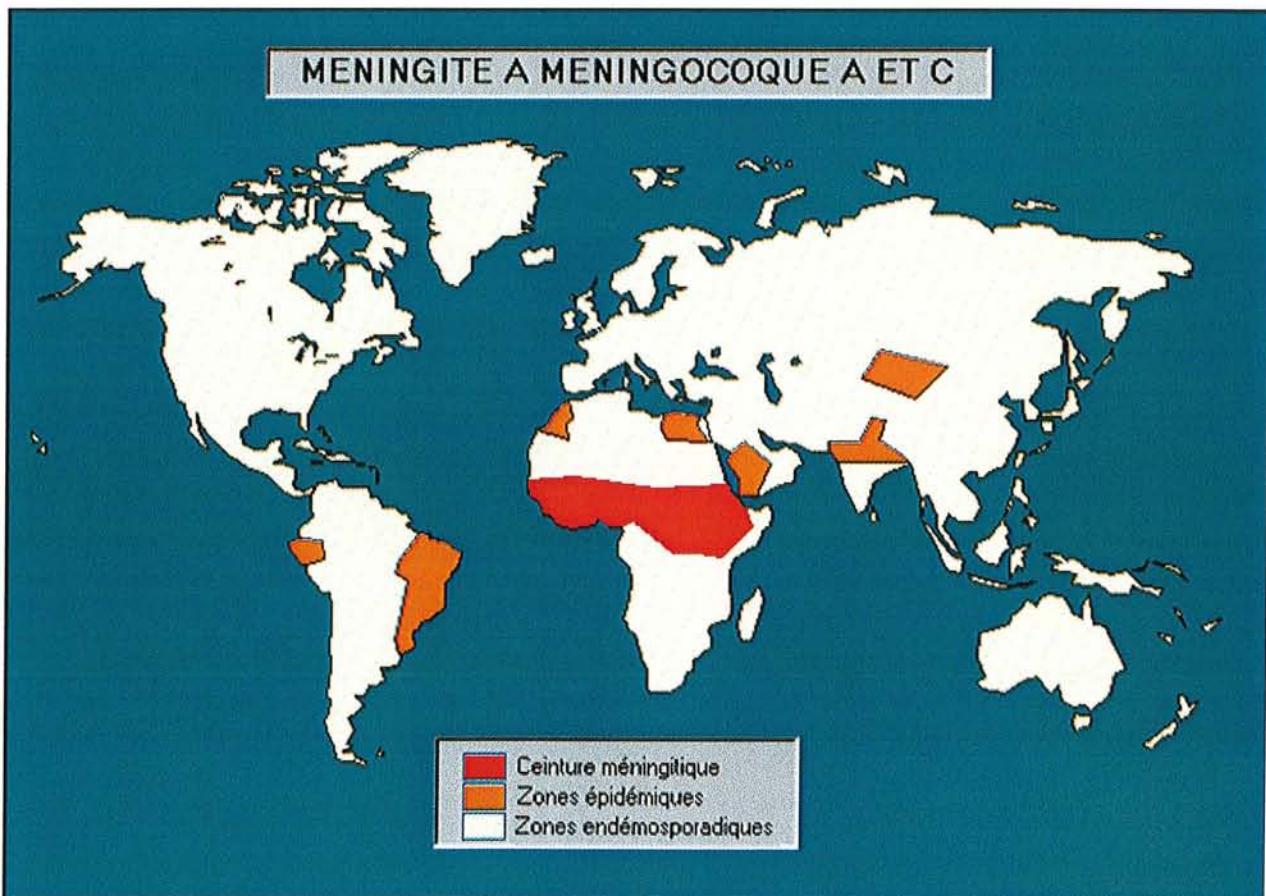
Il est à noter le rôle majeur de l'ensemble des professionnels de santé dont les pharmaciens d'officine lors de cette situation exceptionnelle. En effet, lors de la journée de la campagne de prévention (le 10 Juillet), près de 10.000 personnes furent amenées à prendre une chimioprophylaxie. Grâce en partie à la coopération des différents professionnels de santé et à l'acceptation par la population, le germe a cessé de circuler dans la population. Aucun nouveau cas n'a alors été déclaré parmi les résidents du quartier (Perrocheau et coll., 2003).

II.4 La situation mondiale

Dans les pays industrialisés, la méningite à méningocoque est présente sous forme de cas sporadiques. Les grandes épidémies surviennent encore en Asie et surtout dans la ceinture de la méningite en Afrique.

La carte représentée ci-dessous montre les zones de forte incidence à méningocoque : il s'agit essentiellement de la ceinture de la méningite en Afrique. On note également des épidémies en Asie ainsi qu'en Amérique du Sud.

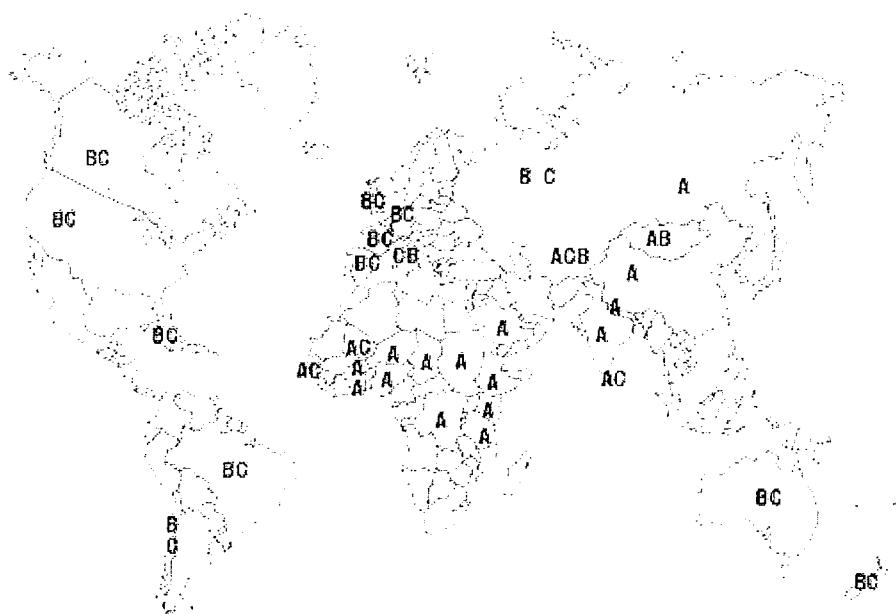
Figure n°6 : Zones d'endémie méningococcique (site internet www.chu-rouen.fr/cap/meningo.html consulté en Avril 2006)



C'est le sérogroupe A qui est essentiellement responsable des grandes épidémies en Afrique et en Asie. Le sérogroupe B provoque des cas sporadiques en Europe et en Amérique. Le sérogroupe C provoque des petites bouffées épidémiques en Amérique, en Afrique et en Asie ainsi que des cas sporadiques en Europe.

La carte ci-dessous montre la distribution des sérogroupes dans le monde : elle montre clairement la prédominance du sérogroupe A en Afrique et en Asie alors que les sérogroupes B et C sont plutôt présents en Amérique, en Europe ainsi qu'en Océanie.

Figure n°7 : Distibution des sérogroupes prédominants de *Neisseria meningitidis* (A, B et C), 1996-1997 (Tikhomirov et coll., 1997)



II.4.1 La situation en Afrique

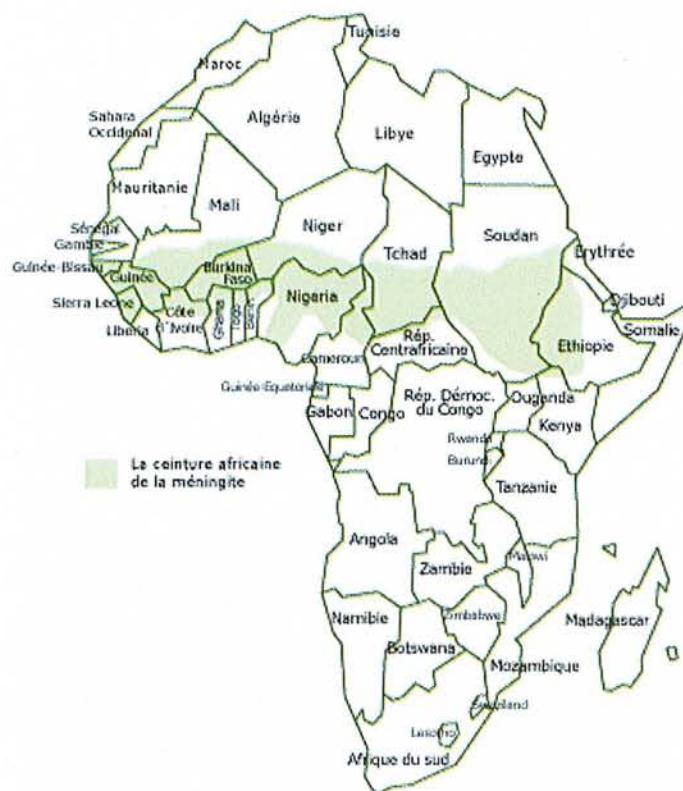
II.4.1.1 La « ceinture africaine » de la méningite

La méningite à méningocoque frappe lourdement l'Afrique subsaharienne c'est-à-dire la zone s'étendant du Sénégal à l'Ethiopie : cette zone est appelée « ceinture de la méningite ». Les pays inclus dans cette zone sont : Bénin, Burkina Faso, Nord-Cameroun, Ethiopie, Gambie, Ghana, Mali, Niger, Nord-Nigéria, Sénégal, Soudan et Tchad. Dans cette région, l'incidence de la méningite a été estimée, sur une vingtaine d'années (période comprise entre 1970 et

1992) à 800.000 cas environ (Tikhomirov et Hallaj, 1998). La méningite à méningocoque y représente ainsi un véritable problème de santé publique.

Cette zone est caractérisée par un climat particulier : on note une saison sèche en hiver dominée par des vents secs du nord et une saison humide de mousson en été. Au cours de la saison sèche (entre Décembre et Juin), à cause des vents chargés de poussières et des infections des voies respiratoires contractées en raison des nuits fraîches, l'immunité locale du pharynx est diminuée, augmentant ainsi le risque d'infections à méningocoques. Par ailleurs, le niveau socio-économique bas (habitat familial surpeuplé...) constitue également une condition favorable aux infections (Chippaux et Chabalier, 2000).

Figure n°8 : La ceinture africaine de la méningite (site internet
www.meningite.info/repartition/afrique.html consulté en Avril 2006)



II.4.1.2 Caractéristiques des épidémies africaines

Les cas sporadiques sont observés selon un cycle annuel saisonnier alors que les grandes épidémies éclatent de façon irrégulière certaines années. Au cours des cinquante dernières années, des grandes épidémies ont sévi tous les huit à douze ans.

Au cours de celles-ci, les taux d'atteinte se situent entre 100 et 800 pour 100.000 habitants. Ces grandes épidémies africaines se développent rapidement, atteignant leur sommet en quelques semaines. En l'absence de vaccination, elles peuvent durer quelques mois. Quand une bouffée épidémique survient dans une région rurale, elle peut présager d'une épidémie ultérieure plus étendue et plus intense, qui va succéder l'année suivante à la bouffée initiale. L'incidence peut rester élevée pendant un ou deux ans, culminant lors des pics saisonniers séparés par des rémissions. Ce profil épidémique, tel qu'il peut être observé au niveau national peut en fait résulter de la combinaison de nombreuses bouffées épidémiques locales, se propageant de place en place à travers le pays. Pendant les épidémies, une modification de la distribution des cas selon l'âge est souvent observée. Tandis qu'en situation endémique sporadique, les taux d'atteinte les plus élevés concernent surtout les jeunes enfants, lors des épidémies, les enfants plus âgés, les adolescents et les jeunes adultes sont également touchés (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

II.4.1.3 Les sérogroupes présents en Afrique

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est surtout le sérogroupe A qui est responsable des grandes épidémies africaines. Actuellement, les principaux sérogroupes présents en Afrique sont donc le A mais aussi le C et le W135. C'est en 2002 que le sérogroupe W135 est apparu au Burkina Faso, frappant 13.000 personnes dont 1500 sont décédées (Anonyme, 2003).

II.4.1.4 Revue des épidémies observées depuis les années 80

A partir des années 80, une vague épidémique a déferlé sur les territoires d'Afrique. Des épidémies ont alors touché des pays de la ceinture méningitique tels que Bénin, Burkina Faso, Gambie, Ghana, Mali, Niger, Nigéria, Sénégal, Tchad, Ethiopie et Soudan. Ce sont ces deux derniers pays qui, de 1987 à 1989, ont été le plus sévèrement affectés avec plus de 30.000 cas rapportés au Soudan en 1988, et plus de 40.000 cas en Ethiopie en 1989. La vague épidémique a déferlé ensuite sur l'Afrique occidentale, notamment au Niger (plus de 25.000 cas déclarés en 1995, plus de 16.000 en 1996), au Nord-Nigéria (plus de 105.000 cas déclarés en 1996, au Burkina Faso (plus de 40.000 cas déclarés en 1996, plus de 20.000 en 1997), et au Mali (plus de 7000 cas déclarés en 1996, plus de 10.000 en 1997).

C'est en cette année 1996 que l'Afrique a été frappée par la plus grande vague épidémique jamais enregistrée avec plus de 250.000 cas et 25.000 décès.

En 2002, le Burkina Faso, l’Ethiopie et le Niger ont été responsables de plus de 65% des cas survenus sur la totalité du continent. De plus, la ceinture semble s’étendre vers le Sud : en 2002, la région des grands lacs (Burundi, Rwanda, Tanzanie) a été touchée par des flambées ayant provoqué plus de 2200 cas, dont 200 décès (Anonyme, 2003).

Pour 2003 et 2004, une nouvelle vague épidémique a été annoncée en République Centrafricaine, au Tchad, au Burkina Faso, au Niger et au Nigéria.

Le début d’année 2003 a notamment fortement frappé le Burkina Faso avec plus de 7000 cas rapportés de Janvier à Avril 2003. Il en est de même pour le début de l’année 2004 avec près de 3000 cas rapportés de Janvier à Mars au Burkina Faso.

En 2005, c’est notamment le Tchad et le Soudan qui ont de nouveau connu de nombreux cas : plus de 380 cas ont été rapportés au Tchad de Janvier à Mars 2005 et 250 cas au Soudan en Février 2005.

Enfin, en début d’année 2006, on peut citer de nombreux cas au Soudan (plus de 130 cas en Janvier), au Niger (plus de 600 cas en Janvier et Février), en Ouganda (300 cas en Janvier et Février) et au Kenya (plus de 70 cas en Janvier et Février) (site internet www.who.int/csr/don consulté en Avril 2006).

II.4.2 La situation dans le reste du monde

➤ Europe

En Europe, les épidémies ont disparu et on observe des cas sporadiques provoqués essentiellement par les sérogroupes B et C.

A l’image de la situation en France, on a assisté à une augmentation de l’incidence annuelle depuis le début des années 1990 : en 1993, le taux d’incidence annuelle était de 0,9 cas pour 100.000 habitants. Puis ce taux est passé à 1,3 cas pour 100.000 habitants en 1994, 1,7 en 1995, 1,4 en 1996, 1,45 en 1998 et enfin 1,8 cas pour 100.000 habitants en 2000. Entre 2000 et 2005, ce taux reste stable.

Sur les dix dernières années, on note que l’incidence varie selon les pays : certains pays comme la France, la Finlande, l’Allemagne, la Hongrie, l’Italie et la Suède présentent un taux d’incidence relativement faible : environ 1 cas pour 100.000 habitants. L’Autriche, la

Belgique, le Danemark, la Grèce, la Norvège et la Suisse sont des pays d'incidence moyenne à savoir 1 à 3 cas pour 100.000 habitants. La Grande-Bretagne, les Pays-Bas, l'Islande et l'Espagne présentent un taux d'incidence élevé : plus de 3 cas pour 100.000 habitants.

Tout comme en France, les sérogroupes prédominants sont B et C. Les tendances récentes montrent une croissance du séro groupe C. Les tranches d'âge les plus touchées sont les enfants en bas âge et les adolescents. On note un pic saisonnier en hiver ((1) Anonyme, 2002).

Parmi les pays à taux d'incidence élevé, des flambées locales ont été observées au cours de ces dix dernières années. On peut notamment citer une flambée due au séro groupe C en Espagne en 1996/1997 où le taux d'incidence est monté à 3,7 cas pour 100.000 habitants (Anonyme, 1997).

On note également que l'Angleterre fait partie des pays à fort taux d'incidence. Un pic a notamment été observé entre Juillet 1998 et Juin 1999 où 962 cas dus au séro groupe C ont été diagnostiqués en Angleterre et au Pays de Galle, avec un taux de létalité de 10% (Anonyme, 1999). Suite à cette flambée, le programme de vaccination par vaccin conjugué a été mis en place en Novembre 1999. On a alors observé une diminution du nombre de cas dus au séro groupe C dès l'année 2000. En 2000 et 2001, l'Angleterre a été frappée par de nombreux cas dus au séro groupe W135 suite au pèlerinage de la Mecque. Ainsi, sur ces dix dernières années, la Grande Bretagne fait partie d'un des pays d'Europe à taux d'incidence élevé ((1) Anonyme, 2001).

➤ Amérique

En Amérique du Nord, comme en Europe, les épidémies ont disparu et on observe des cas sporadiques provoqués essentiellement par les sérogroupes B et C. L'incidence annuelle varie entre 1 et 3 cas pour 100.000 habitants. Des flambées locales dues au séro groupe C ont été rapportées au Canada et aux Etats-Unis en 1992/1993. Puis le Canada a été de nouveau touché par une flambée entre Décembre 1999 et Avril 2001 où 61 cas dus au séro groupe C ont été diagnostiqués.

En Avril 2000, à New York, trois cas groupés dus au séro groupe W135 ont été observés. Une nouvelle fois, ces cas étaient liés au pèlerinage de la Mecque.

L'Amérique du Sud a historiquement connu de grandes épidémies (Brésil en 1974, Cuba en 1982-1984, Chili en 1986...). Cependant, au cours de ces dernières années, on ne note plus d'épidémie (site internet www.who.int/csr/don consulté en Avril 2006).

➤ Asie

Tout comme l'Afrique mais à moindre mesure, l'Asie connaît également des épidémies.

Dans les années 80, une vague épidémique a déferlé sur les territoires d'Asie : environ 1500 cas ont été rapportés au Népal entre 1982 et 1984. En 1985, New Dehli a connu une épidémie avec plus de 6000 cas rapportés. Ces grandes épidémies sont associées au sérogroupe A qui est ainsi habituellement responsable des grandes épidémies en Asie.

Cependant, récemment, l'Asie a présenté une importante émergence du sérogroupe W135 : en effet, l'Arabie Saoudite a rapporté les flambées de méningite associées au sérogroupe W135 les plus importantes jamais enregistrées. Elles ont coïncidé avec le pèlerinage de la Mecque en 2000 et 2001. Ainsi, entre Janvier et Juin 2000, plus de 300 cas ont été notifiés au total en Arabie Saoudite. Sur les 162 cas pour lesquels on a pu obtenir une identification du sérogroupe, 98 appartenaient au sérogroupe W135 et 64 au sérogroupe A.

Puis une fois encore lors du pèlerinage de 2001, 274 cas ont été notifiés en Arabie Saoudite et sur les 160 pour lesquels le sérogroupe a pu être identifié, 152 appartenaient au sérogroupe W135 et 8 au sérogroupe A.

A la suite de ces flambées, des cas ont été notifiés dans plusieurs pays du monde et pour la plupart une association épidémiologique avec un voyage en Arabie Saoudite ou un contact étroit avec des pèlerins a pu être mis en évidence. De nombreux pèlerins ayant été infectés par le sérogroupe W135 ont ainsi importé la maladie dans leur pays de résidence à leur retour.

Ces dernières années, entre Octobre 2004 et Janvier 2005, près de 100 cas ont été rapportés aux Philippines, avec un taux de létalité de 33%.

Enfin, en 2005, l'Inde a également connu une flambée due au sérogroupe A : entre le 29 Mars et le 8 Juin 2005, 405 cas ont été rapportés, avec un taux de létalité de 11,9% (site internet www.who.int/csr/don consulté en Avril 2006).

II.4.3 Etude du cas particulier du pèlerinage de la Mecque en 2000 et 2001

En 2000, une flambée de méningococcie a démarré en Arabie Saoudite au cours du pèlerinage de la Mecque, et s'est ensuite propagée dans plusieurs pays. Au total, entre Janvier et Juin 2000, plus de 300 cas ont été notifiés en Arabie Saoudite, dont plus de 50% ont été confirmés comme appartenant au sérogroupe W135, un plus petit nombre appartenant au sérogroupe A. Plusieurs centaines de pèlerins ayant été infectés par le méningocoque W135 ont alors importé la maladie dans leur pays de résidence à leur retour. Ainsi entre Mars et Juillet 2000, 90 cas de méningococcie associés au pèlerinage du Hadj ont été notifiés par 11 pays du monde. L'Europe a été particulièrement touchée par des flambées importantes et ce sont notamment la France et la Grande Bretagne qui furent les pays les plus touchés. La plupart des cas étaient dus au sérogroupe W135 et pour la plupart d'entre eux, on a pu mettre en évidence un lien avec un voyage en Arabie Saoudite ou un contact avec un voyageur s'étant rendu dans ce pays.

Une fois encore lors du pèlerinage de 2001, environ 270 cas ont été notifiés en Arabie Saoudite dont la majorité appartenait au sérogroupe W135 et un plus petit nombre au sérogroupe A. Puis de même qu'en 2000, l'épidémie s'est alors étendue dans plusieurs autres pays. Dans le monde entier, on a alors notifié un total d'environ 50 cas liés au pèlerinage de la Mecque. Il est à noter que la Grande Bretagne a de nouveau été fortement touchée. La plupart des isolements appartaient encore une fois au sérogroupe W135 ((2) Anonyme, 2001).

III Pathologie

Dans cette partie consacrée à la pathologie proprement dite, nous exposerons la physiopathologie de la maladie puis les symptômes et enfin les séquelles.

III.1 Physiopathologie

L'habitat naturel de *Neisseria meningitidis* est l'oropharynx de l'homme. Dans certaines circonstances, encore méconnues, la bactérie peut devenir invasive et être responsable de bactériémies au cours desquelles un ensemencement méningé peut se produire.

- **Adhésion à l'endothélium oro-pharyngé**

Neisseria meningitidis adhère aux épithéliums respiratoires puis traverse cette première couche tissulaire pour atteindre le flux sanguin. Ce mécanisme d'adhésion et d'invasion dépend de l'expression de gènes codant pour les pili, comme le gène pilC1 qui joue un rôle majeur dans l'adhésion aux cellules. Une séquence génomique promotrice du gène pilC1 est d'ailleurs inducible par le contact de la bactérie avec la cellule cible. De plus, cette interaction méningocoque-cellule active, dans les monocytes et les cellules endothéliales, l'expression du Tumor Necrosis Factor α (TNF α), cytokine proinflammatoire dont le rôle est majeur dans la translocation trans-endothéliale (Taha et coll., 1998).

- **Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalo -rachidien (LCR)**

Après la phase bactériémique, pour qu'il y ait méningite, il faut que la bactérie pénètre dans le LCR. Différents arguments sont en faveur d'un ensemencement du LCR par voie hématogène, avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée (Devoe, 1982). En effet, la mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR appuie cette hypothèse. De plus, l'injection de *Neisseria meningitidis* par voie intrapéritonéale chez le rat nouveau né (Nassif et coll., 1992) ou intraveineuse chez le macaque (Amoss et Eberson, 1919) est suivie d'une colonisation du LCR.

La barrière hémato-méningée est constituée de l'endothélium des capillaires méningés et des plexus choroïdes.

Le passage de la bactérie du sang vers le LCR peut se faire par deux voies : soit au niveau des plexus choroïdes, soit par franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés. L'agent pathogène doit être capable d'adhérer aux cellules et de les traverser, soit par rupture des jonctions intercellulaires constituant la barrière hémato-méningée, soit par un mécanisme de transcytose vraie. Les facteurs d'adhésion des bactéries aux cellules endothéliales (Nassif et coll., 1994) et le lipopolysaccharide, qui augmente la perméabilité des monocouches de cellules endothéliales (Tunkel et coll., 1991 ; Patrick et coll., 1992) sont des éléments importants impliqués dans le franchissement de la barrière hémato-méningée.

- **Multiplication de la bactérie et production de cytokines dans le LCR**

Une fois que la bactérie a pénétré dans le LCR, peu d'éléments sont capables d'empêcher son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricidie sérique y font défaut : le complément est quasiment absent et la concentration en immunoglobulines est très basse.

L'élément essentiel qui fait suite à la pénétration des bactéries dans le LCR et qui conditionne l'ensemble de la cascade physiopathologique est la production de cytokines. Des dosages effectués dans le LCR d'animaux ont montré, une à trois heures après l'injection par voie intracisternale de lipopolysaccharide, une production de TNF α , d'interleukine 1 (IL 1) et d'interleukine 6 (IL 6) (Mustafa et coll., 1989a, Mustafa et coll., 1989b ; Ramilo et coll., 1990 ; Saukkonen et coll., 1990 ; Quagliarello et coll., 1991).

Cette production de cytokines précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire. L'injection d'anticorps anti-TNF α et/ou d'anticorps anti-IL 1 prévient, au moins partiellement l'apparition de cette réaction. De plus, l'injection intracisternale de TNF α et d'IL 1 est suivie d'une augmentation de la protéinorachie, d'un afflux de polynucléaires et d'une augmentation du poids du cerveau, témoin d'un œdème tissulaire.

L'ensemble de ces constatations expérimentales confirme bien que la production de cytokines est nécessaire au déclenchement de la méningite. Cette production a lieu *in situ*, indépendamment de toute production systémique puisque ces médiateurs ne peuvent pas franchir la barrière hémato-méningée et que les deux compartiments, sang et LCR, sont complètement indépendants au regard de la production de cytokines. Cette production ne peut venir que de cellules ayant une activité macrophagique au sein des méninges elles-mêmes.

- **Pénétration des polynucléaires dans le LCR**

La première conséquence de la libération de cytokines est l'afflux de polynucléaires dans le LCR. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. Les polynucléaires sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de traverser leur surface s'il y a stimulation par le TNF α , l'IL 1 ou le lipopolysaccharide.

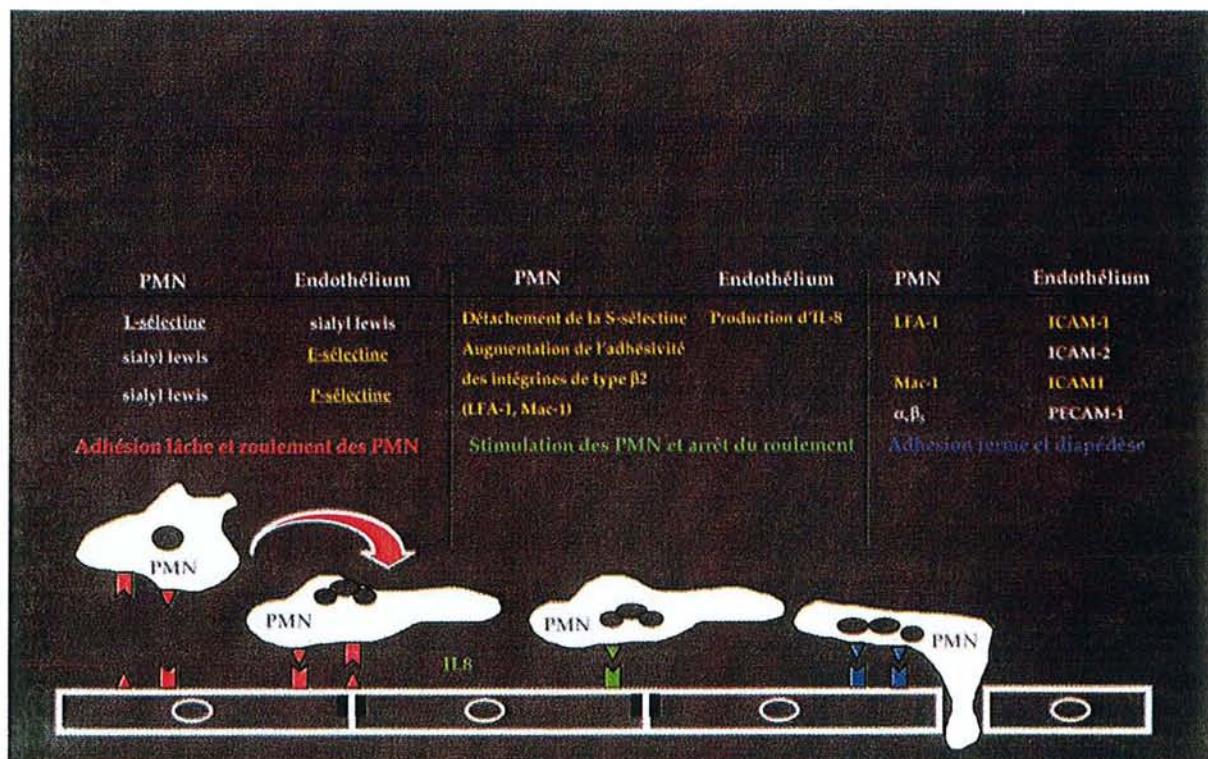
Cette extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés peut être décomposée en trois étapes (Springer, 1994) :

- La première étape dépend des sélectines (L-sélectine ou LAM1, P-sélectine ou GMP140, E-sélectine ou ELAM1). La L-sélectine est localisée à la surface de tous les leucocytes circulants (sauf sur une sous-population de lymphocytes T mémoire). La P-sélectine et la E-sélectine sont présentes à la surface des cellules endothéliales. Toutes ces sélectines interagissent avec leurs ligands respectifs. Leur rôle est de permettre une adhésion lâche entre les polynucléaires et les cellules endothéliales de l'épithélium activé. Ce processus d'adhésion s'accompagne d'un roulement des polynucléaires sur l'endothélium.
- La deuxième étape a pour but de stimuler les polynucléaires, grâce à l'augmentation du nombre de molécules d'intégrines de type $\beta 2$ à leur surface. Cette activation des polynucléaires entraîne également le décrochage des L-sélectines de la surface des leucocytes. L'ensemble de ces évènements est sous la dépendance de facteurs chimiotactiques (essentiellement l'IL8 produite par l'endothélium activé).
- La troisième étape résulte de l'interaction intégrines-ICAM1 (ligand présent sur les cellules endothéliales) qui aboutit à l'arrêt du roulement des polynucléaires et à leur étroite interaction avec l'endothélium. Ceci va ainsi permettre la diapédèse leucocytaire.

Ce modèle a été validé par de nombreuses données expérimentales. Dans le modèle de méningite expérimentale chez le lapin, l'administration de peptides inhibant l'interaction polynucléaires-sélectines et donc inhibant le roulement sur l'endothélium est responsable d'une très nette diminution de la pléiocytose méningée (Rozdzinski et coll., 1993). Des résultats similaires ont été rapportés avec la fucoïdine, un inhibiteur du roulement (Granert et coll., 1994).

La figure n°9 illustre ces étapes aboutissant à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés.

Figure n°9 : mécanismes aboutissant à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés (Bingen et coll., 1996)



- Altération de la barrière hémato-encéphalique

La deuxième grande conséquence de la production de cytokines est une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Quagliarello et coll., 1986). Ceci a été démontré chez le rat : lorsqu'on inocule les bactéries au rat, il y a augmentation de la perméabilité de la barrière dans les heures qui suivent. Cette modification résulte de l'action synergique des cytokines : le TNF α seul n'a que peu d'action mais agit en revanche de façon synergique avec l'IL1.

L'altération de la barrière est due à un relâchement des jonctions serrées des capillaires cérébraux. 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 l'altération de la barrière hémato-encéphalique, selon que le rat est neutropénique ou non (Quagliarello et coll., 1991).

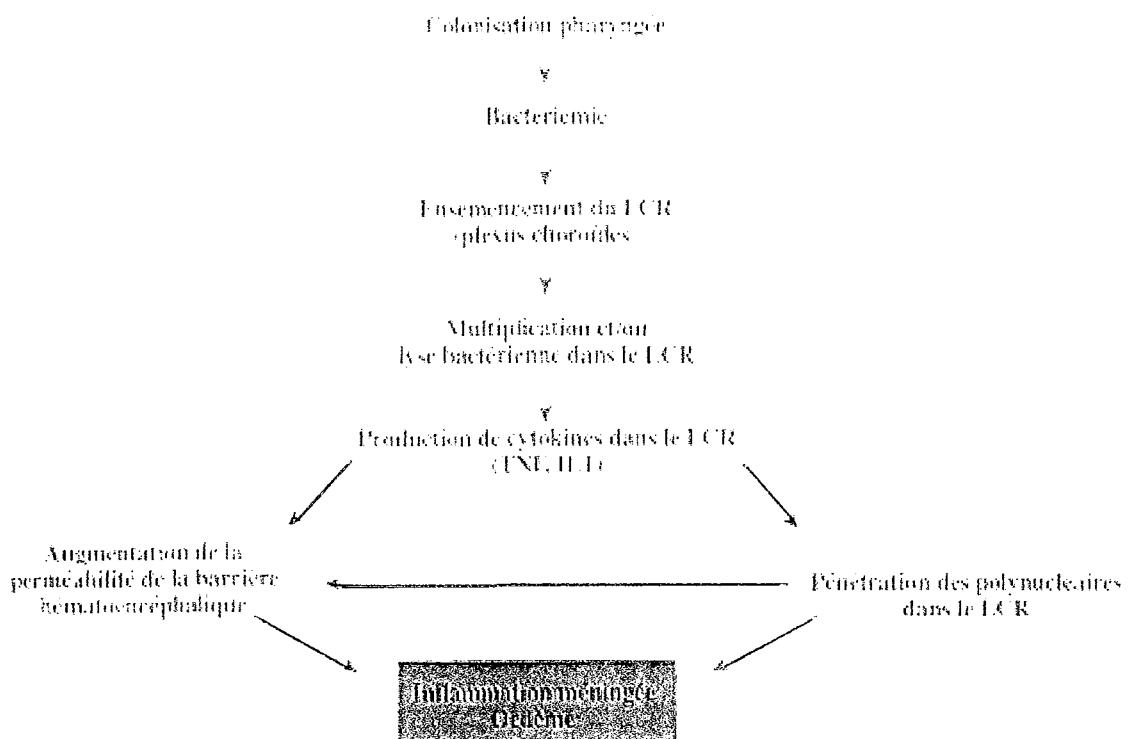
Les résultats ont montré que chez le rat neutropénique, l'altération de la barrière est moins importante que chez le rat normal, malgré la production de cytokines (Lesse et coll., 1988). Ceci suggère donc que c'est le passage des leucocytes à travers la barrière qui est responsable de l'altération de cette dernière.

- **Inflammation méningée et œdème**

L'afflux de polynucléaires et l'altération de la barrière hémato-encéphalique seraient responsables de la symptomatologie : œdème cérébral (par augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et diminution de résorption du LCR), hypertension intracrânienne, thromboses des vaisseaux méningés aboutissant à l'anoxie cérébrale.

L'ensemble de ces étapes est regroupé sur la figure n°10.

Figure n°10 : Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes (Bingen et coll., 1996)



III.2 Symptômes

III.2.1 Chez l'enfant et chez l'adulte

La période d'incubation varie de deux à dix jours avec une moyenne de trois à quatre jours.

Le début est particulièrement brutal. Un développement rapide des symptômes d'abord diffus (malaise, léger mal de tête, vomissements) est constaté, cette période dure quelques heures, puis surviennent ensuite les signes caractéristiques.

Le tableau clinique classique de la méningite à méningocoque réunit un syndrome infectieux et un syndrome méningé :

- le syndrome infectieux : fièvre élevée (pouvant aller jusqu'à 40°), frissons, éruptions cutanées dans certains cas.
- le syndrome méningé : céphalées violentes et généralisées, nausées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque. Il peut s'y ajouter des signes neurologiques tels que la prostration, le délire, le coma et/ou les convulsions.

Chez les personnes âgées, les symptômes peuvent être masqués par une autre maladie existante tels que des troubles cardiovasculaires ou la démence sénile, rendant le diagnostic encore plus difficile.

III.2.2 Chez le nourrisson

Chez les nourrissons, les signes cliniques peuvent être difficiles à reconnaître. Le début brutal et la raideur de la nuque peuvent parfois manquer.

Les nourrissons présentent de la fièvre mais les mains et les pieds peuvent parfois rester froids. Ils présentent une perte d'appétit, ils peuvent être sujet à des diarrhées ou de la constipation. Leurs pleurs sont stridents et intenses, ils deviennent apathiques, ne réagissent pas aux sollicitations et sont dans un état de somnolence permanent.

Un bombement de la fontanelle peut être observé.

III.2.3 Septicémie à méningocoque

L'apparition de taches cutanées diffuses chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte peuvent être le signe d'une septicémie à méningocoques. De petites taches violacées ou brunes peuvent

alors apparaître. Elles peuvent s'étendre sur l'ensemble du corps et peuvent parfois être accompagnées de petites vésicules à la surface de la peau. Elles ne s'effacent pas à la pression : lorsqu'on réalise le test de vitropression, elles persistent. On parle alors de purpura fulminans : ce sont des septicémies d'évolution rapide aboutissant rapidement à une défaillance hémodynamique et polyviscérale.

La présence de purpura fulminans est un critère de gravité de l'infection et une menace de choc septique imposant le traitement antibiotique et l'hospitalisation d'urgence.

III.3 Séquelles

Malgré les possibilités actuelles de diagnostic rapide et la disposition d'agents antibactériens efficaces, le pronostic d'une méningite reste toujours réservé. Même lorsqu'on diagnostique la maladie très tôt et qu'un traitement approprié est institué, on note encore des décès, habituellement dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

De plus, la méningite à méningocoque peut entraîner des séquelles : les plus fréquentes sont notamment la surdité ainsi que des séquelles neurologiques (épilepsie, déficit moteur, troubles de l'apprentissage). La surdité peut être associée à une ataxie. Ceci provient principalement de la réponse inflammatoire au niveau de l'espace sous-arachnoïdien (œdème cérébral avec compression, perfusion cérébrale diminuée...).

On peut aussi voir apparaître des nécroses cutanées : dans le cas de septicémie à méningocoque, les tissus se nécrosent sous l'effet des toxines. Dans les cas extrêmes on assiste à une importante perte irréversible des tissus. Il faut alors parfois recourir à l'amputation.

A distance, des séquelles rénales peuvent aussi survenir : une insuffisance rénale aigue peut apparaître (Denes et coll., 2002).

IV Diagnostic

La définition de cas de méningite repose d'abord sur les manifestations cliniques évocatrices, le diagnostic bactériologique est ensuite établi grâce à des prélèvements biologiques.

Nous exposerons dans un premier temps le diagnostic clinique puis le diagnostic bactériologique ainsi que les divers autres examens biologiques réalisés. Enfin nous énumérerons les critères de déclaration.

IV.1 Diagnostic clinique

Comme nous l'avons déjà vu, la méningite à méningocoque est caractérisée par un début brutal : maux de tête intenses, fièvre, nausées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque auxquels peuvent s'ajouter des signes neurologiques.

L'examen clinique doit rechercher :

- la raideur méningée : raideur de la nuque, signe de Kernig (impossibilité d'obtenir l'extension complète de la jambe lorsque le sujet est assis) ou de Brudzinski (la flexion passive de la nuque en avant provoque la flexion des jambes)
- des signes neurologiques tels que l'altération de la conscience
- un purpura
- une chute de la tension artérielle et des signes de choc

L'association d'un état de choc et d'un purpura évoque une méningococcémie fulminante (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

IV.2 Diagnostic bactériologique

Ce diagnostic comprend nécessairement l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR).

IV.2.1 Prélèvement du LCR

Le LCR est le liquide entourant la moelle épinière et le cerveau dont le rôle est de protéger le système nerveux central. C'est un liquide clair sécrété dans les ventricules cérébraux. Il circule et passe dans les espaces méningés de la base du crâne où il est réabsorbé. Il circule également dans les espaces méningés situés autour de la moelle épinière, à l'intérieur du canal formé par l'empilement des vertèbres.

Son prélèvement se fait par ponction lombaire. Cette dernière est nécessaire pour confirmer le diagnostic de méningite purulente et pour mettre en évidence le méningocoque. Elle doit être pratiquée dès qu'une méningite est suspectée, avant la mise en route des antibiotiques. Quand cela est possible, on réalise un fond d'œil avant la ponction lombaire car il peut permettre de faire le diagnostic d'une hypertension intracrânienne : dans ce cas il montre alors un œdème de la pupille. Une hypertension intracrânienne constitue une contre indication à la ponction lombaire.

Le prélèvement de LCR se fait habituellement dans l'espace L4-L5 (Lombaire 4 - Lombaire 5) ou L5-S1 (Lombaire 5 - Sacrée 1). Le geste nécessite une asepsie stricte. Avant de piquer il faut se laver les mains et se désinfecter à l'alcool puis ensuite mettre des gants. On badigeonne la peau du malade à l'alcool iodé largement autour du point de ponction afin d'éviter tout risque d'infection. Le matériel doit être parfaitement stérile, on utilise en général des aiguilles spéciales à biseau court et à mandrin. Le patient doit présenter un dos le plus rond possible : il est installé :

- soit assis, courbé en avant (figure n°11)
- soit couché sur le côté, cuisses bien fléchies sur l'abdomen et tête fléchie (figure n°12)

Une anesthésie locale peut être réalisée à l'aide d'un patch EMLA® par exemple.

Figure n°11 : position du patient : assis courbé en avant

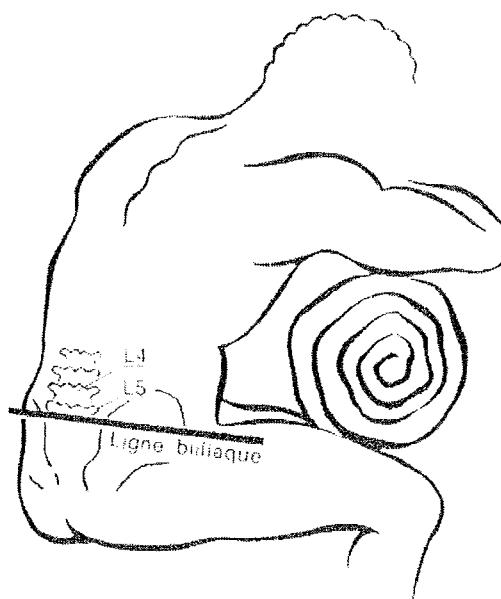


Figure n°12 : position du patient : couché sur le côté

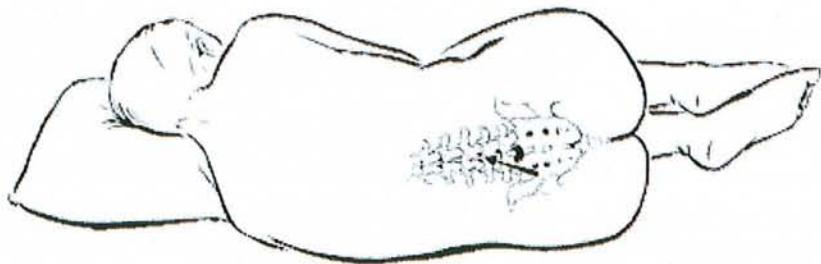


Figure n°13 : prélèvement du liquide céphalorachidien par ponction lombaire



Le LCR est recueilli dans trois tubes à hémolyse stériles pour distinguer une hémorragie méningée d'une éventuelle brèche vasculaire locale lors du prélèvement. Il fait l'objet d'analyses biochimiques, cytologiques et bactériologiques. Du fait de l'importance du diagnostic, de la fragilité des bactéries à tout écart de température, et en raison de la lyse rapide des polynucléaires, le LCR aussitôt prélevé, devra être acheminé immédiatement au laboratoire, où il sera analysé en urgence. Le rôle du laboratoire est primordial, car l'examen biologique immédiat du LCR va permettre d'étayer le diagnostic de méningite qui sera confirmé ultérieurement par la culture et ainsi de participer à la mise en route d'une antibiothérapie efficace.

IV.2.2 Etude du LCR

IV.2.2.1 Examen macroscopique

La première étape de l'analyse consiste à observer l'aspect du liquide. Le LCR normal est un liquide clair, incolore, limpide comme de « l'eau de roche ». Lors d'une méningite à méningocoque, il est habituellement trouble ou purulent à cause de l'hyperleucocytose.

IV.2.2.2 Analyse biochimique

Trois paramètres sont systématiquement dosés dans le LCR : le glucose, les protéines et les chlorures. Dans le cas d'une méningite à méningocoque on note :

- une hypoglycorachie : glucose < 0,40 g/l (au lieu de 0,45 à 0,80 g/l)
- une hyperprotéinorachie : protéines > 0,80 g/l (au lieu de < 0,60 g/l)
- le dosage des chlorures est normal (voir tableau n°4)

La glycorachie est le premier paramètre à se normaliser dans la ponction lombaire de contrôle, la persistance d'une hypoglycorachie étant de mauvais pronostic, et pouvant témoigner d'une ventriculite. Au cours du traitement, la protéinorachie est plus longue à se normaliser que la glycorachie.

IV.2.2.3 Examen cytologique

La numération en cellule de Malassez permet d'évaluer le nombre d'éléments nucléés et d'hématies par mm^3 . Habituellement, le LCR a une cellularité inférieure à 5 éléments par mm^3 . Lors d'une méningite, il y a une réaction inflammatoire et des cellules apparaissent dans le LCR : le nombre de globules blancs peut alors s'élever à plus de 1000/ mm^3 avec plus de 60% de polynucléaires (voir tableau n°4).

Tableau n°4 : Comparaison des résultats macroscopiques, cytologiques et biochimiques du LCR de sujets sains ou atteints de méningite à méningocoque (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

Sujet	Aspect du LCR	Cytologie	Glucose	Protéines	Chlorures
Sain	eau de roche	<5 éléments/mm ³	0,45 à 0,80 g/l	<0,60 g/l	120-130 mmol/l
Atteint de méningite à méningocoque	purulent	nombre d'éléments très augmenté	diminué	augmentées	normal

IV.2.2.4 Analyse bactériologique

➤ Coloration de Gram

La coloration de Gram permet la mise en évidence des bactéries dans le LCR : elle met en évidence des diplocoques à gram négatif.

➤ Culture bactérienne

Le LCR est rapidementensemencé sur un milieu de culture adapté. La culture se fait en général sur gélose chocolat, pendant 18 à 24 heures, à 37°C, sous CO₂. L'identification des germes se fait grâce à des caractères morphologiques : les colonies se présentent sous forme de colonies grisâtres, lisses, à bords réguliers et d'un diamètre de 1 à 2 mm.

➤ Détection antigénique

L'examen bactériologique de *Neisseria meningitidis* est toujours complété par la mise en évidence de ses caractères antigéniques dans le but de déterminer le sérogroupe voire le sérotyp. La mise en évidence des antigènes solubles dans le LCR est le témoin indirect de la présence de la bactérie.

Cette recherche des antigènes solubles est réalisée à l'aide de préparations d'anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques méningococciques. Elle peut être effectuée sur le LCR, mais également sur le sérum et sur les urines.

Cette détection antigénique se fait par des tests de diagnostic rapide : l'agglutination au latex est le test habituellement utilisé. Ce test utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps spécifiques de *Neisseria meningitidis* A, B, C...

Les autres techniques sont la coagglutination, la contre-immunoélectrophorèse et le test ELISA.

➤ Biologie moléculaire

Dans les cas où l'examen direct et les antigènes solubles sont négatifs, on peut tenter de mettre en évidence l'ADN bactérien par amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). L'étude de la souche se fait directement à partir du prélèvement biologique (Tikhomirov et Hallaj, 1998).

IV.3 Autres examens biologiques

Parallèlement à l'étude du LCR, le diagnostic et le bilan biologique d'une méningite sont complétés par d'autres examens biologiques :

- réalisation d'un hémogramme (numération formule sanguine) : une leucopénie est considérée comme un critère de gravité
- réalisation d'une hémoculture pour majorer les chances d'isolement du germe
- dosage de la Protéine C Réactive (PCR) : elle est très augmentée dans la majorité des cas
- dosage de la procalcitonine plasmatique : c'est un excellent marqueur pour différencier méningite virale et bactérienne : son taux reste indétectable dans les méningites virales et est toujours très élevé dans une méningite bactérienne

IV.4 Critères de déclaration

L'infection à méningocoque fait l'objet d'une déclaration obligatoire depuis 1945 qui a pour objectif de suivre les tendances épidémiologiques de la maladie. Le critère de déclaration est la confirmation de l'infection par l'isolement de *Neisseria meningitidis* dans le liquide céphalo-rachidien et/ou le sang, ou la présence d'antigènes solubles de cette même bactérie dans le LCR, le sang ou les urines.

Est considéré comme cas d'infection invasive à méningocoque tout cas remplissant au moins l'un des quatre critères suivants :

- isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, LCR, liquide pleural, liquide articulaire, liquide péricardique) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique
- présence de diplocoque Gram négatif à l'examen microscopique du LCR
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :
 - soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type
 - soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le LCR, le sang ou les urines
 - soit PCR positive à partir du LCR ou du sérum
- présence d'un purpura fulminans (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre étiologie) ((2) Anonyme, 2002).

Tout cas répondant à un de ces critères doit être signalé sans délai et par tout moyen à l'autorité sanitaire afin, dans un premier temps, de traiter le cas index et dans un second temps, de déterminer les sujets concernés par la prophylaxie et de mettre en œuvre des mesures préventives pour l'entourage.

V Traitements

Les méningites à méningocoques constituent une urgence thérapeutique. En l'absence de traitement spécifique du patient, elles ont une évolution fatale.

Dans cette partie, nous exposerons le traitement antibiotique ainsi que les traitements adjutants.

V.1 Traitement de référence : traitement antibiotique

V.1.1 Une donnée essentielle : l'urgence de l'antibiothérapie

Le traitement antibiotique doit être institué aussi rapidement que possible. L'antibiothérapie a pour but de stériliser le plus rapidement possible le foyer infectieux afin de réduire le risque de mortalité et de séquelles neurologiques ou sensorielles, tout en évitant une bactériolyse massive (car il y a alors risque d'augmentation de la réponse inflammatoire dans le LCR).

Les antibiotiques doivent être administrés aussitôt après la ponction lombaire, sans attendre les résultats du laboratoire. Même lorsque la ponction lombaire ne peut être faite d'emblée, le traitement antibiotique d'un cas suspect de méningococcie ne doit pas être différé. De même, si le LCR recueilli paraît clair mais si la symptomatologie est évocatrice d'une septicémie à méningocoque, les antibiotiques doivent être administrés en urgence : la survie du malade peut alors dépendre de cette administration immédiate.

L'antibiothérapie doit donc être débutée dès la constatation d'un LCR trouble, voire avant tout prélèvement, devant un purpura extensif.

V.1.2 Choix des antibiotiques

V.1.2.1 Facteurs d'efficacité des antibiotiques

Les facteurs d'efficacité des antibiotiques, au niveau du LCR sont :

- leur capacité de pénétration dans le LCR, résultant de la perméabilité de la barrière méningée (augmentée par la réponse inflammatoire) et des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques des antibiotiques. Les concentrations des antibiotiques

dans le LCR sont ainsi liées en grande partie aux caractéristiques physico-chimiques des molécules mais aussi aux doses utilisées, au degré d'inflammation des méninges.

La concentration d'un antibiotique dans le LCR résulte d'un équilibre entre l'entrée de la molécule à travers les membranes hémoméningées, et sa sortie. Les béta-lactamines, notamment, sont excrétées de façon active au niveau des plexus choroïdes.

- leur activité antibactérienne à l'intérieur du LCR, résultant de leur activité intrinsèque (in vitro) contre l'agent pathogène et des caractéristiques physico-chimiques du LCR.
- leur dosage et leur durée d'administration.
- leur rapidité d'action, puisqu'une bactéricidie lente et un retard à la stérilisation du LCR ont été corrélés à une augmentation de l'incidence des séquelles chez les survivants (Lebel et coll., 1989). La stérilisation rapide du LCR est donc un facteur majeur de l'évolution de la méningite.

V.1.2.2 Les antibiotiques utilisés

Actuellement, le traitement classique fait habituellement appel aux céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime) par voie intraveineuse pour une durée moyenne de 7 à 10 jours. En effet, l'apparition de souches de méningocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines a relégué ces molécules au « second rang ».

Dans tous les cas, l'hospitalisation est obligatoire.

a) Les béta-lactamines

➤ Pénicilline G

Le traitement de choix des méningites à méningocoques a longtemps été fondé sur l'administration de pénicilline G. Toutefois, l'apparition de résistance de souches de méningocoques à la pénicilline G a conduit à son abandon (voir paragraphe sur les résistances).

➤ Aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline)

De même que pour la pénicilline G, l'apparition de souches de méningocoques à sensibilité diminuée aux aminopénicillines a relégué ces molécules au rang « d'alternative ».

Ainsi, le CLAMOXYL® (amoxicilline) est aujourd'hui utilisé uniquement par défaut. On l'utilise alors sous forme intraveineuse à la posologie de :

- chez les adultes : 2 à 12 g/j
- chez les enfants : 100 à 200 mg/kg

➤ Céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfotaxime)

Actuellement, elles constituent le traitement de première intention.

- Ceftriaxone : ROCEPHINE®

La ROCEPHINE® est une céphalosporine de troisième génération caractérisée par une longue demi-vie autorisant une seule injection quotidienne. Elle présente une absence de résorption digestive imposant la voie parentérale. Elle est caractérisée par une bonne diffusion dans l'organisme y compris dans le LCR d'où son choix dans la méningite. Elle est éliminée sous forme inchangée par les urines et la bile.

Elle se présente sous deux formes : intraveineuse et intramusculaire. Ici, c'est la forme intraveineuse qui sera utilisée. Cette forme intraveineuse se présente sous quatre dosages : 2000, 1000, 500 ou 250 mg.

La ROCEPHINE® est disponible en ville sauf les flacons à 250 et 2000 mg qui sont réservés aux hôpitaux.

La posologie utilisée dans la méningite à méningocoque est : 70 à 100 mg/kg/j chez les adultes et les enfants.

- Céfotaxime : CLAFORAN®

Comme la ROCEPHINE®, le CLAFORAN® est une céphalosporine de troisième génération caractérisée par une bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien. Il est également éliminé dans les urines et la bile sous forme inchangée.

Il existe deux formes : intramusculaire et intraveineuse (ici on utilise la forme intraveineuse) et deux dosages : 1000 ou 500 mg.

Le CLAFORAN® est réservé aux hôpitaux.

La posologie utilisée dans la méningite à méningocoque est :

- chez les adultes : 200 à 300 mg/kg/j
- chez les enfants : 50 mg/kg/j

b) Le thiampénicol

Il est utilisé uniquement en seconde intention en cas d'allergie aux bêta-lactamines. On utilise alors le THIOPHENICOL® par voie intraveineuse à la posologie de :

- chez les adultes : 1,5 à 3 g/j
- chez les enfants : 30 à 100 mg/kg/j

Le tableau n°5 regroupe l'ensemble des traitements utilisés.

Tableau n°5 : Traitement d'attaque des méningites à méningocoques (Vidal, 2006)

Antibiotique	Utilisation	Posologie adultes	Posologie enfants et nourrissons
ROCEPHINE®	En 1 ^{ère} intention	70 à 100 mg/kg/j	70 à 100 mg/kg/j
CLAFORAN®	En 1 ^{ère} intention	200 à 300 mg/kg/j	50 mg/kg/j
CLAMOXYL®	A défaut de céphalosporines de 3 ^{ème} génération	2 à 12 g/j	100 à 200 mg/kg/j
THIOPHENICOL®	En cas d'allergie aux bêta-lactamines	1,5 à 3 g/j	30 à 100 mg/kg/j

c) Traitement antibiotique dans les pays défavorisés

Dans les pays en voie de développement, le traitement fait appel au chloramphénicol en solution huileuse. Ce produit est utilisé en raison notamment de son faible coût.

Sa posologie par voie intraveineuse est chez l'adulte de 1,5 à 3 g/j et chez l'enfant de 50 à 75 mg/kg/j voire 100 mg/kg/j.

V.1.3 Les résistances

Neisseria meningitidis est l'une des espèces bactériennes qui, jusqu'ici, a posé le moins de problèmes en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques. Néanmoins, quelques souches résistantes aux traitements ont été isolées.

V.1.3.1 Rifampicine

Le traitement prophylactique le mieux adapté est la rifampicine mais il est important de ne pas faire une utilisation abusive de cette molécule car cela pourrait augmenter le risque de résistance. Il est à noter que de très rares souches résistantes à la rifampicine ont déjà été décrites (Riou et Guibourdenche, 1994). Ce phénomène de résistance demeure actuellement exceptionnel.

V.1.3.2 Pénicilline

C'est le développement de la résistance à la pénicilline qui fut le fait majeur il y a quelques années. Deux mécanismes ont permis aux méningocoques d'acquérir une résistance à la pénicilline :

- le premier, décrit par Dillon en 1983, est lié à la production d'une bêta-lactamase codée par un plasmide précédemment retrouvé chez *Neisseria gonorrhoeae*. Les souches présentant ce mécanisme de résistance ont peu diffusé et n'ont été isolées que ponctuellement au Canada, en Afrique du Sud et en Espagne (Dillon et coll., 1983).
- le second mécanisme est lié à une diminution progressive de la sensibilité à la pénicilline. Il s'agit d'un mécanisme moléculaire analogue à celui décrit pour les pneumocoques. Ces souches résistantes sont en partie dues à des recombinaisons génétiques à partir des *Neisseria* commensales. Un phénomène de recombinaison avec des fragments d'ADN provenant des *Neisseria* commensales entraîne la formation d'un gène codant pour une protéine de liaison à la pénicilline (PLP). Ce sont ces protéines de liaison à la pénicilline qui présentent une affinité diminuée pour les bêta-lactamines (Spratt et coll., 1992).

Les souches sont classées en souches modérément résistantes lorsque la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est comprise entre 0,1 et 1 mg/l et en souches présentant un haut niveau de résistance lorsque la CMI est supérieure à 1mg/l. Une résistance modérée de souches de méningocoques à la pénicilline G, définie par une augmentation des CMI entre 0,12 et 1 mg/l a été rapportée dès 1985 en Espagne (Saez-Nieto et coll., 1987). Ces souches modérément résistantes ont ensuite été rapportées dans de nombreux pays : Royaume-Uni, Afrique du Sud, Canada, Grèce, Suisse, Roumanie, USA. Il en est de même en France où le même phénomène est apparu par la suite.

Des échecs de traitement par la pénicilline de méningites méningococciques ont été observés. Ainsi, il semble préférable actuellement d'utiliser en première intention une céphalosporine de troisième génération.

V.1.3.3 Chloramphénicol

Des souches de *Neisseria meningitidis* fortement résistantes au chloramphénicol ont été décrites par deux équipes de l’Institut Pasteur à Paris.

Ces chercheurs ont mis en évidence une très forte résistance au chloramphénicol sur onze souches de *Neisseria meningitidis* isolées du liquide céphalorachidien de patients entre 1987 et 1996 à l’Institut Pasteur de Ho Chi Minh Ville au Vietnam, et sur une souche provenant d’un enfant hospitalisé en 1993 en France. L’étude des souches bactériennes par diverses études d’épidémiologie moléculaire a indiqué que ces souches étaient différentes et qu’il ne s’agissait donc pas de la dissémination d’une même souche. Elles appartiennent au sérogroupe B que l’on trouve principalement en Europe et en Amérique du Nord.

Les chercheurs ont cloné et séquencé le gène responsable de la résistance au chloramphénicol, un gène déjà décrit chez une bactérie très différente, *Clostridium perfringens*. Ce gène, situé sur le chromosome bactérien, permet la production d’une enzyme qui inactive l’antibiotique : une chloramphénicol acétyltransférase.

Si l’origine de l’acquisition de ce gène de résistance par *Neisseria meningitidis* demeure inconnue, on sait par contre que les *Neisseria* s’échangent aisément du matériel génétique : ce sont des bactéries dites « transformables », c'est-à-dire capables d’intégrer facilement dans leur chromosome de l’ADN provenant d’une autre souche. Un caractère génétique particulier peut donc rapidement se répandre au sein de l’espèce *Neisseria* (Galimand et coll., 1998).

La dissémination de la résistance de méningocoques au chloramphénicol semblerait donc être à craindre et notamment dans les pays en voie de développement où cet antibiotique peu coûteux est classiquement utilisé. Si elle survenait dans le sérogroupe A prédominant en Afrique, elle pourrait alors poser de graves problèmes de santé publique.

V.2 Traitements adjutants

V.2.1 Place de la corticothérapie

L'utilisation des corticoïdes dans le cadre des méningites à méningocoques est controversée. En effet, les corticoïdes et notamment la dexaméthasone sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des cytokines, des prostaglandines et des leucotriènes libérés au cours de la méningite et impliqués dans la constitution des séquelles neurosensorielles. Cependant, si la démonstration de cet effet bénéfique a surtout été apportée dans le cadre des méningites à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant, il n'en est pas de même pour les méningites à méningocoques. Une étude conduite au Caire par Grgis et coll. comparait deux groupes de patients atteints de méningite à méningocoques : le premier groupe recevait uniquement des antibiotiques alors que le second recevait une corticothérapie associée à l'antibiothérapie. Au cours de cette étude, aucun bénéfice n'est mis en évidence chez les patients recevant des corticoïdes (Grgis et coll., 1989). Une autre étude a également montré une évolution équivalente chez les patients recevant des antibiotiques seuls et chez ceux recevant une dose de dexaméthasone associée à l'antibiothérapie (Syrogiannopoulos et coll., 1994).

Quelques autres études sont disponibles mais leur complexité et leur interprétation difficile conduisent à des résultats souvent imprécis et contradictoires. A l'heure actuelle, le manque de données ne permet donc pas de recommander l'usage des corticoïdes dans le traitement des méningites à méningocoques.

De plus, il existe des inconvénients potentiels à l'administration des corticoïdes :

- par la modification symptomatique rapide qu'ils peuvent entraîner, les corticoïdes sont susceptibles d'interférer avec l'appréciation de l'évolution et risquent ainsi de conduire à des erreurs d'interprétation clinique.
- dans des modèles animaux, il a été constaté sous dexaméthasone une réduction de la pénétration de certains antibiotiques (dont les céphalosporines de troisième génération) dans le liquide céphalorachidien. En diminuant l'inflammation, les corticoïdes diminuent aussi le passage des antibiotiques dans le liquide céphalorachidien et retardent ainsi la stérilisation.

Au total, le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie ne permet pas de recommander l'usage des corticoïdes dans le traitement des méningites à méningocoque.

V.2.2 L'hydratation

Les méningites représentent une étiologie du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). L'hémodilution secondaire à ce syndrome d'antidiurèse pourrait aggraver l'œdème cérébral et favoriser les séquelles. Il est donc essentiel de surveiller le poids, la diurèse et l'équilibre hydro-éléctrolytique.

Dans la situation d'un patient sans évidence de choc, d'hypovolémie ou de déshydratation, les apports hydriques perfusés doivent être normaux, voire légèrement supérieurs pour compenser un déficit hydrique. Il en est de même des apports sodés. En revanche, le malade doit être soigneusement surveillé quant à la survenue possible d'un SIADH par contrôle régulier du poids, de la diurèse, de la natrémie.

Le SIADH avéré est une situation globalement rare au cours de l'évolution des méningites. Il se rencontre habituellement dans le cas de méningites accompagnées de troubles neurologiques sévères. Le diagnostic de SIADH est évoqué devant une oligurie associée à une prise de poids. Il repose sur des critères biologiques : hyponatrémie $< 130 \text{ mmol/l}$ contrastant avec la persistance d'une natriurèse élevée. L'élément décisif est une osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité plasmatique.

Dans ces cas de SIADH, une restriction hydrique est alors indiquée. Le traitement comportera alors :

- une restriction hydrique plus ou moins sévère en fonction de la gravité de l'hyponatrémie
- une recharge sodée destinée à compenser le déficit lié à l'hypernatrurièse
- dans les formes très sévères, on pourra en outre administrer un diurétique (furosémide à la posologie de 1 à 2 mg/kg en intraveineuse) (Bingen, 2001).

V.2.3 Contrôle et prévention des convulsions

L'administration d'anticonvulsivants peut être indiquée. Le traitement fait alors appel à la phénytoïne, au phénobarbital ou éventuellement aux benzodiazépines en cas de crise prolongée.

La prescription systématique de barbituriques à titre préventif à la phase initiale de la méningite n'est pas une recommandation classique. L'efficacité de l'utilisation du phénobarbital en prophylaxie des convulsions n'est pas clairement établie.

V.2.4 Traitement du choc septique

Dans les cas de formes graves avec purpura fulminans et choc septique, le traitement d'urgence comprend en plus de l'administration immédiate d'antibiotiques :

- remplissage vasculaire par colloïdes
- oxygénothérapie

VI Prophylaxie

La prophylaxie des méningites à méningocoque comporte deux volets : la chimioprophylaxie et la vaccination. Une antibiothérapie prophylactique destinée à prévenir la survenue de cas secondaires doit être appliquée le plus rapidement possible dans l'entourage du cas index.

Parallèlement à cette chimioprophylaxie, la vaccination permet de prévenir les risques d'infection.

VI.1 Chimioprophylaxie

La prévention des cas secondaires d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des « sujets contacts ».

L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les « sujets contacts » et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

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
- les sujets ayant eu des contacts répétés avec le cas, dans les dix jours précédent l'hospitalisation
- les collectivités d'enfants (crèche, écoles primaires, collèges, lycées...)

La prophylaxie des sujets contacts est régie par une circulaire (voir circulaire en annexe).

VI.1.1 Choix de l'antibiotique

L'antibiotique administré doit répondre à plusieurs critères :

- il doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et ne doit pas créer d'émergence de souches résistantes
- il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le méningocoque

- son action doit être rapide et prolongée dans le temps
- il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications
- il doit être d'un emploi pratique

Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine (RIFADINE®). C'est cette molécule qui présente le taux d'efficacité le plus important (75 à 98%). Elle est utilisée pendant deux jours seulement et le taux de réacquisition est faible (environ 10% au bout d'un mois). Depuis plus de dix ans, l'efficacité de cette antibioprophylaxie est largement constatée puisque les cas secondaires ont été inférieurs à 2%.

Il existe peu d'effets indésirables aux doses employées dans cette indication. On peut citer :

- coloration orangée des urines, des selles, des larmes, des lentilles de contact (ce qui engendre des précautions d'emploi chez les sujets porteurs de lentilles)
- nausées et vomissements
- hépatotoxicité
- réactions allergiques : éruptions cutanées, fièvre

La rifampicine est inducteur enzymatique. Elle risque donc notamment de diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux d'où la nécessité de prévenir toute jeune fille en âge de procréer.

En cas de contre-indication à la rifampicine (grossesse, hypersensibilité à la rifampicine, porphyries, maladie hépatique sévère), la spiramycine (ROVAMYCINE®) est alors utilisée. Elle présente deux inconvénients majeurs : elle doit être prise pendant cinq jours de suite (ce qui rend plus difficile l'observance du traitement) et le taux de réacquisition est important.

D'autre part, des études ont démontré l'efficacité d'autres antibiotiques qui pourraient être utilisés comme une alternative à l'utilisation de la rifampicine : il s'agit de la ciprofloxacine et de la ceftriaxone. Au cours d'une étude réalisée en Afrique, des chercheurs ont comparé l'utilisation de la rifampicine à celle de la ciprofloxacine et de la ceftriaxone. Les taux d'éradication au cours de cette étude étaient d'environ 96% pour la rifampicine, 88% pour la ciprofloxacine et 95% pour la ceftriaxone (Cuevas et coll., 1995).

Cependant, en l'état actuel des données, la rifampicine reste toujours le traitement recommandé.

VI.1.2 Posologie et durée du traitement

La chimioprophylaxie doit être effectuée dans les 24 à 48 heures après le diagnostic et au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas. La durée du traitement est de deux jours pour la rifampicine et cinq jours pour la spiramycine.

Le tableau ci-dessous regroupe la posologie et la durée du traitement selon l'antibiotique utilisé.

Tableau n°6 : posologie et durée du traitement des antibiotiques utilisés dans la chimioprophylaxie des méningites à méningocoque

Médicament utilisé	Age du sujet	Posologie	Durée du traitement
Rifampicine	Adulte	600 mg 2 fois/jour	2 jours
	Enfant > 1 mois	10 mg/kg 2 fois/jour	
	Enfant < 1 mois	5 mg/kg 2 fois/jour	
Spiramycine	Adulte	3 000 000 UI 2 fois/jour	5 jours
	Enfant	75 000 UI /kg 2 fois/jour	
Ciprofloxacine	Adulte	500 mg	Une seule prise par voie orale
Ceftriaxone	Enfant < 15 ans	125 mg	Une seule dose par voie intramusculaire
	Adulte	250 mg	

VI.2 Vaccination

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 protection vaccinale a pour but d'induire des anticorps bactéricides, qui peuvent être obtenus par l'injection d'un composant de la paroi bactérienne.

VI.2.1 Développement des vaccins

Pour lutter contre les épidémies de méningites à méningocoques, et notamment contre les grandes épidémies africaines, des vaccins à germes entiers tués ont été préparés dès le début du siècle. Il y eu ainsi de nombreuses tentatives de vaccination se soldant finalement par des échecs. Ces vaccins n'étaient pas efficaces et très réactogènes du fait de leur teneur en endotoxine bactérienne.

Pour lutter contre les grandes épidémies, la chimioprophylaxie par sulfamides était très efficace jusqu'au début des années 1960. Puis la résistance aux sulfamides apparut et augmenta rapidement. Il devenait alors urgent de développer des vaccins efficaces contre les infections méningococciques.

En 1966, Goldschneider, Gotschlich et Artenstein étudièrent au « Walter Reed Army Institute of Research » des Etats-Unis l'immunité humorale dans l'infection méningococcique. Ils montrèrent une corrélation directe entre l'absence d'anticorps bactéricides et la susceptibilité à l'infection, et montrèrent que ces anticorps bactéricides étaient spécifiques des polyosides capsulaires des méningocoques.

L'étape suivante pour la préparation des vaccins fut donc d'isoler et de purifier les polyosides des groupes A, B et C. En 1969, Gotschlich et coll. eurent l'idée d'utiliser un détergent pour les extraire des corps bactériens. Les polyosides A et C se révélèrent parfaitement immunogènes chez l'homme, contrairement au polysaccharide B qui n'est pas immunogène dans l'espèce humaine. Puis les polyosides Y et W135, possédant également un excellent pouvoir immunogène, ont été également purifiés.

Cependant, ces vaccins polysaccharidiques A, C, Y, et W135 présentent un inconvénient majeur : leur très faible immunogénicité chez les nourrissons (due au fait qu'ils entraînent une réponse immunitaire thymo-indépendante). On a alors cherché à les transformer de façon à ce qu'ils deviennent efficaces chez ces derniers. La recherche s'est alors tournée vers la transformation de la réponse immunitaire thymo-indépendante en réponse thymo-dépendante. C'est ainsi que sont apparus les vaccins polysaccharidiques conjugués.

Actuellement, plusieurs vaccins polysaccharidiques actifs vis-à-vis des méningocoques de sérogroupe A, C, Y, W135 ont une autorisation de mise sur le marché.

Des vaccins contre le méningocoque B sont en cours d'étude et l'un d'entre eux dispose actuellement d'une autorisation temporaire d'utilisation dans le cadre d'une campagne de vaccination en Seine-Maritime.

VI.2.2 Les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135

Ces vaccins sont fabriqués à partir du polysaccharide de capsule. Aujourd'hui, quatre antigènes polysaccharidiques sont disponibles, relevant des sérogroupes A, C, Y et W135. Ils sont distribués sous forme lyophilisée, et sont injectés par voie intramusculaire ou sous cutanée.

On dispose en France de deux types de vaccins différents :

- vaccins polysaccharidiques non conjugués
- vaccins polysaccharidiques C conjugués

VI.2.2.1 Vaccins polysaccharidiques non conjugués

Ils sont composés de polysaccharides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis*.

On dispose de deux vaccins :

- vaccin antiméningococcique A + C : VACCIN MENINGOCOCCIQUE POLYOSIDES A + C®
- vaccin antiméningococcique A + C + Y + W135 : MENOMUNE®

a) Immunologie et schéma de vaccination

Ils sont peu efficaces chez le nourrisson car ils induisent une réponse immunitaire de type thymo-indépendante, mettent en jeu le système lymphocytaire B dont la maturité n'est totale qu'à partir de 2 ans. Etant donné que ce sont les nourrissons qui sont les plus sujets aux infections méningococciques, ceci constitue un inconvénient majeur.

➤ Vaccin antiméningococcique A + C

Ce vaccin bivalent contient 50 microgrammes de polyoside purifié de chacune des deux valences.

La protection est assurée à partir du 10^{ème} jour suivant l'injection et persiste pendant environ 4 ans. Ce vaccin A+C n'est parfaitement immunogène qu'à partir de l'âge de 2 ans (Gold et

coll., 1979) puisque la réponse immunitaire induite est de type thymo-indépendante. Certes le polyoside A induit des anticorps dès l'âge de 3 mois, mais à un taux faible et peu durable (Peltola et coll., 1977).

Une étude concernant le vaccin polysaccharidique A donne les réponses anticorps anti-A en fonction de l'âge : on constate bien que la concentration en anticorps augmente avec l'âge, comme le montre le tableau n°7.

Tableau n°7 : Réponse anticorps 1 mois après la vaccination avec le vaccin polysaccharidique A, suivant l'âge (Lepow, 1994)

Age	Concentration moyenne en anticorps anti-A (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

Quant au polyoside C, il faut attendre l'âge de 6 mois pour que la vaccination fasse apparaître des anticorps qui ne sont d'ailleurs qu'éphémères.

Au final, le vaccin antiméningococcique A + C est considéré comme efficace uniquement à partir de l'âge de 2 ans. Il s'administre en une dose unique aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Une revaccination peut être effectuée 2 à 4 ans après, en fonction du risque d'exposition. L'injection se fait par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

➤ Vaccin antiméningococcique A + C + Y + W135

Comme nous l'avons déjà vu, les polyosides méningococciques des groupes Y et W135 possédant un excellent pouvoir immunogène, ont été également purifiés. Un vaccin tétravalent a donc pu être préparé : MENOMUNE®.

Il est donc préparé à partir d'antigènes polyosidiques purifiés de méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W135.

Comme le vaccin précédent, il induit une réponse de type thymo-indépendante. Il est donc utilisable chez les enfants uniquement à partir de 2 ans et chez les adultes. L'injection s'effectue par voie sous-cutanée en une dose unique. Un rappel peut être indiqué après 3 à 5 ans en cas d'exposition continue au risque de contamination. Il est notamment indiqué chez les voyageurs se rendant au pèlerinage de la Mecque.

Il est réservé aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile.

b) Indications

Ils sont utilisés dans les indications suivantes :

- maîtrise des épidémies dans les zones fortement endémiques
- prophylaxie des sujets contacts des cas sporadiques causés par les groupes A, C, Y et W135
- voyages vers les zones hyperendémiques : ceinture africaine de la méningite, pèlerinage à la Mecque. Le vaccin quadrivalent fait maintenant partie des exigences d'ordre médical pour les voyageurs se rendant au pèlerinage de la Mecque.

On peut aussi vacciner : les personnes ayant une déficience immunitaire, les chercheurs et personnels de laboratoires exposés en routine à *Neisseria meningitidis*.

c) Tolérance

D'une manière générale, ces vaccins polysaccharidiques bivalents ou tétravalents sont très bien tolérés.

Des études de tolérance (Roberts et Bryett, 1988 ; Novelli et coll., 1989 ; Yergeau et coll., 1996) ont rapporté quelques effets secondaires locaux (environ 1%) de type rougeur, tuméfaction ou douleur, et généraux (environ 1%) de type fièvre, vomissements ou diarrhées. Quelques réactions de type allergique ont été également signalées.

Cependant, globalement, lors des campagnes de vaccination, peu de réactions secondaires ont été constatées.

d) Efficacité

D'une manière générale, ces vaccins ont fait l'objet de nombreuses études qui 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 2 ans et chez les adultes). Les résultats sont nettement moins bons chez les nourrissons.

Les résultats de quelques études démontrant l'efficacité des vaccins polysaccharidiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau n°8 : Etudes démontrant l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A (Peltola, 1998)

Pays, année	Nombre de cas étudiés	Age des cas étudiés	Durée de l'étude	Efficacité
Soudan, 1973	20.000	scolaire	4 mois	100%
Finlande, 1974	37.000	armée	9 mois	84%
Nigeria, 1979	20.000	>1 an	3 ans	93%
Gambie, 1983	670.000	>1 an	24 mois	78%
Mongolie, 1994		2-8 ans	1 an	92%

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 à 75% chez les enfants âgés de 24 à 36 mois, mais apparemment non protecteur chez les moins de 24 mois.

En 1993, une étude sur l'impact d'une immunisation en masse contre le méningocoque C est lancée au Canada. 84% de la population cible, âgée de 6 mois à 20 ans, fut vaccinée. Cette étude montre une très bonne efficacité du vaccin 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 (De Wals et coll., 1996).

e) Grossesse et allaitement

Les données sont insuffisantes mais cependant la gravité des infections à méningocoques ne doit pas faire exclure le vaccin quand le risque d'exposition est clairement défini.

VI.2.2.2 Vaccins polysaccharidiques C conjugués

On dispose de quatre spécialités sur le marché :

- MENINGITEC®
- MENINVACT®
- MENJUGATE®
- NEISVAC®

a) Immunologie et schéma de vaccination

Ces vaccins sont constitués d'oligosides C conjugués à une protéine de *Corynebacterium diphtheriae* et adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

La conjugaison du polysaccharide à une protéine modifie la nature de la réponse qui devient thymo-dépendante, effective dès la naissance et inductrice d'une mémoire (Stein, 1992). L'avantage majeur de ces vaccins est donc lié à la conjugaison qui permet d'être efficace dès le plus jeune âge en induisant une immunité thymo-dépendante. Contrairement aux vaccins non conjugués, ils sont donc utilisables chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois.

La synthèse des anticorps apparaît à partir du 10^{ème} jour suivant l'injection et l'immunité conférée persiste au minimum 3 ans.

Pour MENINGITEC®, MENINVACT® et MENJUGATE® : chez les nourrissons de 2 à 12 mois, il est nécessaire d'administrer trois doses espacées de un mois alors que chez les enfants à partir de 12 mois ainsi que chez les adolescents et les adultes, une dose unique suffit.

Pour NEISVAC® : chez les nourrissons de 2 à 12 mois, il est nécessaire d'administrer deux doses avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses alors que chez les enfants à partir de 1 an ainsi que chez les adolescents et les adultes, une seule dose est injectée.

L'injection s'effectue par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

b) Indications

Ils sont utilisés dans les groupes à risques suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoques de sérogroupe C
- dans les zones où l'incidence du méningocoque de sérogroupe C est particulièrement élevée
- les sujets souffrant de déficience immunitaire

c) Tolérance

La survenue de réactions au site d'injection d'intensité modérée (rougeur, gonflement, douleur) et de fièvre peut survenir dans les 24 à 48 heures qui suivent la vaccination.

d) Efficacité

L'efficacité a pu être mesurée au cours d'une vaccination de masse au Royaume-Uni qui s'est déroulée de fin 1999 jusqu'à Mars 2004.

Dans ce programme de vaccination généralisée en Angleterre, les nourrissons recevaient trois doses du vaccin à 2, 3 et 4 mois. De plus, tous les enfants âgés de 5 mois à 18 ans ont été vaccinés dans le cadre de la campagne de rattrapage : il s'agissait d'administrer deux doses à au moins quatre semaines d'intervalle aux enfants âgés de 5 mois à 1 an et une seule dose à ceux qui étaient âgés de plus de 1 an. Les résultats de l'étude ont montré que l'efficacité du vaccin était de l'ordre de 87 à 98%. On n'observait pas de différence significative de l'efficacité entre les groupes d'âge. Plus particulièrement, au cours de l'année suivant la fin de la vaccination, l'efficacité se chiffrait à 93% chez les nourrissons qui avaient reçu trois doses du vaccin selon le calendrier de vaccination systématique. Pour ce qui est des enfants qui faisaient partie du programme de rattrapage, l'efficacité dans l'année suivant la fin de la vaccination atteignait 87% chez les nourrissons vaccinés entre 5 et 11 mois, 88% chez les enfants vaccinés entre 1 et 2 ans, 98% chez ceux vaccinés entre 3 et 4 ans et 96% chez les adolescents.

Cependant, après une période de suivi de quatre ans, l'efficacité du vaccin chez les enfants ayant été vaccinés selon le schéma systématique pour nourrisson avait chuté de façon marquée pour se chiffrer à 66%. Dans toutes les autres classes d'âge, l'efficacité s'est maintenue jusqu'ici autour de 90% ou plus dans les années suivant la vaccination. Il

semblerait donc que le schéma prévoyant trois doses à 2, 3 et 4 mois offre une protection adéquate contre l'infection pendant au moins un an après la série vaccinale mais ne confère pas une protection prolongée au-delà, contrairement au schéma vaccinal qui prévoit l'administration du vaccin aux nourrissons âgés de plus de 5 mois (Trotter et coll., 2004).

e) Grossesse et allaitement

De même que pour les vaccins non conjugués, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque sur le développement de la grossesse. Cependant, en cas de risque clairement défini, la vaccination est envisageable.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des différents vaccins antiméningococciques.

Tableau n°9 : résumé des caractéristiques des vaccins antiméningococciques (Vidal, 2006)

Spécialités	Age d'utilisation	Nombre d'injection	Voie d'administration
MENINGITEC®	A partir de 2 mois	De 2 à 12 mois : 3 doses espacées de 1 mois Enfant > 12 mois : 1 dose unique	IM
MENINVACT®			
MENJUGATE®			
NEISVAC®	A partir de 2 mois	De 2 à 12 mois : 2 doses espacées d'au moins 2 mois Enfant > 12 mois : 1 dose unique	IM
VACCIN MENINGOCOCCIQUE	A partir de 2 ans	1 dose unique	IM ou SC
POLYOSIDIQUE A + C®			
MENOMUNE®	A partir de 2 ans	1 dose unique	SC

IM : Intra-Musculaire ; SC : Sous-Cutanée

Il est à noter que tous ces vaccins sont non remboursés par la sécurité sociale.

VI.2.3 Les vaccins antiméningococciques B

Il n'existe aujourd'hui pas de vaccin contre le méningocoque B mais des approches dans le développement d'un vaccin sont activement explorées.

Un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque B n'a pu être développé, car la capsule de ce dernier est peu immunogène, probablement à cause de la similitude de sa structure avec les protéines du soi. En effet, le méningocoque de sérogroupe B est entouré d'un polysaccharide qui est reconnu par l'organisme comme un antigène du soi.

Après l'échec des antigènes de capsule de méningocoque B pour fournir un vaccin, l'attention s'est portée sur les protéines de la membrane externe. Ces dernières constituent une approche dans le développement d'un vaccin, puisqu'elles sont immunogènes. Plusieurs équipes se sont penchées sur l'élaboration d'un vaccin à partir de ces protéines et différentes études sur le terrain ont été réalisées.

VI.2.3.1 Vaccin bivalent, type cubain

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. Chaque dose de vaccin contient 50 microgrammes de protéines de la membrane externe du méningocoque B et 50 microgrammes de polysaccharide C. Il est produit à Cuba.

Une étude concernant son efficacité a été réalisée au Brésil (à Sao Paulo) où ce vaccin a été donné entre Juin 1990 et Juin 1991 à environ 2,4 millions d'enfants âgés de 3 mois à 6 ans. Cette étude montre une efficacité de 74% chez les enfants âgés de plus de 4 ans, de 47% chez les enfants âgés de 2 à 4 ans mais ne montre aucune réponse chez les moins de 2 ans (Moraes et coll., 1992).

Ce vaccin basé sur les protéines de membrane externe produit donc une immunité protectrice chez les adultes et chez les enfants de plus de 4 ans mais n'apporte aucune protection chez les enfants en bas âge.

De plus, il n'apporte aucune immunité durable. En effet, l'efficacité se corrèle avec la capacité du vaccin à stimuler la production d'anticorps bactéricides. Hors, on constate que les deuxièmes et troisièmes doses n'amplifient pas les titres d'anticorps à des niveaux élevés. C'est pourquoi l'efficacité du vaccin diminue dans les années suivant l'immunisation (Thomas, 2004).

Ce vaccin Cubain (développé à partir de la souche B4, P1-15) présente également un autre inconvénient majeur : il ne serait pas efficace contre les souches hétérologues (c'est-à-dire qu'il ne serait pas efficace contre d'autres sérotypes de méningocoque B). Il induit une bonne protection uniquement contre les souches homologues.

VI.2.3.2 Vaccin vésiculaire, type norvégien

Une épidémie de méningite à méningocoque B qui dura 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. Ce vaccin est synthétisé par le centre national de santé publique à Oslo. Il est basé sur la souche B15, P1-7,16. La réponse immune induite est majoritairement dirigée contre la protéine PorA caractéristique du sous sérotype P1-7,16.

Chaque dose de vaccin contient 25 microgrammes de protéines de la membrane externe de classes 1, 3, 4, 5 et du lipopolysaccharide. Il induit des anticorps dirigés contre les protéines et contre le lipopolysaccharide. On sait que ce dernier est hautement toxique lorsqu'il est libre, mais ici cette toxicité est réduite puisqu'il est incorporé dans des vésicules, et adsorbé sur l'hydroxyde d'aluminium (Andersen et coll., 1997).

Ce vaccin Norvégien, MenBVac®, qui ne possède pas encore d'autorisation de mise sur le marché en France, est cependant utilisé depuis Juin 2006 dans le cadre d'une campagne de vaccination dans la région de Dieppe où circule un méningocoque particulier de souche B14, P1-7,16. Les deux souches B15, P1-7,16 (souche norvégienne) et B14, P1-7,16 (souche normande) ont été considérées comme antigéniquement homologues. Le vaccin MenBVac® ne protège que contre les infections dues à *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B et appartenant au sous sérotype P1-7, 16.

Ce vaccin a été considéré immunogène dans les tranches d'âge testées (nourrissons, enfants, adultes) avec une augmentation d'au moins quatre fois du titre de l'activité bactéricide du sérum contre la souche du vaccin. Ce taux est corrélé avec l'efficacité du vaccin. La réponse

immunitaire dans les sérum de sujets vaccinés contre la souche B15, P1-7,16 était similaire à celle contre la souche B14, P1-7, 16. De plus, les deux souches appartiennent à la même lignée génétique. Elles sont considérées comme homologues du point de vue vaccinal car la réponse immunitaire est dirigée majoritairement contre la protéine PorA (P1-7, 16). (Rosenqvist et coll., 1995 ; Tappero et coll., 1999, Holst et coll, 2003). De ce fait, le vaccin Norvégien est considéré comme immunogène contre la souche normande. C'est pourquoi ce vaccin présente une Autorisation Temporaire d'Utilisation en Seine-Maritime.

La campagne de vaccination qui a débuté le 12 Juin 2006, concerne les enfants âgés de 1 à 19 ans, résidant dans le département de Seine-Maritime. Elle se poursuivra tout au long de l'année 2006. Le schéma de vaccination comprend trois injections espacées de six semaines puis un rappel un an après la première injection. Cette vaccination s'inscrit dans un double objectif :

- un objectif individuel visant à réduire, pour la personne qui fait l'objet de la vaccination, le risque de contracter une infection invasive à méningocoque B14, P1-7, 16
- un objectif collectif, pour l'ensemble des habitants du département de Seine-Maritime, visant à réduire l'excès de cas dû à ce méningocoque et à limiter la circulation de cette souche

Cette vaccination n'est pas proposée aux enfants de moins de 1 an pour lesquels les données d'efficacité et de tolérance du vaccin demeurent insuffisantes. Ce vaccin, qui n'est encore commercialisé dans aucun pays, a fait l'objet d'essais cliniques en Norvège qui ont permis de conclure à un profil de sécurité d'emploi satisfaisant. La plupart des effets secondaires observés ont été transitoires et d'intensité modérée. Ce sont des réactions locales au point d'injection (rougeur, douleur) ou des maux de tête.

Au cours de cette campagne de vaccination, le MenBVac® est acquis sur le budget du ministère de la Santé et est mis gratuitement à disposition de la population concernée. Il n'est pas commercialisé.

VII Etude d'un cas clinique

Dans cette partie, nous allons étudier un cas concret : il s'agit d'un enfant de 5 ans qui a été hospitalisé à l'hôpital d'enfants de Brabois pour une méningite à méningocoque.

VII.1 Hospitalisation à Bar-Le-Duc

Dans un premier temps, l'enfant est adressé au service de pédiatrie de l'hôpital de Bar le Duc.

➤ Bilan clinique à l'entrée dans le service

L'enfant est admis le 29 Juin 2005 pour vomissements, céphalées violentes et fièvre à 39,5°C.

À l'admission, il présente un teint cireux. Une légère raideur de la nuque est observée.

L'examen neurologique est normal ainsi que l'auscultation cardio-pulmonaire. L'abdomen est souple et indolore, l'examen ORL est normal. Il n'y a pas de purpura.

L'examen clinique fait donc suspecter une méningite. Pour confirmer, une prise de sang et une ponction lombaire sont réalisées.

➤ Examens réalisés

Un bilan sanguin est réalisé durant cette hospitalisation. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau n°10 : résultats du bilan sanguin réalisé à l'admission à Bar le Duc

Analyses	Résultats obtenus	Valeurs de référence
Globules blancs	11 900 /mm ³	4000 à 10 000 /mm ³
Hémoglobine	13,2 g/dl	12 à 18 g/dl
Plaquettes	249 000 /mm ³	150 000 à 400 000 /mm ³
PCR	6,3 mg/l	inférieure à 5
Procalcitonine plasmatique	0,72 ng/ml	inférieure à 0,50

On constate donc que l'hémogramme est normal. On note uniquement une très légère augmentation des globules blancs. La PCR et la procalcitonine plasmatique sont légèrement augmentées. L'ionogramme sanguin est normal.

Une ponction lombaire est alors réalisée. Les résultats sont présentés ci-dessous :

Tableau n°11 : résultats de la ponction lombaire réalisée à Bar le Duc

Analyse	Résultat	LCR sain
Aspect du liquide	trouble	clair
Nombre d'éléments / mm ³	25 globules blancs /mm ³ dont 88% de polynucléaires neutrophiles	< 5 /mm ³
Chlorures	124 mmol/l	120 à 130 mmol/l
Glucose	0,30 g/l	0,45 à 0,80 g/l
Protéines	0,85 g/l	< 0,60 g/l
Examen direct	cocci gram négatifs	

Cette ponction lombaire réalisée le 29 Juin est donc en faveur d'une méningite à méningocoque : le liquide est purulent, le nombre d'éléments par mm³ est augmenté, il y a hypoglycorachie et hyperprotéinorachie. La coloration de gram permet la mise en évidence de cocci gram négatifs. Une mise en culture est réalisée.

L'antibiothérapie est immédiatement débutée : l'enfant est traité par CLAMOXYL® et CLAFORAN®. La fièvre est prise en charge par le paracétamol.

L'enfant est alors adressé au service d'urgences de l'hôpital d'enfants de Nancy.

VII.2 Transfert à l'hôpital d'enfants de Brabois

➤ Bilan à l'admission

L'enfant est dans un état général moyen, il est conscient, les céphalées semblent s'atténuer ainsi que les vomissements. Il présente une raideur méningée modérée, il n'y a pas de

purpura. On note quelques lésions de grattage au niveau des creux poplités (dues à un eczéma).

Le bilan sanguin montre une hémoglobine à 11,9 g/dl, 5290 globules blancs/mm³, 296 000 plaquettes/mm³. L'hémogramme reste donc normal.

La biantibiothérapie CLAFORAN® et CLAMOXYL® est poursuivie.

➤ Evolution les jours suivant l'admission

Le 30 Juin : l'enfant est dans un bon état général. Il n'a pas présenté de fièvre cette nuit, les vomissements ainsi que les céphalées ne sont plus présents. Une petite raideur de la nuque persiste. L'enfant est transféré du service de réanimation dans un service de médecine générale.

Le 1 Juillet : l'enfant va bien, il est apyrétique. Il y a persistance d'une légère raideur de la nuque. Une ponction lombaire de contrôle est réalisée à 48 heures d'antibiothérapie : elle montre un liquide clair, une cytologie normale, des examens biochimiques normaux. A l'examen direct, il y a absence de flore.

Cette ponction lombaire réalisée après 48 heures de biantibiothérapie est donc normale.

Le 2 Juillet : le service de bactériologie de Bar le Duc téléphone pour communiquer les résultats de la culture : elle est restée négative, ceci malgré un examen direct mettant en évidence des diplocoques gram négatifs.

Le méningocoque est un germe très fragile et difficile à cultiver, ce qui peut expliquer que la culture soit restée négative.

En ce jour du 2 Juillet, l'examen clinique de l'enfant est totalement normal. On note uniquement une légère douleur au point de ponction de la ponction lombaire réalisée la veille.

La biantibiothérapie est poursuivie jusqu'au au 6 Juillet. L'enfant est alors surveillé 24 heures à l'hôpital sans antibiotique.

Puis le 7 Juillet, après huit jours d'antibiothérapie et devant un examen clinique totalement normal, l'enfant a pu rejoindre son domicile sans traitement particulier.

➤ Prophylaxie de l'entourage

La prophylaxie de l'entourage ainsi que la déclaration à la DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales) avait été réalisée par l'hôpital de Bar le Duc. La chimioprophylaxie de l'entourage a consisté en l'administration de rifampicine deux fois par jour pendant deux jours.

VII.3 Conclusion

Cet enfant atteint d'une méningite à méningocoque a montré une évolution très favorable en huit jours. Après une semaine de biantibiothérapie, l'enfant était guéri et a pu rejoindre son domicile sans traitement.

Cet exemple montre donc que la prise en charge précoce de la maladie est primordiale pour l'issue de la méningite. Grâce à une antibiothérapie précoce et adaptée, l'issue de la maladie fut favorable.

De même, il est à noter le rôle essentiel du centre hospitalier de Bar le Duc qui s'est chargé de la prophylaxie de l'entourage. En effet, grâce à cette chimioprophylaxie mise en place préocement, aucun cas secondaire ne fut déclaré.

Ainsi sont mis en évidence deux données essentielles :

- l'urgence de l'antibiothérapie
- la place capitale de la prophylaxie de l'entourage

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mieux appréhender la place de *Neisseria meningitidis* dans les méningites et sa pathogénicité mais aussi de mieux comprendre les mesures préventives et curatives mises en œuvre lors d'une épidémie de méningite. La mise en place immédiate de l'antibiothérapie est essentielle pour permettre la guérison. Toutefois, malgré les mesures curatives et préventives, cette pathologie reste un problème de santé publique aux conséquences parfois fatales aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. Dans ces derniers, la méningite à méningocoque entraîne encore aujourd'hui de nombreuses épidémies s'accompagnant de taux de létalité importants. Ainsi, cette pathologie demeure un problème de santé publique à l'échelle mondiale.

L'éradication des infections méningococciques est envisageable mais nécessite une stratégie vaccinale durable, complète, efficace dès les premiers mois de la vie et incluant à l'avenir le sérogroupe B. A l'heure actuelle, les vaccins mis au point contre ce sérogroupe présentent plusieurs inconvénients : ils n'induisent pas d'immunité durable, leur efficacité est moindre chez les jeunes enfants et surtout ils n'agissent que contre les souches homologues.

Idéalement, le principe vaccinal contre le sérogroupe capsulaire B serait une protéine de membrane externe qui devrait être conservée au sein des diverses souches de sérogroupe B. C'est cette conservation qui soulève un réel problème. Un vaccin efficace pourrait éventuellement être constitué d'une protéine chimérique, rassemblant les propriétés de plusieurs protéines, et non pas d'une seule protéine. Actuellement, des recherches sont axées en ce sens.

D'autre part, le séquençage du génome de sérogroupe B devrait permettre d'identifier un ou plusieurs gènes codant pour des protéines de surface utilisables dans le cadre de la lutte contre *Neisseria meningitidis*. Ainsi, grâce à la découverte de meilleurs antigènes, l'éradication des méningites à méningocoque pourrait devenir une réalité.

BIBLIOGRAPHIE

Amoss HL, Eberson F. Experiments on the mode infection in epidemic meningitis. *J Exp Med*, 1919, 29 : 605-618

Andersen SR, Kolberg J, Hoiby EA, Namork E, Caugant DA, Bjune G. Lipopolysaccharide heterogeneity and escape mechanism of *Neisseria meningitidis* : possible consequences for vaccine development. *Microb Pathog*, 1997, 23 : 139-155

Anonyme. Meningococcal disease in Spain. *Eurosurveillance Weekly*, 1997 ; 1 (1)

Anonyme. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched in the United Kingdom. *Eurosurveillance Weekly*, 1999 ; 3 (30)

(1) Anonyme. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in England. *Eurosurveillance Weekly*, 2001 ; 5 (5)

(2) Anonyme. Emergence de la méningococcie W135, rapport d'une consultation de l'OMS, 2001

(1) Anonyme. Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000. *Eurosurveillance Weekly*, 2002 ; 6 (15)

(2) Anonyme. Circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 Juillet 2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)*, 2002, 39 : 189-195

Anonyme. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Aide mémoire n°141, 2003

Anonyme. Situation épidémiologique des méningites à méningocoques dans le département de Seine Maritime et dans la zone de Dieppe au 19 Février 2006, Institut de Veille Sanitaire

Bingen E, Bourillon A, Clavaud R, Geslin P, Gicquel B, Guerin N, Livartowski A, Nassif X, Riou JY, Saliou P. Méningites bactériennes : stratégies de traitement et de prévention, édition INSERM, 1996

Bingen E. Méningites bactériennes communautaires, édition Elsevier, 2001

Chippaux JP, Chabalier F. Niger : une épidémie de méningite devastatrice. Sciences Sud, 2000

Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa : a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis*, 1995, 171 : 728-731

Denes E, Desplas M, Ratsimbazafy V. Méningite à méningocoque : les traitements actuels, Les actualités pharmaceutiques, 2002, n°408

Devoe Iw. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. Microbiol Rev, 1982, 46: 162, 190

De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact d'une campagne de vaccination de masse contre le méningocoque de sérogroupe C dans la province de Québec. Bulletin de l'OMS, 1996, 74 : 407-411

Dillon JR, Pauze M, Yeung KH. Spread of penicillin producing and transfer plasmids from gonococcus to *Neisseria meningitidis*. Lancet, 1983 : 779-781

El Ahmer OR, Essery SD, Saadi AT, Raza MW, Ogilvie MM, Weir DM, Blackwell CC. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. Immunol med microbiol, 1999, 23: 27-36

Frash CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. Rev Infect Dis, 1985, 7: 504-510

Freney J, Renaud F, Wansen W, Bollet C. Manuel de bactériologie clinique, volume 2, édition Elsevier, 1994

Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M et coll. High-level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. N Engl J Med, 1998, 339 : 868-874

Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediatr Infect Dis J, 1989, 8 : 848-851

Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first year of life : prospects for routine immunization of infants and children. J Inf Dis, 1979, 140 : 690-697

Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus : preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J Exp Med, 1969, 129 : 1349-1366

Granert C, Raud J, Xie X, Lindquist L, Lindbom L. Inhibition of leukocyte rolling with polysaccharide fucoidin prevent pleiocytose in experimental meningitis in the rabbit. J Clin Invest, 1994, 93 : 929-936

Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, Hoiby EA, Nokleby H, Aaberge IS, Rosenqvist E. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. Vaccine, 2003, 21 : 734-737

Lebel MH, Mc Cracken GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. Pediatrics, 1989, 83 : 161-167

Lepow ML. Meningococcal vaccines, 1994. Vaccines, second edition, 1994 : 503-515

Lesse AJ, Moxon ER, Zwahlen A, Scheld WM. Role of cerebrospinal fluid pleiocytosis and *Haemophilus influenzae* type b capsule on blood-brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest*, 1988, 82 : 102-109

Lévy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, Taha MK, Dromell-Chabrier S, Beytout J, Quatresous I. Campagne de vaccination suite à l'augmentation de l'incidence de l'infection à méningocoque du groupe C dans le département du Puy-de-Dôme. *Eurosurveillance*, 2002, 7(5) : 74-76

Moore PS. Meningococcal meningitis in Sub-Saharan Africa : a model for the epidemic process. *Clin Infect Dis*, 1992, 11 : 515-525

Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC. Protective efficacy of a serogroupe B meningococcal vaccine : methodological pitfalls. *Lancet*, 1992, 340 : 1074-1078

Mustafa MM, Ramilo O, Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, Mc Cracken GH Jr, Hansen EJ. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*, 1989a, 159 : 917-922

Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Franklin PS, Hansen EJ, Beutler B, Mc Cracken GH Jr. Tumor necrosis factor in mediating experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Clin Invest* 1989b, 84 : 1253-1259

Nassif X, Mathison JC, Wolfson E, Koziol JA, Ulevitch RJ, So M. Tumor necrosis factor alpha antibody protects against lethal meningonoccaemia. *Mol Microbiol*, 1992 , 6 : 591-597

Nassif X, Beretti JL, Lowy J, Stenberg P, O'Gaora P, Pfeifer J, Normark S, So M. Roles of pilin and PilC in adhesion of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 : 3769-3773

Novelli VM, Dawod S, Ali M, Al-Kuwari A, Al-Jaber K. Febrile seizures after immunisation with meningococcal A+C vaccine. *Ped Infect Dis J*, 1989, 8 : 250-251

Patrick D, Betts J, Frey EA, Prameya R, Dorovini-Zis K, Finlay BB. *Haemophilus influenzae* lipopolysaccharide disrupts confluent monolayers of bovine brain endothelial cells via a serum-dependent cytotoxic pathway. *J Infect Dis* 1992, 165 : 865-872

Peltola H, Makela PH, Kayhty H. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med*, 1977, 297 : 686-691

Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs*, 1998, 55 : 347-366

Perrocheau A, Lévy-Bruhl D, Deshayes F. Argumentaire concernant la prophylaxie anti-méningococcique élargie dans le quartier de Borny, Metz, Moselle. Département des maladies infectieuses, Institut de Veille Sanitaire, 2003

Perrocheau A. Les infections invasives à méningocoques en France en 2003. BEH (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire) n°46, 2004

Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of the encapsulation. *J clin Invest*, 1986, 77 : 1084-1095

Quagliarello VJ, Wispelwey B, Long WJ Jr, Scheld WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. *J Clin Invest*, 1991, 87 : 1360-1366

Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertsola J, Jafari H, Olsen KD, Hansen EJ et coll. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1béta initiate meningeal inflammation. *J Exp Med*, 1990, 172 : 497-507

Riou JY, Guibourdenche M. Méthodes de laboratoire : *Neisseria et Branhamella*, Institut Pasteur, Paris 1993

Riou JY, Guibourdenche M. Centre National de Référence des Méningocoques et *Neisseria* apparentés. Unité des *Neisseria*. Rapport d'activité, année 1994

Roberts JSC, Bryett KA. Incidence of reactions to meningococcal A and C vaccine among UK school children. *Public Health*, 1988, 102 : 471-476

Rosenqvist E, Hoiby EA. Human antibody response to meningococcal outer membrane antigens after three doses of the Norwegian group B meningococcal vaccine. *Infect Immun*, 1995, 63 : 4642-4652

Rozdzinski E, Jones T, Burnette WN, Burroughs M, Tuomanen E. Antiinflammatory effects in experimental meningitis of prokaryotic peptides that mimic selectins. *J Infect Dis*, 1993, 168 : 1422-1428

Saez-Nieto JA, Fontanals D, Garcia De Jalon J, Martinez De Artola V, Pena P, Morela MA, Verdaguer R, Sanfelix I, Belio Blasco C, Perez Saenz JL, Casal J. Isolation of *Neisseria meningitidis* strains with increase of penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect*, 1987, 99 : 463-469

Saukkonen K, Sande S, Gioffe C, Wolpe S, Sherry B, Cerami A, Tuomanen E. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental Gram-positive meningitis. *J Exp Med*, 1990, 171: 439-448

Spratt BG, Bowler JD, Zhang QY, Zhou J, Maynard Smith J. Role of interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal *Neisseria* species. *J Mol Evol*, 1992, 34 : 115-125

Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration : the multistep paradigm. *Cell*, 1994, 76 : 301-314

Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependant responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*, 1992, 165 : 49-52

Syrgiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *J Infect Dis*, 1994, 169 : 853-858

Taha MK, Morand PC, Pereira Y. Pilus mediated adhesion of *Neisseria meningitidis* : the essential role of cell contact-dependant transcriptional upregulation of the PilC1 protein. *Mol Microbiol*, 1998, 28 : 1153-1163

Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Perkins B. Immunogenicity of two serogroup B outer membrane protein meningococcal vaccines : a randomized controlled trial in Chile. *Jama*, 1999, 281 : 1520-1527

Thomas M. Prevention of group B meningococcal disease by vaccination : a difficult task. *J Med*, 2004, 117

Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q*, 1997, 50 : 170-177

Tikhomirov E, Hallaj Z. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 1998

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*, 2004, 7 : 364-365

Tunkel A, Rosser SW, Hansen EJ. Blood-brain barrier alterations in bacterial meningitis : development of in vivo model and observations of the effects of lipopolysaccharide. *In Vitro Cell Biol* 1991, 27 : 113-120

Vidal. Dictionnaire des médicaments, 2006

Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J*, 1996, 154 : 503-507

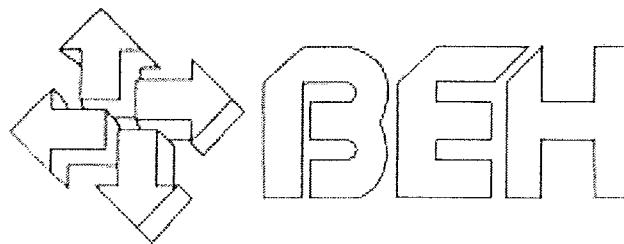
Sites internet :

Site du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Rouen : www.chu-rouen.fr/cap/meningo.html

Site « Méningite info » : www.meningite.info/repartition/afrique.html

Site de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) : www.who.int/csr/don

ANNEXE



N° 39/2002

24 septembre 2002

CIRCULAIRE

Prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002
modifiant la circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 *

La présente circulaire, élaborée après consultation du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, a pour objet d'annuler et de remplacer les fiches 2, 3, 4 et 5 de la circulaire DGS/SD5C/N° 542 du 8 mars 2001, par les fiches réactualisées ci-jointes, en prenant en compte notamment la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans la définition de cas et les vaccins antiméningococciques C conjugués.

Par ailleurs, la définition de cas telle que précisée dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 10 mars 2000, a été de nouveau modifiée par le CSHPF dans un avis émis le 16 mai 2002 (annexe 4). L'aide apportée par la PCR au diagnostic d'une infection méningococcique, particulièrement dans le cas d'un échec de la culture, y a été intégrée. **Dans ce contexte, une fiche de notification intermédiaire, incluant la nouvelle définition de cas, est présentée en annexe 5.** La modification de cette fiche était prévue à l'occasion de la mise en œuvre des mesures renforcées de protection de l'anonymat prévues par l'article L.3113-1 du code de la santé publique et définies par les décrets du 6 mai 1999 et du 16 mai 2001. Ces mesures qui incluent l'anonymisation des données individuelles et concernent toutes les maladies à notification obligatoire, seront mises en place fin 2002. Cependant, l'augmentation importante des infections invasives à méningocoque en 2001 par rapport à 2000, notamment celles liées au sérogroupe C, justifie aujourd'hui la mise en œuvre d'une surveillance renforcée. Elle doit permettre en particulier de dépister rapidement les situations pour lesquelles des investigations complémentaires sont nécessaires, pouvant éventuellement aboutir à la mise en œuvre de mesures de prévention exceptionnelles. L'application de la nouvelle définition de cas, permettant une estimation plus précise de la situation épidémiologique constitue un outil du renforcement de cette surveillance. **En conséquence, vous veillerez à l'utilisation immédiate de cette nouvelle fiche, sans attendre l'aboutissement de la procédure en cours d'anonymisation des données individuelles.**

Vous voudrez bien diffuser cette circulaire dans les plus brefs délais :

- aux établissements de santé publics et privés,
- aux Conseils départementaux de l'ordre des médecins et des pharmaciens,
- aux services de promotion de la santé en faveur des élèves,
- au Conseil général, notamment aux services de protection maternelle et infantile, pour diffusion aux services d'accueil de l'enfance,
- aux municipalités pour diffusion à leurs services d'hygiène et de santé et leurs établissements d'accueil de l'enfance
- aux établissements d'accueil de l'enfance agréés par le ministère de la Jeunesse et des Sports.

Le directeur général de la santé

Pr Lucien Abenhaim

* Circulaire publiée dans le BEH n° 51 du 18 décembre 2001 (voir aussi le BEH n° 25 du 18 juin 2002 : Les infections invasives à méningocoque en France, évolution en 2000 et 2001 / Note de la DGS et de l'InVS relative à la définition de cas d'infections invasives à méningocoque et à leur définition).

SOMMAIRE¹

FICHE N° 1 : LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE²

FICHE N° 2 : PRISE EN CHARGE D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE A MÉNINGOCOQUE page 190

2-1 Définition des cas d'infection invasive à méningocoque

2-2 Conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de purpura fulminans

2-3 Conduite à tenir vis-à-vis du malade à l'hôpital

2-4 Signalement et notification

FICHE N° 3 : PROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE A MÉNINGOCOQUE page 191

3-1 La chimioprophylaxie

3-2 La vaccination anti-méningococcique

3-3 Mesures inefficaces et inutiles

FICHE N° 4 : CONDUITE À TENIR DEVANT DES CAS GROUPÉS OU DEVANT
UNE ÉPIDÉMIE D'INFECTION INVASIVE A MÉNINGOCOQUE page 193

4-1 Critères de définition des cas groupés ou d'une épidémie

4-2 Actions immédiates à mettre en place par la DDASS

4-3 Mise en place d'une cellule d'aide à la décision

4-4 Communication

FICHE N° 5 : REMBOURSEMENT DES PROPHYLAXIES ANTIMÉNINGOCOCCIQUES page 194

5-1 Vaccins antiméningococciques

5-2 Prise en charge de l'antibioprophylaxie

5-3 Remboursement des frais engagés par les DDASS

Annexe 1 : *Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10 mars 2000*

- Définition de cas (texte remplacé par la nouvelle définition, annexe 4 ci-dessous)
- Conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de purpura fulminans³

Annexe 2 : *Références bibliographiques*³

Annexe 3 : *Détection et caractérisation de *Neisseria meningitidis* par PCR. Modalités pratiques*³

Annexe 4 : *Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France
Section des maladies transmissibles du 16 mai 2002* page 194

Annexe 5 : *Fiche de notification des infections invasives à méningocoque* page 195

1. Ce sommaire indique, en italique, les parties de la circulaire du 8 novembre 2001 non reprises dans la circulaire publiée ici.

2. Texte non modifié consultable dans le BEH n° 51/2001 et sur les sites internet du ministère de la Santé, sante.gouv.fr, et de l'Institut de veille sanitaire, invs.sante.fr

3. Texte non modifié consultable sur les sites internet du ministère de la Santé, sante.gouv.fr, et de l'Institut de veille sanitaire, invs.sante.fr



2-1 DÉFINITION DES CAS D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE

Conformément à l'avis du CSHPF du 16 mai 2002 (annexe 4), est considéré comme cas d'infection invasive à méningocoque tout cas remplissant l'une au moins des conditions suivantes :

1. Isolement bactériologique de méningocoques à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide périténaire) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :
 - Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
 - Soit, PCR positive à partir du LCR ou du sérum.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Tout cas répondant à ces critères doit être signalé sans délai et par tout moyen à l'autorité sanitaire afin de réaliser l'analyse des sujets contacts et que soit mise en œuvre la prophylaxie dans l'entourage. Ces critères sont retenus pour la définition des cas dans la nouvelle fiche de notification (annexe 5) dont l'utilisation est immédiate.

En dehors des cas répondant à ces définitions, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage d'un malade, y compris dans les infec-

tions pour lesquelles une souche de méningocoque a été isolée dans la gorge ou les bronches.

2-2 CONDUITE IMMÉDIATE À TENIR EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE DE PURPURA FULMINANS

Conformément à l'avis du CSHPF du 10 mars 2000 (cf. annexe 1), en dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, lorsqu'il a été totalement dénudé, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques, administrée si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et quel que soit l'état hémodynamique du patient.

Le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (SMUR) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans tous les cas, les urgences de l'hôpital doivent être alertées de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans*, afin que son accueil puisse être préparé.

2-3 CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DU MALADE À L'HÔPITAL

Les examens offrant le maximum de chance d'isoler la bactérie et d'identifier le sérotype doivent être effectués : ponction lombaire, hémodéculture, recherche d'antigène soluble dans le L.C.R., le sang et les urines. En cas de décès avant la ponction lombaire, celle-ci doit être effectuée en post mortem pour pouvoir affirmer le diagnostic étiologique. Le sérogroupage de la souche doit être effectué sans exception dès l'isolement de la bactérie. La souche doit être systématiquement envoyée au Centre national de référence des méningocoques, dans les meilleurs délais.

A la suite de l'antibiothérapie à but curatif, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement prophylactique complémentaire si le malade a été traité par une céphalosporine de 3^e génération. Par contre s'il est traité par une autre famille d'antibiotique, un traitement prophylactique complémentaire par rifampicine pendant 2 jours doit lui être administré dès qu'il est en état de le prendre per os.

2-4 SIGNALEMENT ET NOTIFICATION

2-4-1 Le signalement (article R11-3 code de la Santé publique modifié par le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001)

Afin que la DDASS évalue les mesures de prophylaxie à prévoir et organise leur mise en œuvre, les infections invasives à méningocoques doivent être signalées sans délai au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la

DDASS par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie.

Il revient à la DDASS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

2-4-2 La notification (article R11-2 du code de la Santé publique modifié par le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001)

Afin d'assurer le suivi épidémiologique des infections invasives à méningocoque, une fiche de notification dont le contenu est fixé par arrêté doit être transmise par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie à la DDASS.

3-1 CHIMIOPROPHYLAXIE

3-1-1 Objectifs

La prévention des cas secondaires d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts. L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oropharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

Entre 1990 et 1999, le nombre de personnes recevant une chimioprophylaxie dans l'entourage d'un cas a augmenté progressivement sans qu'aucune nouvelle donnée scientifique ni recommandation nouvelle ne justifient cette tendance. Dans l'entourage familial d'un cas, la médiane du nombre de personnes traitées a augmenté de 4 à 5 et la moyenne de 5 à 8 personnes ; dans la collectivité, la médiane a augmenté de 19 à 36 et la moyenne de 42 à 70 (données de la déclaration obligatoire 1990-1999). Malgré cette extension de la chimioprophylaxie, la proportion de cas secondaires demeure stable depuis 1990, soit 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés. Le nombre de plus en plus important de personnes recevant un traitement antibiotique court à visée préventive risque d'entraîner l'apparition de résistances des *Neisseria meningitidis*, mais aussi d'autres espèces bactériennes, comme le pneumocoque ou les bacilles de la tuberculose. Il est donc nécessaire de bien définir les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie devra être mise en place (cf. 3.3).

3-1-2 Conduite à tenir pour la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie autour d'un cas

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, en liaison avec le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS, est chargé d'identifier les contacts familiaux du malade et de proposer une chimioprophylaxie à l'ensemble des personnes de l'entourage familial du cas. Le MISP de la DDASS est chargé, en liaison avec les services concernés (Service de promotion de la santé en faveur des élèves, Conseil général, ...).

- d'identifier les contacts extra familiaux
- de coordonner la mise en place de la chimioprophylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas si nécessaire
- de s'assurer que tout a été mis en œuvre pour retrouver et informer les sujets contacts familiaux et extra-familiaux et que ces personnes ont accès aux soins
- de s'assurer que la souche isolée chez le malade a été envoyée au CNR
- de s'assurer, lors de la délivrance de la chimioprophylaxie, de l'information des personnes répondant à la définition des sujets contacts afin qu'elles consultent un médecin en cas de troubles évocateurs d'une infection
- de prévenir la direction générale de la santé quand
 - a) le malade est un ressortissant d'un pays étranger,
 - b) des sujets contacts sont partis dans un pays étranger
 - c) des sujets contacts sont dispersés dans plusieurs départements.

3-1-3 Définition des sujets contacts

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oro-pharyngées d'un sujet infecté.

Certains facteurs sont nécessaires à la transmission des méningocoques ou peuvent la favoriser :

La proximité : on admet que la transmission orale des sécrétions oro-pharyngées nécessite une distance de moins de 1 mètre entre une personne infectée et une personne réceptrice (du fait de la faible survie du méningocoque dans l'air).

La durée du contact : lors d'un contact bouche à bouche, le temps de contact importe peu. Lorsqu'il s'agit de contacts rapprochés (moins d'un

mètre) sans contact buccal, la probabilité de transmission des sécrétions oro-pharyngées augmente avec la fréquence et la durée du contact.

L'irritation de la muqueuse oro-pharyngée du sujet infecté peut provoquer la toux et favoriser la projection des particules salivaires contaminantes.

Tableau 1

Arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie est recommandée	Situations nécessitant une évaluation des conditions du contact*	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie n'est pas recommandée
ENTOURAGE PROCHE			
Milieu familial	Personnes vivant avec le cas	Reunion familiale impliquant des jeunes enfants *	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Sport de combat Sport collectif impliquant des contacts physiques durables ou répétés	Sports ou activités collectives sans contacts physiques Soirée et repas entre amis
COLLECTIVITÉ D'ENFANTS			
Crèche	Tous les enfants et personnel de la section		Personnels et enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas
Halte-garderie	Tous les enfants et personnel de la section du cas		
Centre aéré	Amis intimes Enfants ayant partagé les mêmes activités		Voisins de réfectoire
Centres ou camps de vacances	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes du centre ou du camp
MILIEU SCOLAIRE			
École préélémentaire	Tous les enfants et personnel de la classe du cas Les classes ayant eu des activités partagées		
École élémentaire	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Enfants ayant partagé la cour de récréation Elèves de la classe de la fratrie Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Collège Lycée	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Université			Les étudiants et professeurs
Internes	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes de l'institution
SITUATIONS IMPLIQUANT DES ADULTES			
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouch à bouche ou une intubation endo-trachéale sans masque de protection		Toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière Le personnel de laboratoire de biologie* Les pompiers et ambulanciers Les voisins de chambre du cas
Soirée dansante, boîte de nuit		Personnes ayant eu un contact proche et prolongé*	Personnes ayant fréquenté le lieu
Lieux publics (café, restaurant, magasin)			Les clients et le personnel présents en même temps que le cas
Voyage en avion, bus, train	Personnes occupant les 2 sièges directement voisins avec le cas pendant plus de 8 heures		Personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède 8 heures
Personnes vivant en institution	Personnes partageant la même chambre		Toutes autres personnes de l'institution
Locaux professionnels			Les personnes travaillant dans les mêmes locaux

1. le risque d'exposition du personnel de laboratoire au méningocoque, pathogène de classe 2, reste limité au cas de souillure des muqueuses oculaires, nasales ou buccales.

Situations pour lesquelles les circonstances précises d'exposition doivent être évaluées :

- **Réunion familiale** : Si les contacts du malade avec les enfants ont été proches et prolongés, ceux-ci doivent recevoir la chimioprophylaxie.
- **Certains sports de combat** comme le judo ou la lutte impliquent un contact physique prolongé avec risque de transmission des particules oro-pharyngées. Les partenaires du malade devront recevoir la chimioprophylaxie. De même, à l'occasion de certains sports collectifs comme le rugby, des contacts physiques prolongés avec risque de transmission des particules oro-pharyngées peuvent survenir par exemple lors des mêlées. Les partenaires de la mêlée devront recevoir la chimioprophylaxie.
- **Lors d'une soirée dansante**, si les danseurs se trouvent à moins d'un mètre les uns des autres et que cette situation se prolonge pendant plusieurs heures, les personnes ayant dansé avec le malade devront recevoir la chimioprophylaxie.

• Dans les établissements scolaires, écoles élémentaires, collèges et lycées :

- 1) 2 cas d'infection à méningocoque dans une même classe : la prophylaxie est recommandée pour toute la classe
- 2) 2 cas d'infection à méningocoque dans 2 classes différentes : il faut considérer chaque malade comme un cas isolé et appliquer les recommandations de la prophylaxie autour d'un cas, soit la prophylaxie pour les voisins de classe
- 3) 3 cas ou plus dans au moins 2 classes différentes : la situation se rapporte à la fiche 4 « conduite à tenir devant des cas groupés ou une épidémie d'infections invasives à méningocoque ».

• **Dans les autres situations, sauf circonstances exceptionnelles**, les autres personnes ne sont pas considérées comme étant des sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées d'un malade et ne doivent pas faire l'objet de mesures de prophylaxie. Ce sont, plus généralement, les personnes qui, tout en ayant fréquenté le même lieu que le malade dans les 10 jours précédant le début de la maladie, n'ont pas eu de contact face à face suffisamment proche et prolongé pour que le risque de transmission du méningocoque puisse être considéré comme supérieur à celui qui existe dans la population générale.

3-1-4 Délai de prise en charge des sujets contacts

Le délai d'incubation des infections à méningocoque varie entre 2 et 10 jours ; la maladie se développe en moyenne dans les 7 jours suivant l'acquisition du portage. Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de 5 à 12 jours après l'acquisition du méningocoque.

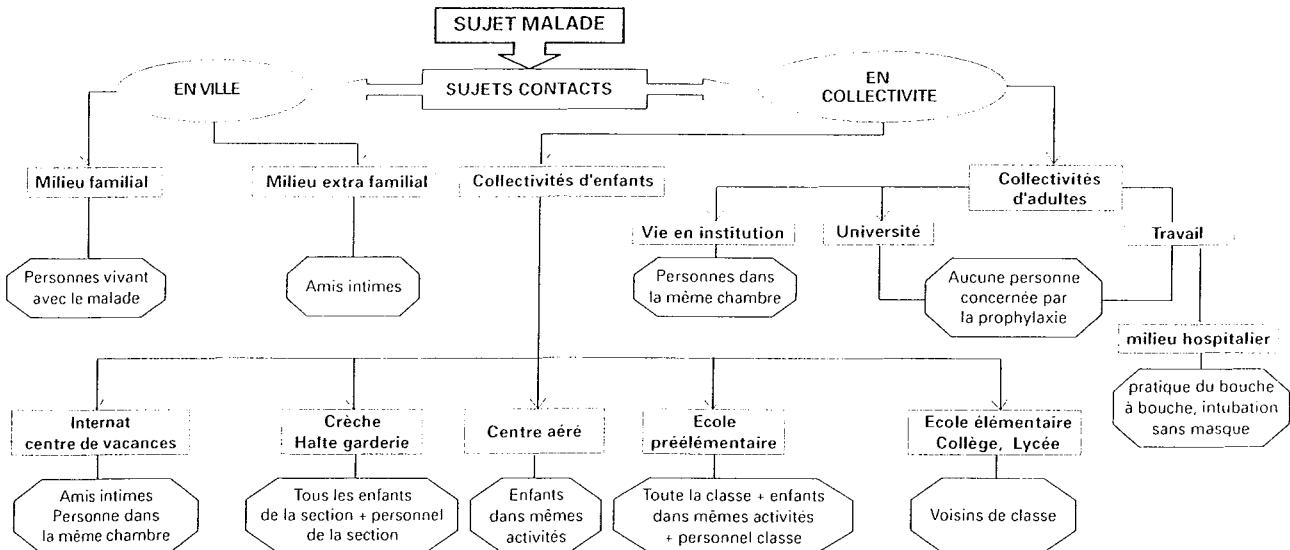
En fonction de ces éléments :

- la chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic de cas d'infection invasive à méningocoque (§2-1), et n'a plus d'intérêt au-delà d'un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas, compte tenu du délai d'incubation. Ceci impose que le cas soit signalé immédiatement au médecin de la DDASS.

3-1-5 Chimioprophylaxie chez des sujets contacts

L'antibiotique administré autour d'un malade d'infection invasive à méningocoque doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et ne doit pas sélectionner de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour

Personnes concernées par la prophylaxie :



Neisseria meningitidis. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Il ne doit pas décapiter une éventuelle infection invasive. Il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications. Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée. Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine qui réduit le portage avec un succès de 75 à 98 % une semaine après le traitement, le taux de réacquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois. Depuis plus de 10 ans on peut constater que cette antibioprophylaxie est efficace puisque les cas secondaires ont été inférieurs à 2 %. Il est important de ne pas faire une utilisation abusive de la rifampicine en prophylaxie compte tenu de son rôle primordial dans le traitement de la tuberculose. En cas de contre indication à la rifampicine la spiramycine est recommandée. Elle a des taux salivaires élevés : elle nécessite un traitement de 5 jours pour obtenir une efficacité de 85 %. D'autres antibiotiques sont à l'étude, mais en l'état actuel des données, la rifampicine reste le traitement recommandé.

SCHÉMA DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE :

Elle doit être administrée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 heures à 48 heures après le diagnostic et en tout état de cause, au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

Rifampicine par voie orale, pendant 2 jours à la dose suivante :

Adulte : 600 mg, 2 fois par jour,

Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg, 2 fois par jour,

Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, 2 fois par jour

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants : hypersensibilité à l'un de ses composants et aux rifamycines, porphyries, associations avec des médicaments (delavirdine) et association avec les antiprotéases.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs, et la nevirapine.

Il est important de prévenir toute jeune fille ou femme en âge de procréer de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux en cas de prise de ce médicament et de la nécessité d'utiliser une contraception de type mécanique.

La rifampicine modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

Effets secondaires : la rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions et colorer de façon permanente des lentilles de contacts souples.

Grossesse : l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas de contre-indication à la rifampicine :

Spiramycine par voie orale, pendant 5 jours à la dose suivante :

Adulte : 3 millions d'U.I., 2 fois par jour

Nourrisson et enfant : 75 000 U.I./kg, 2 fois par jour.

Contre-indications : allergie à la spiramycine

NB : Dans la mesure où le résumé des caractéristiques du produit est susceptible d'évoluer, il appartient au médecin prescripteur de s'assurer du respect des caractéristiques du produit en vigueur au moment de la prescription.

3-2 VACCINATION ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une collectivité indique qu'une souche pathogène circule. Des études existantes montrent que, malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de cette souche pathogène existe parmi les sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade (famille ou collectivité de vie du malade), dans les 3 semaines qui suivent l'apparition du cas. La protection individuelle étant apportée par le vaccin, les collectivités de vie du malade doivent être vaccinées. Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité par la vaccination (environ 10 jours) cette vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérogroupe et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade. Au-delà de ce délai, la vaccination ne présente plus d'intérêt.

La chimioprophylaxie est suffisante si les personnes sont dispersées après le dernier contact avec le malade. **Il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui ne se retrouvent pas de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade ou la même collectivité de vie, pendant les semaines qui suivent le dernier contact avec le malade, même s'ils ont reçu une chimioprophylaxie.**

Seule la vaccination contre les méningocoques du groupe A, C, Y ou W135 est possible. Il n'existe pas de vaccination contre ceux du groupe B. L'immunité apparaît en moyenne 10 jours après la vaccination et dure environ 3- 4 ans.

Deux vaccins de type polysaccharidique, et un vaccin de type conjugué sont disponibles actuellement en France :

- Le vaccin antiméningococcique polysaccharidique A+C : il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de 18 mois. En cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque A, cette limite peut être ramenée à 6 mois
- Le vaccin conjugué C, la vaccination peut être faite à partir de 2 mois
- Le vaccin tétravalent polysaccharidique A/C/Y/W135 qui est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte

SCHÉMA DE LA VACCINATION

Dès lors que le sérogroupe d'un méningocoque du groupe A, C, Y ou W135 isolé chez un malade est connu, une vaccination est recommandée le plus rapidement possible après la connaissance du sérogroupe et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants:

- Les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade
- Les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

Précautions d'emploi d'après le résumé des caractéristiques produits.

Il n'y a pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse.

(circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001) : il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de 24 mois.

3-3 MESURES INEFFICACES ET INUTILES

Certaines mesures sont inefficaces et inutiles ; elles sont donc à proscrire. Ce sont :

- La désinfection rhino-pharyngée et le prélèvement rhino-pharyngé,
- L'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et sœurs,
- L'isolement des sujets contacts,
- La désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire par exemple) vu la fragilité du méningocoque.

4-1 CRITÈRES DE DÉFINITION DES CAS GROUPÉS OU D'UNE ÉPIDÉMIE

4-1-1 Les deux conditions suivantes doivent être réunies :

- Survenue dans une même communauté¹, dans un délai de moins de 3 mois et sans contact direct entre eux, d'au moins 3 cas² qui sont rattachables à des souches³ identiques ou à défaut en l'absence d'une identification, qui ne peuvent être différenciées.
- Taux d'attaque dans la communauté : égal ou supérieur à 10 cas pour 100 000 personnes.

4-1-2 Ces deux conditions réunies confirment l'existence de cas groupés ou d'une épidémie, néanmoins, certaines situations bien que ne réunissant pas les 2 conditions ci-dessus peuvent également être prises en compte. En effet, la survenue d'un nombre important de cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court peut être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

4-2 ACTIONS IMMÉDIATES À METTRE EN PLACE PAR LA DDASS

4-2-1 Vérification des conditions :

- Vérifier que les souches ne sont pas différentes. Si les souches ne sont pas identifiables ou en l'absence de souche on considérera que les souches sont potentiellement identiques.
- Vérifier que tous les prélèvements (sang, LCR, biopsie cutanée) ont été pratiqués et que les souches ont été adressées au CNR en vue de leur identification et typage.
- Interrogatoire des cas et/ou des familles à la recherche de contacts directs entre les cas.
- Identification de la communauté de survenue et calcul du taux d'attaque en utilisant le dénominateur pertinent : effectif de la population de la communauté sus déterminée.

4-2-2 Prophylaxie

- Respecter les recommandations de prophylaxie décrites au paragraphe « conduite à tenir autour d'un cas » dans la circulaire
- Pour chaque cas, vérifier la mise en place effective de la prophylaxie.

4-2-3 Investigations

- Alerter la CIRE et l'InVS pour déterminer les investigations nécessaires.
- Rechercher activement les cas confirmés ou non auprès des services hospitaliers.
- Demander à tous les laboratoires hospitaliers d'adresser au CNR tous leurs isolats.
- Recueillir de manière standardisée et analyser en lien avec l'InVS et la CIRE, pour tous les cas, confirmés ou non, les informations suivantes sur : lieu de résidence, lieu de travail, voyage récent, école, garderie, participation à des manifestations sportives, culturelles ou autres rassemblements de populations....

4-3 MISE EN PLACE D'UNE CELLULE D'AIDE À LA DÉCISION

L'institution ayant identifié des cas groupés prévient la DGS. Celle-ci, après analyse des données épidémiques par l'InVS ou la Cire, décide de l'opportunité de réunir la cellule d'aide à la décision. Celle-ci comprend au minimum :

- La DGS (bureau des alertes et des problèmes émergents, bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale),
- L'InVS (département maladies infectieuses),
- Le CNR des méningocoques,
- Un expert référent clinicien infectiologue,
- La DDASS et la CIRE concernées s'il s'agit d'un problème local.

4-4 COMMUNICATION

Face à un phénomène inhabituel et susceptible de créer une inquiétude dans la population, il est important de communiquer très rapidement. Les informations à diffuser sont élaborées en lien avec la cellule d'aide à la décision. L'initiative de cette communication revient au préfet de département si le problème est circonscrit à un département, au ministère chargé de la santé au-delà.

1. La communauté doit être déterminée avec précision : plus petite communauté incluant tous les cas. Il s'agit d'une communauté spatiale (commune, quartier, ...) tout âge confondu.
2. Cas confirmés bactériologiquement ou non répondant à la définition de cas ci-dessus.
3. La détermination du sérogroupe n'étant pas suffisante pour l'identification de la souche, l'expertise du CNR doit être demandée systématiquement.

FICHE N° 52 - RECOMMANDATIONS PROPHYLACTIQUES

5-1 VACCINS ANTIMÉNINGOCOCCIQUES

Les vaccins antiméningococciques n'étant pas remboursés par la sécurité sociale, sont pris en charge par l'Etat au titre de la lutte contre les épidémies selon deux modalités :

5-1-1 Le vaccin tétravalent A/C/Y/W135

Ce vaccin est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte. La Direction générale de la santé dispose d'un stock pour mise à disposition gratuite des DDASS dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque Y ou W135. Les conditions de commande sont précisées dans la circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001.

5-1-2 Le vaccin antiméningococcique A+C et le vaccin conjugué C

Pour les vaccinations organisées dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque, les vaccins sont pris en charge par les DDASS qui peuvent les commander directement auprès des laboratoires pharmaceutiques. Lorsque les vaccins sont commandés par des structures de soins ou lorsque la prescription est faite par le médecin traitant, les factures adressées à la DDASS doivent également être remboursée, uniquement pour la vaccination des personnes que le MISP aura identifiées comme étant des sujets contacts du cas.

5-2 PRISE EN CHARGE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie est remboursée par la sécurité sociale. Toutefois, lorsque cette antibioprophylaxie est destinée à certaines collectivités (par exemple, école dans les quartiers défavorisés), la distribution peut être directement organisée et financée par la DDASS afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un suivi régulier du traitement.

5-3 REMBOURSEMENT DES FRAIS ENGAGÉS PAR LES DDASS

Jusqu'au 1^{er} janvier 2002, pour l'achat des vaccins, la DGS procède à une délégation de crédits sur le chapitre 47 18 article 20 sur demande de la DDASS, pour le remboursement des frais engagés.

Au 1^{er} janvier 2002, les crédits destinés au remboursement sont transférés sur le chapitre 34 98 article 92. Les DDASS payent les factures correspondant à l'achat des vaccins antiméningococciques en avançant les crédits sur leur budget de fonctionnement. Cette avance sera remboursée par la DGS sur production par la DDASS :

- d'une note indiquant la date de l'épisode, le nombre de personnes ayant fait l'objet d'une prophylaxie, le montant des dépenses à rembourser,
- d'une copie de la ou des factures.

La demande de remboursement est transmise au bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale (SD5C).

AVIS

DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE DU 16 MAI 2002

Sur la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiées à l'autorité sanitaire

CONSIDÉRANT :

- L'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10 mars 2000 sur la conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* et sur la définition des cas de méningite à méningocoque et de méningococcémie dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire

- La circulaire n° DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

- Qu'il est possible de mettre en évidence l'ADN de *N. meningitidis* par amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), même lorsque la culture de la souche n'a pu être obtenue; même si, un résultat positif de la PCR ne doit pas dispenser de la mise en culture qui, seule, permet d'obtenir la souche bactérienne responsable en vue d'analyses ultérieures et d'envoi au CNR

- Que cette technique permet de révéler la présence d'ADN de *N. meningitidis* par l'amplification du gène *crgA*, puis la prédiction du sérogroupe par amplification du gène *siaD*, codant pour la biosynthèse de la capsule des sérogroupe B, C, Y/W135 ou par l'amplification du gène *mynB* de la biosynthèse des polyosides capsulaires du sérogroupe A

- L'aide apportée par la PCR au diagnostic d'une infection méningococcique particulièrement dans le cas d'un échec de la culture.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France émet les recommandations suivantes :

- Dans le cadre de la notification des infections invasives à méningocoques (bactériémies, méningites, arthrites, péricardites, etc.), tout cas remplissant l'une au moins des conditions suivantes doit être notifié à l'autorité sanitaire :

1. Isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoque à Gram négatif à l'examen microscopique du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET
 - Soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
 - Soit PCR positive à partir du L.C.R. ou du sérum.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).
- Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur.
- Quel que soit le diagnostic évoqué et le traitement mis en œuvre par le médecin traitant, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage d'un cas ne répondant pas à cette définition même si le diagnostic retenu est celui de méningite bactérienne et qu'une antibiothérapie préalable aux prélèvements a été pratiquée.
- La modification de l'actuelle fiche de notification, notamment en ce qui concerne les critères de déclaration, pour la prise en compte de la définition précisée dans cet avis.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité sans suppression ni ajout

ANNEXE

Questionnaire à retourner à la
DDASS deo

INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE

- Maladie à déclaration obligatoire (Art D.11-1 et 11-2 du Code de la santé publique)
- Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978)
- Centralisation des informations à l'Institut de Veille Sanitaire

Caractéristiques du malade :

Initiale du nom : Prénom :

Sexe : M F

Date de naissance : / / / ou âge

Code postal du domicile :

Confirmation du diagnostic :

- Méningocoque isolé dans :

Sang L.C.R. lésion cutanée
Liquide : articulaire pleural péricardique

- Présence de diplocoques gram - au direct :

Oui non non recherché

- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente :

Oui non non recherché

- Antigènes solubles :

Présence Absence Non recherchés

- PCR positive dans

Sang L.C.R.

- Purpura fulminans :

Oui Non

- Eléments purpuriques cutanés :

Oui Non

Important : Pour tous les cas d'infection invasive à méningocoque, la DDASS doit être alertée dans les plus brefs délais, indépendamment de cette feuille de notification, en raison des mesures précoces de prévention à prendre dans l'entourage du malade (chimioprophylaxie avec ou sans vaccination).

Critères de notification :

1. Isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoque à Gram négatif à l'examen microscopique du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET
 - Soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
 - Soit PCR positive à partir du L.C.R. ou du sérum.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Sérotype : A B C X Y W135 autre Non groupé

Hospitalisation (phase aiguë) : Date : / / / Hôpital :

- Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques? Oui Non inconnu

Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de purpura fulminans? Oui Non inconnu

- Vaccination antérieure : vaccin conjugué C polysaccharidique AC polysaccharidique ACYW135
date de la dernière injection / / / non vacciné inconnu

Évolution : Guérison Décès Séquelles préciser :

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique Type de vaccin	Collectivité nombre de personnes	Entourage proche nombre de personnes
Chimioprophylaxie			
Vaccination			
Type de contacts		<input type="checkbox"/> crèche <input type="checkbox"/> milieu scolaire <input type="checkbox"/> autres	<input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> amis

Autres cas dans l'entourage : Oui Non Inconnu

Pour chaque autre cas, indiquer les initiales, la date de diagnostic et le département de résidence :

Médecin déclarant : signature et tampon	Service d'hospitalisation : tampon	DDASS : signature et tampon
Date de notification :	Hôpital :	
Nom :	Service :	
Téléphone :		

TABLE DES FIGURES

Figure n°1.....	9
Figure n°2.....	17
Figure n°3.....	18
Figure n°4.....	19
Figure n°5.....	20
Figure n°6.....	25
Figure n°7.....	26
Figure n°8.....	27
Figure n°9.....	36
Figure n°10.....	37
Figure n°11.....	41
Figure n°12.....	42
Figure n°13.....	42

INDEX DES TABLEAUX

Tableau n°1.....	6
Tableau n°2.....	8
Tableau n°3.....	10
Tableau n°4.....	44
Tableau n°5.....	50
Tableau n°6.....	58
Tableau n°7.....	61
Tableau n°8.....	63
Tableau n°9.....	66
Tableau n°10.....	70
Tableau n°11.....	71

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 septembre 2006

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIEprésenté par **Sandrine Marchal**Sujet :**La méningite à méningocoque**Jury :

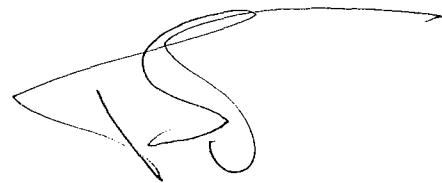
Président : Mme Janine SCHWARTZBROD, Professeur

Juges : Mme Monique ALBERT, Maître de Conférences
M. Sébastien PIERSON, PharmacienVu, *06/09/06*

Nancy, le

Le président du Jury

Le Directeur de Thèse

Mme Janine SCHWARTZBROD
Professeur

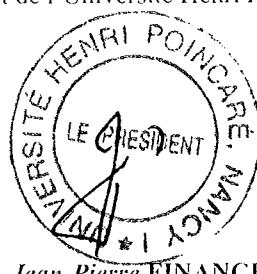
Vu et approuvé,

Nancy, le *4/9/06*Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le *7 SEP. 2006*

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

N° d'enregistrement : *2586.*

TITRE

LA MENINGITE A MENINGOCOQUE

Thèse soutenue le 28 septembre 2006

Par Sandrine Marchal

RESUME :

La méningite à méningocoque constitue un véritable problème de santé publique car elle peut induire des épidémies et provoquer une forte mortalité. Elle est présente partout dans le monde. La France présente un taux d'incidence d'environ 1 cas pour 100.000 habitants. C'est en Afrique que la méningite sévit le plus lourdement : elle est responsable de grandes épidémies, notamment dans la « ceinture africaine de la méningite ».

Les signes caractéristiques de la maladie sont nausées, vomissements, fièvre élevée, maux de tête violents, raideur de la nuque. Il existe des formes fulminantes caractérisées par la présence de purpura fulminans. Le diagnostic est réalisé grâce au tableau clinique et grâce à l'analyse du liquide céphalorachidien. Le traitement repose sur les céphalosperines de troisième génération, ceftriaxone et céfotaxime. La mise en place précoce de l'antibiothérapie est un point essentiel pour augmenter les chances de guérison.

La prophylaxie de la méningite à méningocoque comporte deux volets : la chimioprophylaxie et la vaccination. La chimioprophylaxie est destinée à prévenir l'apparition de cas secondaires. Elle consiste en l'administration de rifampicine chez les « sujets contacts ». La vaccination permet de prévenir les risques d'infection. Actuellement, des vaccins actifs contre les sérogroupes A, C, Y et W135 ont une autorisation de mise sur le marché. Des vaccins actifs contre le sérogroupe B sont en cours d'étude mais aucun n'a d'autorisation de mise sur le marché actuellement.

MOTS CLES :

Méningite Méningocoque Epidémiologie Physiopathologie Diagnostic
Antibiothérapie Prophylaxie

<u>Directeur de thèse</u>	<u>Intitulé du laboratoire</u>	<u>Nature</u>
Mme Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie	Expérimentale Bibliographique x Thème 5

Thèmes 1- Sciences fondamentales 2- Hygiène/Environnement
 3- Médicament 4- Alimentation - Nutrition
 5- Biologie 6- Pratique professionnelle