

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147212 7

ANNEE 2004

Thèse n° 319/1

**EVOLUTIONS DES INFECTIONS  
INVASIVES A MENINGOCOQUE EN  
FRANCE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**



*Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2004*

par

**Sylvain LAURENT**

né le 26 Septembre 1979 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Claudine BOSGIRAUD.....PRESIDENT

Madame Jeanne MOREAU, Maître de conférences.....JUGE

Madame Catherine JUSSEAUME, Docteur en Pharmacie.....JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSEESSEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOSGIRAUD** Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

### SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy  
BASLY Jean-Philippe  
BATTU Serge  
CALLISTE Claude  
CARDI Patrice  
CLEDAT Dominique  
COMBY Francis  
DELEBASSEE Sylvie  
DREYFUSS Marie-Françoise  
EA KIM Leng (CLM)  
FAGNERE Catherine  
FROISSARD Didier  
FOURNIER Françoise  
JAMBUT Anne Catherine  
LAGORCE Jean-François  
LARTIGUE Martine  
LIAGRE Bertrand  
LOTFI Hayat  
MARION-THORE Sandrine  
MOREAU Jeanne  
PARTOUCHE Christian  
ROUSSEAU Annick  
SIMON Alain  
TROUILLAS Patrick  
VIANA Marylène  
VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  
BIOPHYSIQUE  
PHYSIOLOGIE  
CHIMIE ANALYTIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE  
PHARMACODYNAMIE  
CHIMIE ORGANIQUE  
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE  
BIOCHIMIE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
CHIMIE ORGANIQUE  
PHARMACODYNAMIE  
SCIENCES BIOLOGIQUES  
TOXICOLOGIE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE  
IMMUNOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
BIOMATHEMATIQUE  
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE  
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE  
PHARMACIE GALENIQUE  
INFORMATIQUE

## ASSISTANT

## PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

## ATER

BELLETT Virginie

DUCHIRON Cécile

A Madame Le Professeur Claudine Bosgiraud

Très touché de l'honneur que vous m'avez fait de présider cette thèse, je tiens à vous adresser tous mes remerciements.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité et votre gentillesse.

A Madame Jeanne Moreau

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude profonde.

A Madame Catherine Jusseaume

Je tiens à vous remercier pour votre accueil dans votre officine, votre amabilité et votre disponibilité.

C'est donc avec une grande joie que je vous vois siéger dans ce jury.

Je dédie cette thèse

A Alexia, pour son soutien et sa patience pendant toute l'élaboration de cette thèse, qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mon frère, pour tout l'amour que je lui porte,

A mes parents, qui m'ont encouragé et donné la possibilité d'arriver là où je suis,

A ma famille,

A mes amis.

# Plan

# Introduction

## Première partie : épidémiologie

### **A. La bactérie**

#### **I. Caractères bactériologiques**

- A. Morphologie
- B. Culture
- C. Systèmes enzymatiques

#### **II. Structure constitutive des méningocoques**

- A. Les pili
- B. La capsule
- C. Le lipo-oligosaccharide (LOS)
- D. Les protéines de membrane externe (OMP)
- E. Les systèmes d'acquisition du fer
- F. Les enzymes cytoplasmiques
- G. Les gènes de ménage (« housekeeping genes »)
- H. Séquences du génome complet

### **B. Habitat**

### **C. Transmission**

## **D. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque dans le monde**

### **I. L'aspect général**

### **II. Répartition des différents sérogroupe**

## **E. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France**

### **I. Description des sources d'information**

- A. Les infections à méningocoque sont à déclaration depuis 1902
- B. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)
- C. Le Centre National de Référence des Méningocoques (CNRM).
- D. Un système de surveillance active basée sur les laboratoires : le réseau EPIBAC.
- E. L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

### **II. Incidence des infections à méningocoque**

### **III. Répartition par sérogroupe**

- A. Le sérogroupe B
- B. Le sérogroupe C
- C. Le sérogroupe W135
- D. Les sérogroupe rares
- E. Les sérogroupe non identifiés, non différenciés

### **IV. Répartition par âge**

### **V. Répartition par sexe**

### **VI. Répartition géographique**

**VII. Pronostic et principales caractéristiques de la maladie**

- A. Purpura fulminans
- B. Séquelles
- C. Létalité

**VIII. Saisonnalité**

**VIII. Notion de cas groupés**

- A. Epidémie en Seine-Maritime en 1997
- B. Epidémie dans le quartier du Chemin-Vert à Saumur, en Maine-et-Loire entre 1995 et 1998
- C. Epidémie dans les Alpes-Maritimes entre janvier et octobre 1997
- D. Epidémie dans le Jura en janvier-février 2000
- E. Retour de voyage des pèlerins de la Mecque en début de l'année 2000
- F. Epidémie dans le Puy de Dôme
- D. Epidémie dans le Sud-ouest de la France

**Deuxième partie :  
l'infection invasive à  
méningocoque**

**A. Physiopathologie**

**I. Phase d'invasion**

- A. Colonisation du nasopharynx
- B. Translocation bactérienne

C. Prolifération bactérienne dans le sang

## **II. Physiopathologie de la méningite**

A. Les méninges et le LCR

B. Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalo-rachidien

1. L'ensemencement des méninges se fait par voie hématogène

2. Siége du point de rupture de la barrière hémato-méningée

3. Mécanisme du franchissement de la barrière hémato-méningée

C. Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien

1. Production *in situ* de cytokines

2. Afflux de polynucléaires

3. Altération de la barrière hémato-encéphalique

D. Evènements tardifs

## **III. Physiopathologie de la méningococcémie fulminante**

### **(MF)**

A. Agression endotoxinique

B. Réponse à l'agression endotoxinique

C. Conséquences cliniques

## **B. Clinique**

### **I. Les méningococcies invasives**

A. La méningite cérébrospinale (MCS)

1. Signes fonctionnels

2. Signes généraux

3. Signes physiques

B. Méningococcémie fulminante (MF)

C. Les autres formes de méningococcies invasives

1. Méningites avec état de choc

2. Méningococcémie isolée

3. Méningococcie chronique

#### 4. Méningococcie récidivante

## II. Les autres manifestations cliniques des méningococcies

- A. Manifestations articulaires
- B. Manifestations cutanées
- C. Manifestations cardiaques
- D. Manifestations bronchopulmonaires
- E. Manifestations oculaires
- F. Manifestations urogénitales
- G. Autres manifestations

## C. Complications

- Oedème cérébral
- Troubles de la conscience
- Convulsions
- Signes neurologiques focaux
- Collections liquidiennes péri-cérébrales
- Ventriculite
- Hydrocéphalie
- Insuffisance rénale aiguë
- Rechute précoce
- Risque de récurrence
- Nécroses cutanées extensives et des gangrènes distales

## B. Séquelles

- Séquelles neuropsychiques
- Complications sensorielles
- Autres séquelles

# Troisième partie : conduite à tenir devant un cas

## **A. DIAGNOSTIC**

### **I. Examens biologiques**

- A. Analyse du LCR
  - 1. Aspect macroscopique
  - 2. Examen cytologique
  - 3. Examen biochimique
  - 4. Examen bactériologique
- B. Examens sanguins
  - 1. Hémoculture
  - 2. Bilan d'inflammation
  - 3. Ionogramme
  - 4. NFS et hémostase

### **II. Examens radiologiques**

- A. Le scanner
- B. L'IRM

## **C. Traitement**

### **I. Les objectifs**

### **II. Critères de choix des antibiotiques**

### **III. Antibiotiques utilisés**

- A. Ceftriaxone

- B. Céfotaxime
- C. Amoxicilline

#### **IV. Recommandations actuelles**

- A. La méningite à méningocoque
  1. Lorsqu'il existe des éléments d'orientation étiologique en faveur du méningocoque
  2. En l'absence d'élément d'orientation et de signe de gravité
  3. Lorsqu'il existe des signes de gravité
- B. La méningococcémie fulminante

#### **V. Durée du traitement**

- A. Méningite à méningocoque
- B. Méningococcémie fulminante

#### **VI. Résistance de *N. meningitidis* à la pénicilline**

#### **VII. Traitements adjuvants**

- A. Méningite cérébrospinale
  1. Troubles hydriques
  2. Convulsions
  3. La corticothérapie
- B. Méningococcémie fulminante
  1. Traitement conventionnel
  2. Nouvelles approches thérapeutiques

### **D. Prophylaxie**

#### **I. Définition des cas d'infection invasive à méningocoque**

#### **II. Chimio prophylaxie**

- A. Les objectifs de la chimio prophylaxie
- B. Conduite à tenir pour la mise en oeuvre d'une chimio prophylaxie autour d'un cas

- C. Définition des sujets contacts
  - 1. L'entourage proche
  - 2. Collectivité d'enfants
  - 3. Milieu scolaire
  - 4. Situations impliquant des adultes
- D. Délai de prise en charge des sujets contacts
- E. Caractéristiques de l'antibiotique administré dans la chimioprophylaxie autour d'un cas
- F. Schéma de la chimioprophylaxie
  - 1. La rifampicine
  - 2. La spiramycine

### **III. Mesures inutiles**

### **IV. La vaccination**

- A. Vaccin contre les méningocoques du groupe B
- B. Les vaccins polysaccharidiques
  - 1. Les vaccins disponibles
  - 2. Limites des vaccins polysaccharidiques
  - 3. Conclusion
- C. Les vaccins conjugués
  - 1. Les différents vaccins conjugués
  - 2. Les études d'immunogénicité
  - 3. Conclusion

# Conclusion

# **Introduction**

Bien que des observations de maladies évoquant une infection méningococcique aient été rapportées dès le XVI<sup>ème</sup> siècle, la première description clinique de la méningite à méningocoque a été faite par Vieusseux en 1805 au cours d'une épidémie qui a sévi la même année à Genève. Elle ne fut rattachée au méningocoque que plus tard, en 1884, par Marchiafava et Celli et par Weiscshselbaum qui isola la bactérie en 1887 du liquide céphalorachidien (LCR) de malades atteints de méningites.

Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est à l'origine d'infections graves chez l'Homme et notamment chez le nourrisson et l'enfant. Ces infections se traduisent dans la plupart des cas par une méningite ou une septicémie et sont susceptibles d'entraîner des complications et des séquelles importantes.

La méningite est un important problème de santé publique, elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité en dépit des progrès de sa prise en charge. Avant l'âge de 3 mois, *N. meningitidis* se partage les méningites bactériennes avec *Streptococcus* groupe B, *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes*. Chez l'enfant de plus de 3 mois, les bactéries responsables avec *N. meningitidis* sont *Haemophilus influenzae* b et *Streptococcus pneumoniae*. A tout âge peuvent être retrouvées deux bactéries notamment chez des sujets immunodéprimés : *L. monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*.

La forme septicémique appelée *purpura fulminans* présente une gravité extrême; elle constitue une urgence thérapeutique qui doit être diagnostiquée rapidement.

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des maladies à déclaration obligatoire. Leur prise en charge est aujourd'hui codifiée que ce soit au niveau de l'antibiothérapie que de la prophylaxie.

Depuis quelques années, le domaine de la vaccination a connu d'énormes progrès notamment avec la mise sur le marché de vaccins polysaccharidiques conjugués.

# **Première partie : épidémiologie**

## A. La bactérie [61]

C'est une bactérie strictement humaine commensale du nasopharynx. Elle appartient à la famille des *Neisseriaceae* et au genre *Neisseria*.

### I. Caractères bactériologiques [78]

#### A. Morphologie

Le méningocoque a la forme d'un coque asymétrique ; il se présente groupé par deux, en diplocoques adjacents par leur face aplatie : en grain de café (Figure 1).

Sa coloration de Gram est négative et il mesure 0,8 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre.

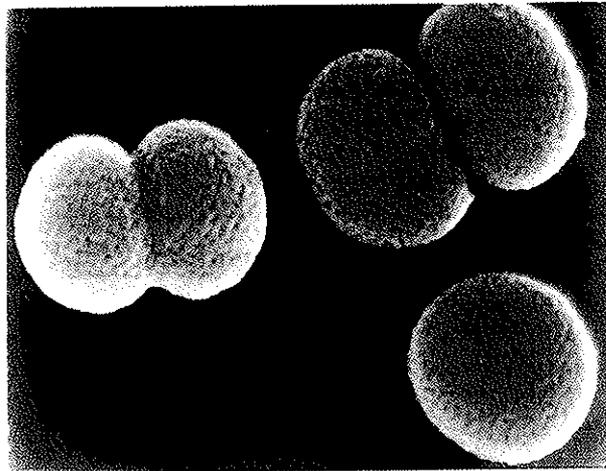


Figure n°1 : *N. meningitidis* [55]

#### B. Culture

##### 1. Sur milieux enrichis glucosés

Les bactéries se développent sur Mueller-Hinton, gélose au sang, gélose au sang cuit (gélose chocolat) et gélose supplémentée en glucose ainsi que sur bouillon pour hémoculture, additionné de  $\text{CO}_2$  à 5 %.

En 24 heures, à 35-37° C, les colonies de 1 à 2 mm de diamètre sont petites, rondes, bombées, lisses et transparentes.

## 2. Sur milieu sélectif glucosé

C'est une gélose additionnée d'antibiotiques (vancomycine, colistine et amphotéricine B), qui permet de l'isoler de prélèvements contaminés (pharynx par exemple). Des *Neisseria*, seules les espèces *N. meningitidis*, *gonorrhoeae*, *lactamica* et *polyssacharhae* se cultivent sur ce milieu.

## C. Systèmes enzymatiques

Le méningocoque possède une oxydase, une catalase et il est aérobic strict. Il attaque par voie oxydative le glucose et le maltose.

Il ne réduit pas les nitrates, parfois les nitrites et n'hydrolyse pas la tributyrine.

Des quatre *Neisseria* qui se cultivent sur milieu sélectif, seul le méningocoque possède une gamma-glutamyl-transférase.

## II. Structure constitutive des méningocoques [61]

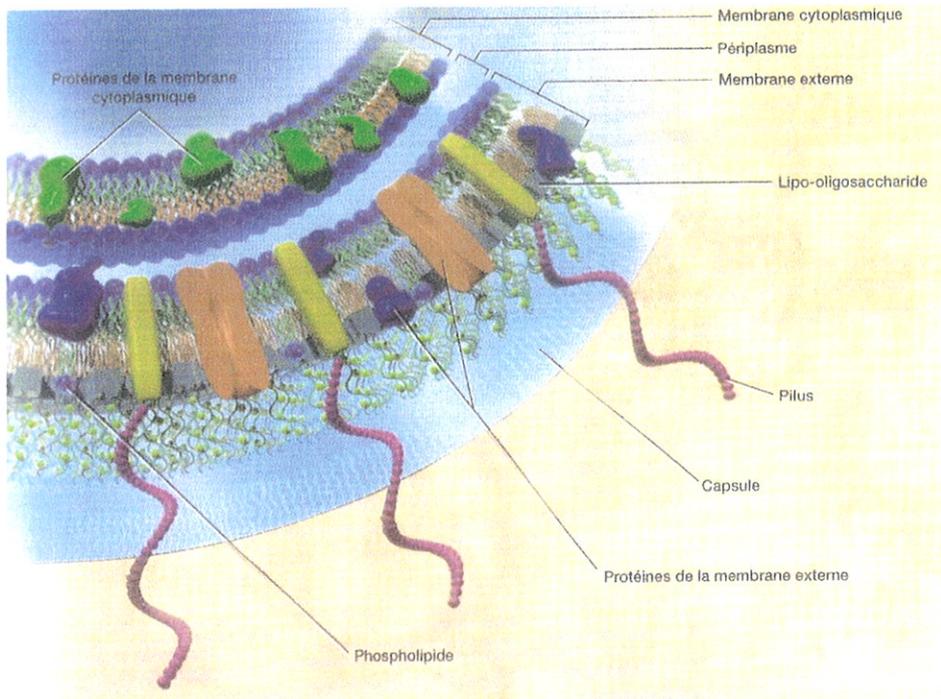


Figure n° 2 : Structure de la paroi de *N. meningitidis* [72]

### A. Les pili

Ce sont des éléments filamenteux entourant la bactérie qui permettent son encreage sur les cellules épithéliales de la muqueuse du pharynx et les cellules endothéliales.

Les pili sont les adhésines essentielles des méningocoques capsulés qui sont isolés du sang et du LCR.

Deux protéines entrent dans la constitution des pili :

- PilC1 : qui représente probablement l'adhésine de l'extrémité du pilus et qui reconnaît le récepteur CD 46 cellulaire ;
- PilE ou piline : les pili sont constitués de l'assemblage de ces unités de piline ; certains variants de pilines favorisent la formation de fagots de pili et donc les interactions entre bactéries.

Les pili sont responsables de l'initiation du dialogue bactérie-cellule entraînant des modifications du cytosquelette de la cellule qui favorisent la translocation, c'est à dire le passage du rhinopharynx vers la circulation sanguine.

## B. La capsule

Elle est constituée de polysaccharides qui protègent la bactérie de la phagocytose et de la bactéricidie sérique.

Si certains méningocoques isolés du pharynx peuvent être non capsulés, les souches virulentes sont toujours capsulées.

La structure biochimique et antigénique permet de définir 12 sérogroupes : A, B, C, E29, W135, X, Y, Z, H, I, K, L. Mis à part H, I, K et L, les autres sérogroupes peuvent être à l'origine d'infections méningococciques ; mais les cinq groupes A, B, C et dans une moindre mesure, Y et W135, sont responsables de la quasi-totalité des méningococcies dans le monde.

## C. Le lipo-oligosaccharide (LOS)

Les méningocoques ont une paroi formée de LOS, apparenté aux lipopolysaccharides (LPS) des bacilles à Gram négatif. L'expression des différents antigènes du LOS a permis de classer les méningocoques en 12 immunotypes de L1 à L12. C'est un facteur de virulence important dans la colonisation du rhinopharynx, dans la survie de la bactérie dans le sang et dans l'inflammation associée avec la morbidité et la mortalité.

Au niveau du pharynx, le LOS est responsable d'une ciliostase et d'une lyse des cellules ciliées.

Non sialylé (immunotype L8), il est impliqué avec les protéines d'opacité (Opa et Opc qui sont des OMP de classe 5) dans l'adhésion intime aux cellules épithéliales.

Dans le sang, les méningocoques sont capsulés et expriment des LOS sialylés (L3, L7, L9) qui activent les neutrophiles, détruisent les cellules endothéliales et permettent la résistance au complément.

Le choc endotoxinique est médié par le lipide A du LOS qui agit avec des composés sériques.

#### D. Les protéines de membrane externe (OMP)

Elles sont à l'origine de la classification sérologique des méningocoques en types et sous-types [34].

Par séparation électrophorétique, on en distingue cinq classes numérotées de 1 à 5 selon leur poids moléculaire. Les OMP de classes 1 et 2 ou 3 sont stables pour une bactérie mais variables entre des souches différentes.

##### - Les OMP de classe 2 et 3 ou Por B

Ce sont des porines qui ont un rôle dans l'invasion cellulaire. Les OMP de classe 2/3 déterminent des épitopes conformationnels reconnus par des anticorps monoclonaux qui caractérisent le sérotype.

##### - Les OMP de classe 1 (P1) ou Por A

Ce sont aussi des porines. La molécule est composée de deux régions hypervariables (VR1 et VR2), ce qui permet aux anticorps monoclonaux, lorsqu'ils existent, de définir les deux épitopes et leur séro-sous-type. Les difficultés à obtenir des anticorps monoclonaux contre tous ces épitopes variables ont été contournées par le séquençage des régions VR1 et VR2 qui définit le sous-type (par opposition au séro-sous-type). Les sous-types ayant des séquences proches sont différenciés par une lettre minuscule (a,b...).

Les types et les sous-types des souches permettent, dans une certaine mesure, de repérer les clones virulents dont les caractères antigéniques sont relativement stables au cours des années.

Les OMP de classe 1 induisent la formation d'anticorps bactéricides et ont un grand intérêt dans la protection et la recherche de cibles vaccinales.

##### - La protéine de classe 4

Elle est apparentée à OmpA d'*Escherichi coli*. C'est une protéine omniprésente trouvée dans toutes les souches ; elle inhiberait la réponse à certains vaccins.

#### - Les OMP de classe 5

Ce sont les protéines d'opacité Opa et Opc : la plupart des souches les exprimant forment des colonies de phénotypes opaques. Opa et Opc permettent l'adhérence et l'invasion des cellules endothéliales, épithéliales et des phagocytes. Les cibles cellulaires des Opa sont les domaines N-terminaux de l'antigène CAE, ou CD66. Opc se lie à la vitronectine, ce qui permet l'internalisation grâce au récepteur  $\alpha\beta 3$  retrouvé à la surface des cellules épithéliales.

#### E. Les systèmes d'acquisition du fer

La virulence bactérienne ne peut s'exprimer qu'en présence de fer. Le fer est un cofacteur indispensable des synthèses métaboliques et de la production d'énergie bactérienne.

Il peut être capté à partir de la transferrine grâce à deux « transferrin binding proteins A et B » : TbpA et TbpB, à partir de la lactoferrine humaine, grâce aux « lactoferrin binding protéins A et B » : LbpA et LbpB, mais aussi à partir de l'hème et de l'hémoglobine.

La protéine LbpB est exposée à la surface des méningocoques, elle induit la formation d'anticorps bactéricides ce qui en fait une cible vaccinale potentielle.

#### F. Les enzymes cytoplasmiques

Elles ont été analysées par la technique d'électrophorèse d'enzymes multiples (MLEE). Le niveau de migration d'une enzyme cytoplasmique hydrosoluble dépend de sa charge électrique et de sa composition séquentielle en acide aminés. Deux souches ayant une enzyme de mobilité différente (électromorphe), ont aussi deux allèles différents au locus du gène structural considéré. L'étude de plusieurs enzymes permet de caractériser un méningocoque par une combinaison de plusieurs allèles sur les loci considérés : c'est l'électrophorétype (ET) de la souche. Cet électrophorétype correspond donc à un génotype chromosomique multiloci.

Tous les isolats peuvent être caractérisés de façon univoque par la combinaison de leur allèles, un minimum de dix loci étant nécessaires pour atteindre une interprétation fiable. De ce fait des centaines de génotypes ont été mis en évidence et parmi eux seulement moins d'une dizaine sont responsables de la majorité des méningococcies dans le monde.

Des clones très peu différents les uns des autres (une ou deux variations sur les enzymes testées) ont été classés dans des complexes électrophorétiques que l'on a appelé aussi sous-groupes, lignées ou groupes. Un même complexe clonal contient des bactéries dont le séro groupe capsulaire peut-être différent.

La MLEE a apporté des éléments déterminants dans la compréhension de l'épidémiologie de *N. meningitidis*.

#### G. Les gènes de ménage (« housekeeping genes »)

En 1998, au lieu de différencier les allèles grâce à la mobilité électrophorétique des enzymes, la technique des séquences de loci multiples « *multilocus sequence typing* » ou MLST a permis de caractériser directement les loci. Le génotype ou séquence type (ST) de la bactérie est établi grâce aux séquences de sept loci de 450 paires de bases environ [51]. Cette technique reproductible, dont les résultats sont comparables entre laboratoires, permet l'identification d'un nombre plus important d'allèles que la MLEE, et une meilleure discrimination tout en utilisant moitié moins de loci. On va définir des ST virulents ou des complexes de ST virulents.

L'épidémiologie globale au niveau mondial devient réalisable grâce à une base de données éditées sur internet qui permet de comparer les allèles trouvés à ceux de souches de référence (<http://www.mlst.net/>).

La technique MLEE sera bientôt abandonnée au profit de la technique MLST qui sera la technique de référence de la génétique des populations de méningocoques. Comme elle est onéreuse, longue à mettre en œuvre, des techniques plus rapides mais bien corrélées sont aussi employées comme le *multilocus DNA fingerprinting* (MDLF).

## H. Séquences du génome complet

Les séquences de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de méningocoques des sérogroupes B et A ont été publiées en Mars 2000 [65] et [83]. Le génome de *N. meningitidis* est constitué de 2 200 000 paires de bases environ.

Cette avancée va servir aux études futures sur la biologie des méningocoques et la physiopathologie des méningococcies ; elle orientera la mise au point de nouveaux vaccins. Les espoirs de mise au point rapide de vaccin, en particulier contre le séro groupe B, doivent cependant être tempérés, plusieurs centaines d'éléments répétés sont impliqués dans la fluidité du génome et dans la captation d'ADN. Ces éléments expliquent les variations génétiques de la bactérie et son adaptabilité qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Des *switchs* capsulaires sont possibles [82]; ils ne sont pas sans inconvénient puisqu'un clone virulent C appartenant au complexe ET-15 peut, probablement sous la pression immune, devenir B (ET-15) et échapper au contrôle de la vaccination [45].

## **B. Habitat**

Le méningocoque est un germe strictement humain qui est bien adapté à son hôte. Il n'est retrouvé ni chez l'animal ni dans le milieu naturel et ne survit pas au milieu extérieur [24].

Il est habituellement hébergé dans le nasopharynx sans provoquer de troubles particuliers. Le portage est immunisant puisqu'il entraîne la formation d'anticorps bactéricides ; cependant, si un sujet redevient non porteur, cela n'empêche pas la recolonisation ou l'invasion par une souche homologue ou hétérologue.

Le taux de porteurs sains est très variable d'une population à l'autre et d'une période de l'année à l'autre. On estime qu'à tout moment les porteurs sains représentent 5 à 15 % des adolescents et 1 % la population adulte en France [5]. Ce portage est maximal entre 15 et 19 ans et peut atteindre 20-25 % des sujets [4].

La durée de ce portage est variable, allant de quelques jours à quelques semaines voire plusieurs mois [19]. Le nombre de cas de méningite par rapport au taux de portage est très faible : 1 pour 10 000 [10].

## **C. Transmission**

La transmission est uniquement interhumaine, elle est aérienne et directe de personne à personne. Cette transmission est favorisée par la fréquence et la durée des contacts rapprochés, même s'il n'y a pas de contact buccal, et par la toux du patient sous forme de projection d'un aérosol de gouttelettes ou de particules salivaires contaminantes. On estime que pour qu'il y ait transmission, il faut un contact prolongé à une distance de moins de 80 centimètres [28].

Il est nécessaire d'avoir conscience de la notion de sujets-contacts rapprochés : il multiplie par 500 le risque de contracter une méningococcie (famille partageant le même toit, amoureux, ...) [5].

S'instaure ensuite une simple colonisation du nasopharynx avec un portage asymptomatique.

Il n'y a pas d'immunité naturelle mais il existe vis à vis du méningocoque une immunité acquise avec la présence d'anticorps bactériens après la maladie et après la vaccination ; ceci explique, d'une part, que la diffusion par bactériémie, qui permet l'atteinte de différents sites dont les méninges, ne se produit qu'exceptionnellement et d'autre part, que la majorité des cas surviennent chez des patients de moins de 25 ans.

L'immunité acquise à la suite d'une méningococcie est spécifique du sérotype. Il y a une immunité passive par les anticorps maternels pendant les premiers mois de la vie. La période d'incubation varie de 2 à 10 jours mais en moyenne, elle est de 3-4 jours [37].

L'antibioprophylaxie va éliminer le portage chez les personnes exposées récemment aux sécrétions oropharyngées d'un patient contaminant et prévient la diffusion d'une souche pathogène dans la population par les porteurs sains.

## **D. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque dans le monde**

### **I. L'aspect général**

Avant les années 1970, la méningite était essentiellement un problème africain, depuis, des épidémies ont éclaté un peu partout dans le monde. La fréquence de la méningite à méningocoque a augmenté dans de nombreux pays d'Amérique, d'Asie et d'Europe, sous la forme d'épidémies récurrentes sur un fond endémo-sporadique persistant. Actuellement, bien que les plus graves des épidémies frappent surtout les pays africains situés au sud du Sahara, dans la « ceinture africaine de la méningite » (Figure 3), la méningite épidémique est devenue un problème mondial, susceptible d'affecter n'importe quel pays, quel que soit son climat.

L'OMS estime à 500 000 le nombre d'infections à méningocoque survenant chaque année dans le monde et à 50 000 le nombre de personnes qui en meurent [64]. Dans la plupart des pays du monde, le taux d'incidence endémique de la méningite à méningocoque se situe entre moins de 1 et 5 cas annuels pour 100 000 habitants et les trois sérogroupes majeurs A, B, C représentent 90 % des méningites cérébrospinales à méningocoque.

La maladie s'exprime en règle générale sous forme de cas sporadiques ou de petites flambées épidémiques sans relation apparente. Cependant, dans certaines régions du monde, ce mode endémique de la maladie peut alterner avec des épidémies imprévisibles et dévastatrices (Annexe 1).

En règle générale, la maladie sous sa forme endémique sévit essentiellement chez l'enfant et l'adolescent, avec un taux d'atteinte maximal chez les 3-12 ans, alors que sous sa forme épidémique, les taux peuvent augmenter chez l'enfant plus âgé et le jeune adulte. En Afrique subsaharienne, les méningococcies endémiques et épidémiques touchent surtout l'enfant et l'adolescent.

## II. Répartition des différents sérogroupes

Le séro groupe A est responsable de la majeure partie des cas de méningococcie épidémique qui se produisent dans le monde, la plupart d'entre d'eux se déclarant dans la région de l'Afrique Sub-saharienne appelée « ceinture de la méningite » qui va de l'Ethiopie à l'est au Sénégal à l'ouest, principalement dans la zone recevant entre 300 mm et 1 100 mm de pluies annuelles [62].



Figure 3 : Ceinture africaine de la méningite [26].

Ces épidémies surviennent avec une périodicité de 7-14 ans entraînant une surmorbidity et une surmortalité considérables chez l'enfant et le jeune adulte. Dans cette région, la plupart des flambées sont provoquées par *N. meningitidis* séro groupe A, et dans une moindre mesure par le séro groupe C. Ces épidémies surviennent selon un cycle annuel saisonnier, habituellement durant la saison sèche (janvier-mars) et s'achèvent au début de la saison des pluies (mai-juin) alors que de grandes épidémies éclatent certaines années, de façon irrégulière. Au cours de la saison sèche, à cause des

vents chargés de poussière et des infections des voies respiratoires supérieures contractées à cause des nuit froides, l'immunité locale du pharynx est diminuée, augmentant ainsi le risque de méningite.

Entre deux épidémies majeures, les méningococcies y sévissent sous forme hyperendémique avec de nombreux cas sporadiques et des petites flambées. Au cours des vagues d'épidémies explosives qui ont déferlé sur l'Afrique subsaharienne, on a pu enregistrer des taux d'incidence allant jusqu'à 1 000 cas pour 100 000 habitants [64].

En 1996, une épidémie touchant plusieurs pays d'Afrique de l'ouest a été à l'origine de près de 250 000 cas, dont 25 000 mortels. Une autre est survenue dans cette région en 2000-2001. [26]

Les épidémies à séro groupe A sont généralement dues à une seule et même souche.

*N. meningitidis* de séro groupe A est aussi responsable de graves flambées dans certaines régions d'Asie. Environ 1 500 cas de méningites à méningocoque ont été observé en 1982-1984 dans la vallée de Kathmandu au Népal, avec un taux d'attaque annuel de 103 cas pour 100 000 habitants. [64]

Dans les autres régions du monde les infections dues au séro groupe A sont moins fréquentes.

**Le séro groupe C** est devenu ubiquitaire et il est souvent responsable de bouffées épidémiques.

Dans les années 80 et 90, le méningocoque du groupe C a provoqué des cas groupés d'IIM en Australasie, au Canada, aux Etats-Unis, ainsi que dans plusieurs pays européens comme l'Espagne et le Royaume Uni ; ces cas se sont souvent produits chez l'adolescent et l'adulte.

**Le séro groupe B** prédomine en Europe et en Amérique et provoque généralement des cas sporadiques.

Des épidémies ont eu lieu ces 20 dernières années en Europe, en Amérique latine et en Nouvelle-Zélande, toujours sur un fond endémique prédominant de la maladie.

**Le sérotype Y** est retrouvé principalement aux Etats-Unis, où au cours de la dernière décennie, on a une incidence accrue de l'infection due au sérotype Y passant de 2 %, en 1989-91 à 30 % entre 1992-1996. Les deux autres tiers sont partagés à part égale entre les sérotypes B et C aux Etats-Unis. [26]

**Le sérotype W135** a provoqué en Arabie Saoudite des flambées de méningococcies au cours des pèlerinages à la Mecque de 2000 à 2001 à la suite desquels plusieurs pays de différentes parties du monde dont la France ont signalé des cas.

Récemment, on a constaté une émergence du sérotype W135 comme souche épidémique en Afrique : pour la première fois, une épidémie de méningococcies de sérotype W135 a eu lieu au Burkina Faso en février 2002 provoquant plus de 12 000 cas et faisant près de 1 500 décès [63].

## **E. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France**

### **I. Description des sources d'information**

#### **A. Les infections à méningocoque sont à déclaration obligatoire depuis 1902**

Deux types d'informations issues de la déclaration obligatoire des infections à méningocoques sont disponibles au niveau national : le signalement et la notification par fiche. Dans un premier temps, tous les cas suspects doivent être signalés à la Direction Départementale des Affaires sanitaires et Sociales (DDASS) pour permettre la mise en place rapide des mesures de contrôle dans l'entourage, c'est le signalement. La DDASS transmet à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) le nombre hebdomadaire de ces signalements par minitel. Ces données brutes permettent l'analyse des tendances de l'incidence des IIM en France depuis 1945. Secondairement, les fiches de déclaration remplies par le médecin déclarant, le clinicien ou le biologiste, sont envoyées à l'InVS après avoir été validées et complétées par la DDASS et constituent

la base de l'analyse épidémiologique des caractéristiques des cas, c'est la notification [fiche de déclaration obligatoire (DO) en annexe 2].

Le taux de cas déclarés est inférieur au taux réel : en regroupant plusieurs sources de données, il est établi le taux d'exhaustivité qui représente le pourcentage de taux déclaré par rapport au taux réel.

En 1989 et 1990, en utilisant la méthode de capture-recapture, le taux d'exhaustivité de cas déclarés représentaient 71 % de l'ensemble des cas d'infections à méningocoque en France et 53 % pour les fiches de déclaration transmises au niveau national [42]. Le taux d'exhaustivité des notifications des IIM est élevé et évolue lentement : 62 % en 1996 et 73% en 1999 et 75 % en 2000 [16].

#### B. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Sa mission est la surveillance continue des IIM. Elle permet de détecter précocement tout risque épidémique, de décrire l'évolution annuelle de la maladie ainsi que ces principales caractéristiques, et d'évaluer régulièrement les mesures de prévention mise en place.

#### C. Le Centre National de Référence des Méningocoques (CNRM).

Il est situé à l'Institut Pasteur depuis 1987. Il reçoit les souches adressées par les laboratoires pour confirmation du diagnostic, détermination du groupe antigénique capsulaire (séro groupe), du sérotype (protéines de membrane) et sous type et antibiogramme de référence. Lors de cas groupés ou de suspicion d'épidémie, les souches sont comparées par analyses et séquençages moléculaires.

D. Un système de surveillance active basée sur les laboratoires : le réseau EPIBAC

Il fournit depuis 1991 des informations sur les méningites et les bactériémies diagnostiquées en France. En 2002, ce réseaux comptait 600 laboratoires, hospitaliers ou privés. Il envoie les souches au CNRM.

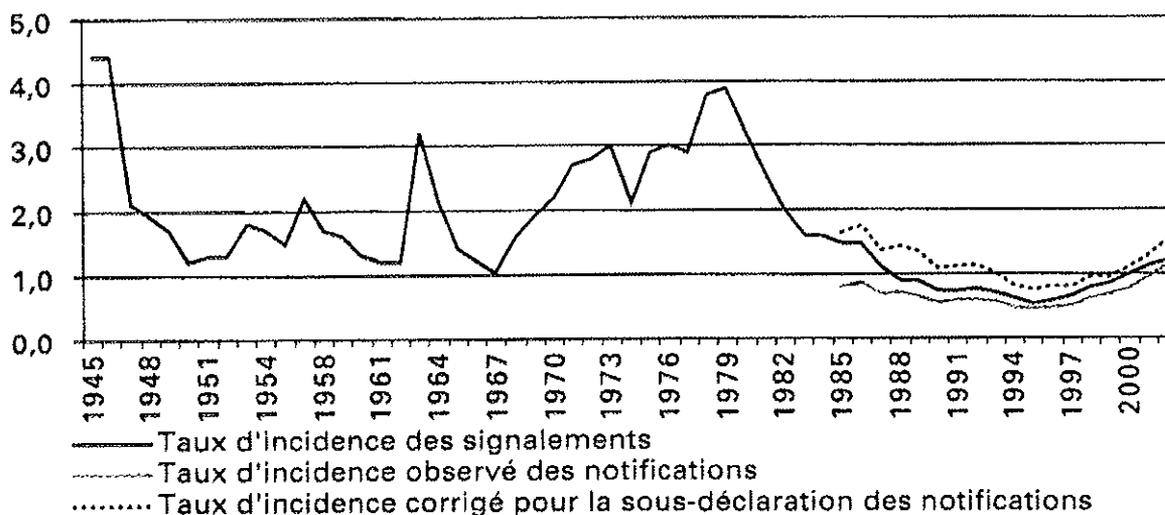
Ce réseau est le seul qui permette de suivre l'évolution de la proportion relative des bactéries impliquées dans les infections invasives depuis 1985, et d'étudier la part relative des bactéries selon l'âge. Il est fondé sur la participation volontaire des laboratoires hospitaliers publics et privés.

E. L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)

Il enregistre les données provenant des certificats de décès. Il faut prendre en compte les décès comportant une mention d'infection à méningocoque en tant que cause immédiate ou associée du décès.

## II. Incidence des infections à méningocoque

L'incidence des IIM déclarées en France qui atteignait 4/100 000 habitants à la fin des années 70, a fortement diminué jusqu'en 1995. Elle se situait depuis 1987 au dessous de 1 cas pour 100 000 habitants. Mais, depuis 1995, on observe une augmentation du nombre de cas comme le montre la figure n°4.



**Figure 4 : Taux d'incidence des IIM en France depuis 1945 en nombre de cas pour 100 000 habitants [16]**

**En 1995**, l'incidence des infections est au plus bas depuis 1945 avec une valeur de 0,75 pour 100 000 habitants [43].

**En 1997**, l'incidence des IIM déclarées est de 0,66 pour 100 000 soit une augmentation de 10 % par rapport à 1996. En tenant compte du taux d'exhaustivité de la déclaration, l'incidence réelle peut-être estimée à 0,93/100 000. La France se situe dans les pays européens à faible taux d'incidence car ce taux est inférieur à 1/100 000 [68].

**En 1998**, l'incidence des IIM déclarées par la notification hebdomadaire est 0,8 pour 100 000 habitant soit une augmentation de 25 % par rapport à 1997. Le nombre de cas confirmés serait de 573 soit une incidence de 0,98/100 000 [69].

**En 1999**, l'incidence des IIM déclarées hebdomadairement ne peut être calculée à cause du mouvement social des médecins inspecteurs de santé publique. Le nombre de cas confirmés serait de 601 soit une incidence de 1,03/100 000 [69].

**En 2000**, l'incidence des signalements hebdomadaires par les DDASS était de 0,99/100 000 habitants. L'incidence des notifications d'IIM par fiche était de 0,80 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 19 % par rapport à 1999. Après application du taux d'exhaustivité pour corriger la sous-notification, le nombre d'IIM estimé à partir des fiches de notifications passe de 480 à 658, donnant une incidence de 1,10 cas pour 100 000 habitants [15].

**En 2001**, le taux d'incidence des infections à méningocoques continue d'augmenter : le taux corrigé pour la sous-notification est de 1,29 cas pour 100 000 habitants avec un nombre d'IIM de 771 cas en France métropolitaine. Le nombre de signalements d'IIM a été de 679 soit un taux d'incidence de 1,12/100 000. Le nombre de cas notifiés était de 575 cas soit un taux d'incidence de 0,94/100 000 [14].

Il est comparable à ce qu'il était en début des années 1990 sans pour autant rejoindre les forts taux d'incidence des années 1980.

**En 2002**, le taux d'incidence des signalements hebdomadaires d'IIM par les DDASS est 1,21/100 000. Le nombre de cas notifiés par fiche est de 678 soit un taux d'incidence en métropole de 1,14/100 000 [16].

Après correction de la sous-notification, le nombre d'IIM en France métropolitaine est estimé à 899, soit une incidence de 1,52. Cette augmentation observée en 2002 est de 20 % par rapport à 2001.

Jusqu'en 2000, l'augmentation était essentiellement liée à l'augmentation des IIM de séro groupe B. Depuis 2001, l'augmentation se poursuit mais est liée à l'augmentation des IIM de séro groupe C alors que le nombre de cas de séro groupe B a baissé en 2001.

### III. Répartition par sérotype

	1985-95	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Total DO	4 065	294	312	384	411	456	575	678
A en%	3	0	1	1	1	1	1,7	0,5
B en %	52	61	69	68	67	65	54	48
C en %	27	18	19	17	22	23	35	41
W135 en %			1	1,3	2	8	6	7
Autre en %	2	2	1	2,6	2,2	1,7	2,6	2,35
Inconnu en %	16	19	9	9	5	1	1	1

Tableau n°1 : Répartition des pourcentages des différents sérotypes

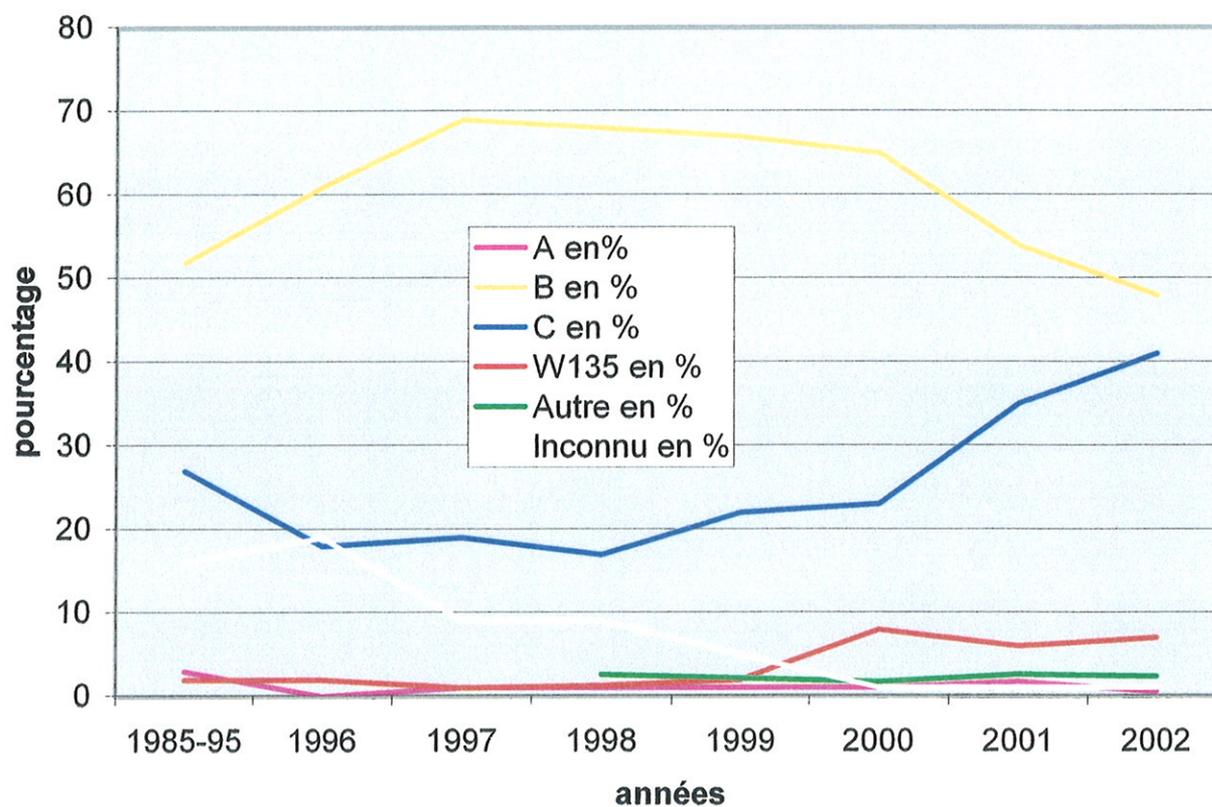


Figure n°5 : Evolution des différents sérotypes

#### A. Le sérotype B

Depuis 1985 la proportion d'infections invasives à méningocoque de sérotype B a fortement augmenté jusqu'en 2000 où il représentait 65 % des cas (Figure n°5).

Actuellement on observe une chute rapide : celle-ci représente moins de la moitié de l'ensemble des IIM. Malgré la diminution de l'incidence, il reste le plus fréquent en France.

### B. Le séro groupe C

Il représentait environ 30 % des cas déclarés entre 1985 et 1991, il a augmenté à 44 % en 1992 et a ensuite décliné à 22% en 1995-96 et 21 % au début de 1997 [43]. Depuis 1995, les IIM de séro groupe C augmentent graduellement mais en 2001 cette augmentation s'est accélérée (+69% par rapport à 2000) pour atteindre 35 % des souches. Cette augmentation continue encore en 2002 pour dépasser 40 % des souches. L'incidence du séro groupe C qui était de 0,40 /100 000 en 2001 s'approche des valeurs enregistrées en 1992 qui était alors de 0,46 / 100 000, mais à l'inverse de ce que l'on observe aujourd'hui, cette augmentation ne s'inscrivait pas dans un phénomène continu sur plusieurs années comme celui observé actuellement.

Cependant, malgré l'élévation globale d'incidence des infections à séro groupe C et la détection de cas groupés régionaux, ayant conduit parfois à une vaccination élargie, il n'existe aucune évidence d'expansion clonale épidémique. C'est notamment la situation hyperendémique du Puy-de-Dôme en 2001 et du Sud-ouest en 2002 où l'incidence d'infection à méningocoque C a dépassé 2 cas pour 100 000 habitants sur une période de 12 mois qui est à l'origine de l'augmentation de l'incidence du séro groupe.

### C. Le séro groupe W135

Son incidence est très basse en France depuis sa première détection en 1994.

Il a augmenté de 8 à 37 cas entre 1999 et 2000 en raison d'une épidémie liée au retour de voyage des pèlerins de la Mecque en 2000 ; le méningocoque appartenait au complexe clonal ET-37.

Depuis cette épidémie, la proportion des incidences d'IIM de séro groupe W135 reste au niveau de l'année 2000 totalisant 7 % des cas en 2002 (tableau n°1).

#### D. Les sérogroupes rares

Leur proportion est faible, elle ne varie que très peu dans le temps.

Les souches de séro groupe A ne sont pas endémiques, elles correspondent à des cas importés.

Les infections à séro groupe Y correspondent essentiellement à des infections chez des patients immunocompromis tels que les vieillards et les immunodéficients [4].

#### E. Les sérogroupes non identifiés, non différenciés.

Ils représentaient 19 % des cas en 1996 soit presque un cas sur 5 [68]. Depuis 1996, leur proportion ne cesse de diminuer ; depuis 2000, elle s'est stabilisée autour de 1 %.

### IV. Répartition par âge

En 1997, 43 % des cas ont moins de 5 ans avec un pic de fréquence notable chez les nourrissons et les sujets de moins de 25 ans représente 81 % des cas [68]. Depuis 1985, la proportion d'IIM survenant chez les enfants de moins de 5 ans est stable autour de 41 %, et la proportion survenant chez les moins de 20 ans est stable entre 70 et 80 % des cas [69].

En 2000, la répartition par classe d'âge a tendance à changer comparée à la période 1996-1999 avec une augmentation de proportion chez les enfants de moins d'un an et chez les adultes de 25 ans et plus. En revanche, la proportion de cas a diminué chez les enfants entre un et neuf ans [15].

En 2001, 38 % des cas d'IIM sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans et 70 % avant 20 ans. La distribution par classe d'âge est tout à fait comparable à celle des 6 dernières années [14].

En 2002, les nourrissons de moins d'un an représente 14 % des cas et l'ensemble des moins de 5 ans, 40 %. Par rapport aux données 2000-2001, la proportion des cas par groupes d'âge est stable sauf pour les moins de un an où elle diminue de 18 à 14% [16].

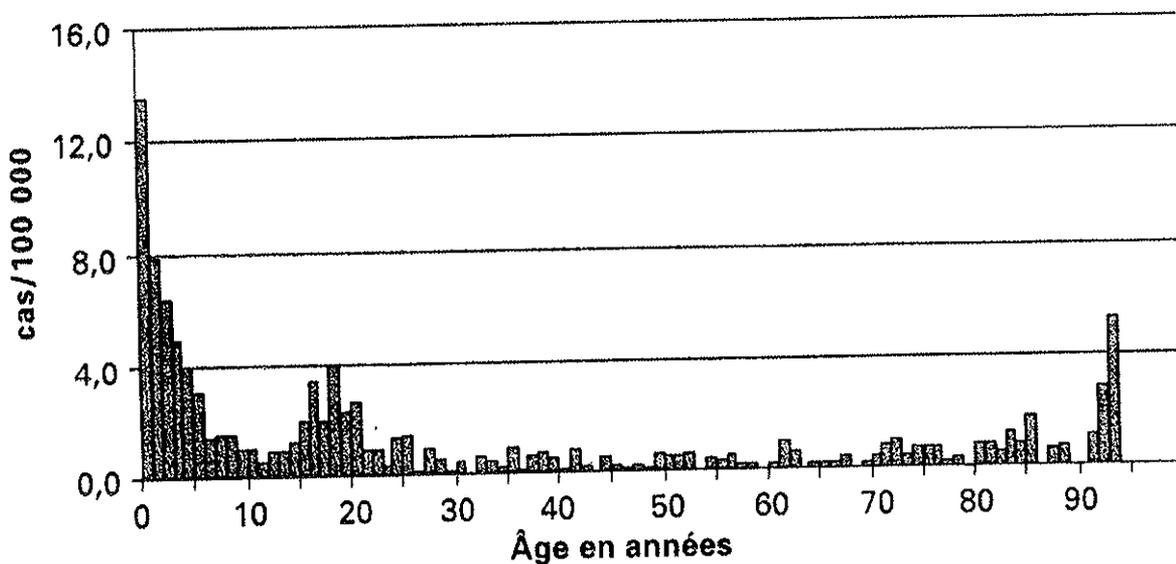


Figure 6 : Répartition des IIM par classe d'âge en 2002 [17]

Le nombre de cas par année d'âge et le taux d'incidence sont particulièrement élevés chez le nourrisson de moins de 1 an (Figure 6). Puis, ils baissent de manière importante pour augmenter de nouveau au moment de l'adolescence. Après 25 ans, les incidences sont très faibles et les IIM affectent pareillement toutes les années d'âge. La classe d'âge qualifiée de plus de 25 ans comprend essentiellement des patients de plus de 65 ans et des adultes plus jeunes mais atteints de déficits immunitaires acquis tels qu'un cancer ou un traitement cytotoxique, une infections à VIH ou un éthylysme chronique...

La distribution des âges s'est légèrement modifiée au cours du temps : la proportion des 1-4 ans et des 5-9 ans diminue tandis que la proportion des moins de 1 an et des plus de 25 ans augmente.

Les IIM de séro groupe B frappent le plus souvent les très jeunes enfants.

Les IIM de séro groupe C tendent à s'attaquer aux nourrissons ou aux adultes de plus de 35 ans, tandis que les épidémies due à ce séro groupe touchent principalement les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes. Cependant chez les enfants de moins de 1 an, le taux d'incidence des IIM de séro groupe C est six fois moins élevé que le taux

d'incidence des autres sérogroupes. A noter que pour la période 1997-2001, on assiste à une augmentation significative de la proportion des IIM de séro groupe C chez les moins de 1 an et les plus de 25 ans et une baisse de la proportion des cas dans la tranche 5-9 ans.

## V. Répartition par sexe

Depuis 1985, le sexe ratio H/F est de 1,2 sans variation sauf pour l'année 2001 où il a augmenté pour atteindre 1,3.

Ce sexe ratio varie avec certaines tranches d'âge : en 2001, il est le plus élevé chez les 10-14 ans (2,4) et les 15-19 (1,8) alors qu'en 2002, il est maximum chez les enfants de moins d'un an (1,7) et minimum chez les 25 ans et plus (0,9) [16].

## VI. Répartition géographique

En 2001, le taux d'incidence national non corrigé par la sous-notification était à 0,94/100 000. L'analyse des données régionales, tous sérogroupes confondus, montre que les régions les plus touchées, présentant un taux d'incidence supérieur ou égal à 1,5/100 000, étaient la Corse, la Bretagne et le Nord-Pas-de-Calais.

L'analyse des données régionales pour les IIM du groupe C montre que les régions les plus touchées, montrant un taux d'incidence supérieur ou égal à 0,7/100 000 sont l'Auvergne, la Bretagne, et le Nord-Pas-de-Calais.

Les taux d'incidence sont très variables d'un département à l'autre et s'échelonnent entre 0 et 2,5/100 000 tous sérogroupes confondus ; les départements à plus forte incidence sont la Corse du Sud (2,5/100 000), les Côtes-d'Armor (2,5/100 000) et le Morbihan (2,4/100 000).

Pour les IIM de séro groupe C, le taux d'incidence varie 0 à 1,5/100 000 ; les départements à plus forte incidence étant le Puy-de-Dôme (1,5/100 000), les Côtes-d'Armor (1,3/100 000) et le Morbihan (1,1/100 000) [14].

Taux d'incidence par région pour 100 000 des IIM et distribution régionale des IIM de sérotype B et C en 2001

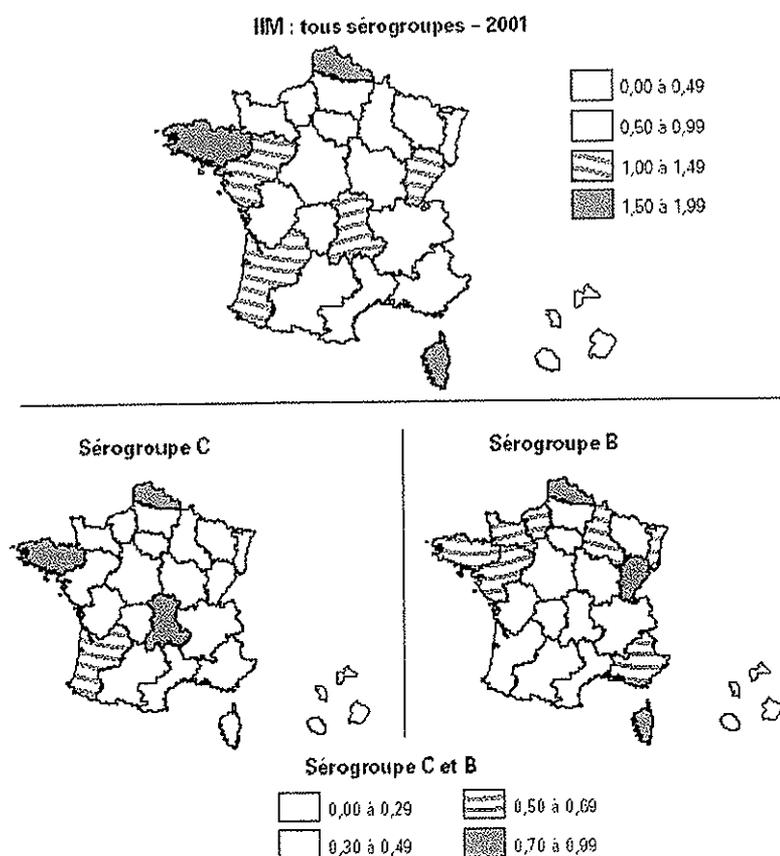
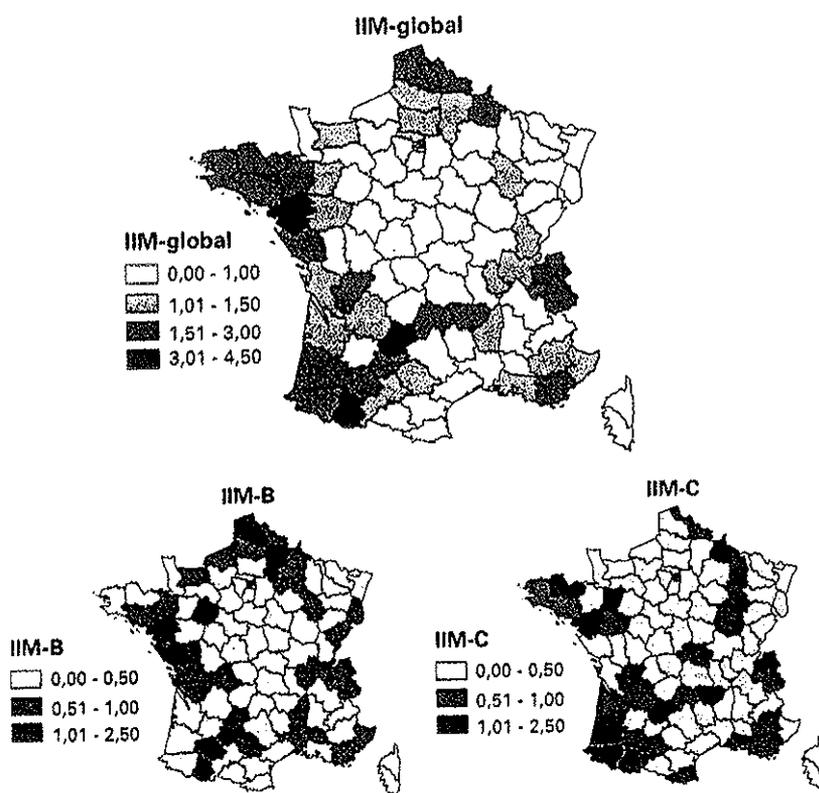


Figure 7 : Répartition géographique des IIM en 2001 [14]

En 2002, le taux d'incidence pour 100 000 habitants par département varie de 0 dans les Hautes-Alpes, l'Aude et la Creuse à 3,35 en Loire-Atlantique. Au total, 5 départements présentent un taux d'incidence supérieur à plus de 2 fois la moyenne nationale : les Hautes-Pyrénées (4,49), la Loire-Atlantique (3,35), le Lot (3,12), les Pyrénées-Atlantiques (2,50) et le Tarn et Garonne (2,43) [16].

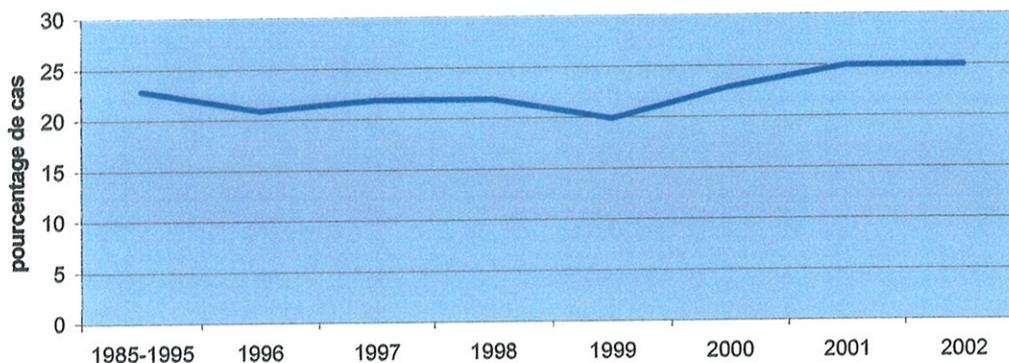
Pour les IIM de sérotype C, le taux d'incidence nationale est de 0,41/100 000. Dix départements présentent un taux supérieur à 1, dont les plus touchés sont les Pyrénées-Atlantiques (2,5), les Hautes-Pyrénées (2,25), les Landes (2,14) et le Lot (1,87).



**Figure 8 : Taux d'incidence par département pour 100 000 des IIM et distribution départementale des IIM de sérotype B et C en 2002 [16]**

## VII. Pronostic et principales caractéristiques de la maladie

### A. Purpura fulminans



**Figure 9 : Evolution de la proportion de purpura fulminans**

On peut observer que le pourcentage de cas est stable dans le temps et se maintient entre 20 et 25 % des cas (Figure n°9).

En 2002, le purpura fulminans est plus souvent associé aux IIM C (35 %) qu'aux IIM B (27 %). L'analyse de 1985 à 2001 montrait déjà cette variation selon le séro groupe : 30 % de purpura fulminans pour les IIM C, 21 % pour les IIM B et 23 % pour tous les autres [16].

### B. Séquelles

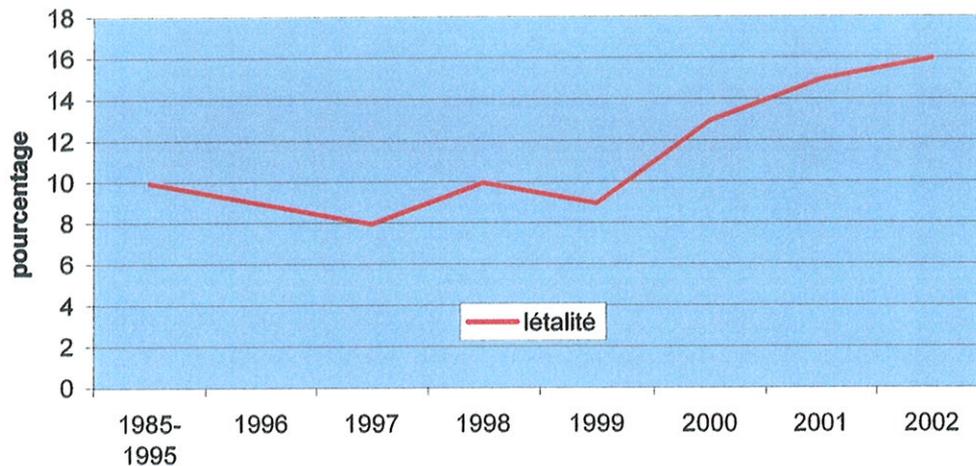
	1985-1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Pourcentage	5 %	3 %	6 %	5 %	4 %	4 %	5 %	6 %

**Tableau n°2 : Proportion des séquelles**

Le taux de séquelles reste faible autour de 5 % et relativement stable dans le temps quoique l'on note une tendance à la hausse sur les trois dernières années (Tableau n°2).

Les séquelles étaient plus fréquentes chez les sujets ayant présenté un purpura fulminans.

### C. Létalité



**Figure 10 : Evolution de la létalité**

Depuis 1985, la létalité est stable en restant en dessous des 10 % des cas mais à partir de 2000, cette dernière connaît une hausse régulière et n'a jamais été aussi élevée depuis 1985 (Figure n°10). L'augmentation observée est liée à une augmentation de la létalité chez les enfants de moins de 5 ans atteints d'IIM de sérotype B essentiellement, et dans une moindre mesure de sérotype C. Aucune raison évidente de cette augmentation n'apparaît mais elle pourrait, au moins en partie, être liée à une modification de l'enregistrement de l'évolution clinique des patients [16].

De manière générale, la létalité est plus élevée pour les IIM C que pour les IIM B et leur évolution suit l'évolution globale de la létalité : 12 % versus 7% en 1997, 16 % versus 11 % en 2001 et 18 % versus 14 % en 2002 [14] [16].

La présence d'un **purpura fulminans** augmente le taux de létalité. En effet la létalité est autour de 6 % sans purpura fulminans et passe autour de 35 % en sa présence [16].

En cas de décès, on constate la présence d'un purpura fulminans dans environ 70 % des cas.

Le plus surprenant est que depuis quinze ans, le taux de mortalité des enfants atteints de purpura fulminans reste stable malgré les progrès de la réanimation.

Le taux de létalité **varie avec l'âge** : il est supérieur au taux moyen pour les moins de 1 an et les plus de 50 ans.

Pour les moins de 1 an la létalité était de 12 % en 1998 et 1999, ce taux a tendance à augmenter ces dernières années surtout pour les IIM C où le pourcentage de létalité était de 25 % sur la période 2000-2002 contre 16 % pour les IIM B sur la même période.

Pour les plus de cinquante ans le taux de létalité était de 26 % en 1998. Ce taux est stable au fil des ans : on note en 2002 pour cette tranche d'âge un taux de 24 % pour les IIM C et 28 % pour les IIM B.

## VIII. Saisonnalité

Il existe une répartition saisonnière des infections à méningocoques avec une augmentation des cas en automne et en hiver et une diminution à partir du printemps pour obtenir une valeur minimale à la fin de l'été (Figure n°11).

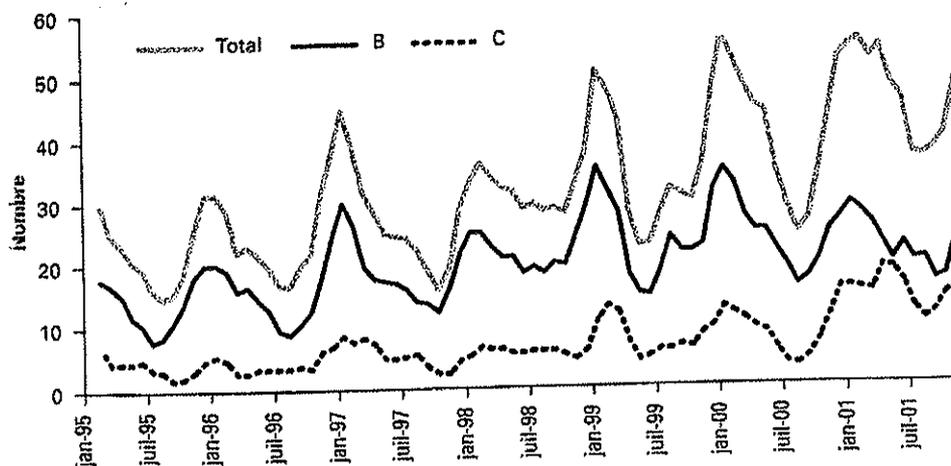


Figure n°11 : Distribution mensuelle des IIM, moyenne sur trois mois, de janvier 1995 à décembre 2001 [14]

Depuis 1997, les variations saisonnières sont moins marquées qu'auparavant. En 1998, la diminution de l'incidence en été est moins prononcée que les années antérieures. Depuis 1995 et d'une année sur l'autre, on observe une augmentation du nombre de cas ainsi qu'une baisse d'activité durant l'été moins prononcée, surtout en 2001. En 2001, 38 % des cas sont survenus entre janvier et avril. L'élargissement du pic était lié essentiellement à un rebond du nombre d'IIM de sérotype C en mai suivi d'une augmentation des IIM de sérotype B en juillet.

## **IX. Notion de cas groupés**

La méningite à méningocoque sévit en France sous forme endémique c'est à dire par l'intermédiaire de cas sporadiques. Parfois apparaissent des **cas groupés**, ils sont définis par la survenue, dans un intervalle de 3 mois, de 2 cas ou plus dans une communauté ou parmi des personnes ayant eu des contacts proches avec le **cas primaires**. Parmi ces cas groupés, on distingue des **cas coprimaires**, c'est à dire survenant dans les 24 heures suivant un premier cas, des **cas secondaires précoces** c'est à dire survenant dans un délai de 24 heures à 10 jours après le dernier contact avec le cas index et des **cas secondaires tardifs** c'est à dire survenant plus de 10 jours après le dernier contact avec le cas index. Les cas groupés sont rares : 10 foyers de cas reliés ont été signalés en 2000, 12 en 2001 et 6 en 2002 ; dans la plupart des cas un foyer comprend deux ou trois cas maximum.

Parfois on va noter des cas du même sérotype plus rapprochés dans le temps et l'espace différant de ce qui est dans la population ou le groupe sous surveillance, ce qui est une preuve d'une transmission accrue de *N. meningitidis* ; on parle alors d'épidémies qui sont rares en France.

### **A. Epidémie en Seine-Maritime en 1997 [74]**

En quelques mois, elle a entraîné 20 cas de méningites à méningocoque B dont un seul cas secondaire. Entre 1996 et 1997, le taux d'incidence des IIM a augmenté de 0,24 à 1,61 cas pour 100 000 habitants alors que ce taux est resté stable autour de 0,6 cas

pour 100 000 dans l'ensemble des autres départements. Un seul décès a été rapporté parmi les 20 cas déclarés soit une létalité de 5 %. Dix-sept cas (85 %) étaient liés au sérotype B, 2 (10 %) étaient liés au sérotype C et un (0,5 %) au sérotype W135. Le CNRM a signalé la présence d'une souche rarement isolée en France et appartenant au complexe électrophorétique ET-5 : c'était la souche B : 14 :P1.7,16 qui a été isolée chez 10 patients.

B. Epidémie dans le quartier du Chemin-Vert à Saumur, en Maine-et-Loire entre 1995 et 1998 [74]

32 cas de méningites à méningocoque de sérotype B (sérotype B15 : P17) sont survenus avec en moyenne un cas tous les deux mois et demi.

A cette occasion, des prélèvements pharyngés ont été effectués un mois après le traitement des sujets contacts par la rifampicine ; ils ont mis en évidence le portage des souches devenues résistantes à la rifampicine pour 30 % d'entre eux. Ceci pose un vrai problème de santé publique pour l'utilité de l'antibioprophylaxie des sujets contacts par la rifampicine.

C. Epidémie dans les Alpes-Maritimes entre janvier et octobre 1997 [74]

On a recensé 14 cas de méningite avec un taux de létalité très élevé à 20 %. Deux souches de méningocoques ont pu être isolées l'une après l'autre.

D. Epidémie dans le Jura en janvier-février 2000 [29]

Entre le 21 janvier et 16 février 2000, trois cas de méningites à méningocoque de formule antigénique B : 15 : P1-7, 16 exprimaient des marqueurs moléculaires du complexe clonal ET-5 et un cas suspect est apparu dans une commune de 12 000 habitants du département du Jura.

Deux patients âgés de 15 et 16 ans fréquentaient le même collège et 2 enfants de 5 et 4 ans la même école maternelle ; 3 cas résidaient dans le même quartier et 1 dans un quartier différent.

Une mesure prophylactique a été mise en place : au total 916 foyers ont reçu une chimioprophylaxie ce qui correspond à 2779 traitements distribués.

E. Retour de voyage des pèlerins de la Mecque en début de l'année 2000 [30]

A été considérée comme un cas, toute infection systémique de sérotype W135, survenue chez une personne résidant en France, après le 22 mars 2000, date des premiers retours des pèlerins en voyage à la Mecque. On peut évaluer à environ 18 000 personnes parties de France.

Depuis cette date, 18 cas ont été signalés en France (17 confirmés et 1 probable). Le premier cas a été hospitalisé le 28 mars et les deux derniers le 21 avril. En moyenne 4 cas ont été signalés chaque semaine. Les cas sont repartis sur 14 départements différents dont 50 % résident dans la région Ile de France.

Pour 17 patients, un lien avec le pèlerinage de la Mecque de Mars 2000 a été prouvé : 4 cas sont survenus chez des pèlerins, 8 cas chez des personnes résidant dans le même foyer qu'un pèlerin, 4 cas sont des personnes de la famille d'un pèlerin ne résidant pas dans le même foyer, et 1 cas est une personne qui a eu de multiples contacts non familiaux avec des pèlerins. Pour 1 seul cas aucun lien avec le pèlerinage n'a été retrouvé ; il s'agissait du patient porteur de la souche W135 n'appartenant pas au complexe ET-37 (il s'agit d'un cas lié aux souches W135 circulant habituellement en France).

Tous les méningocoques en cause appartenaient au sérotype W135 et au complexe clonal ET-37. Quatre patients sont décédés soit un taux de mortalité de 22 %. Le sexe-ratio est de 1. Neuf cas sont âgés de moins de 15 ans et tous les autres ont plus de 35 ans, les âges extrêmes sont 1 et 79 ans. L'épidémie a touché des personnes âgées et des enfants mais pas d'adolescents.

#### F. Epidémie dans le Puy de Dôme [40]

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 14 janvier 2002, 15 cas d'IIM sont répertoriés. Parmi eux, 11 cas sont attribués au méningocoque de sérotype C. 6 des 11 cas de sérotype C sont survenus depuis le 17 novembre 2001.

Depuis le début de l'année 2001 et sur le début de l'année 2002, le département a connu une augmentation des cas d'infections méningococciques avec un taux d'incidence global, tous sérotypes confondus, de 2,2/100 000 et pour le seul sérotype C, de 1,8/100 000.

En 2000, seul un cas d'IIM de sérotype C était survenu dans le département.

Une campagne de vaccination a été entreprise début 2002 avec le vaccin conjugué dans la population des moins de 20 ans à Clermont-Ferrand et son voisinage [13].

#### D. Epidémie dans le Sud-ouest de la France [41]

Le taux d'incidence moyen des IIM de sérotype C atteignait 2,2 cas pour 100 000 habitants pour les 40 premières semaines de 2002 alors qu'il n'était que de 0,26 pour le reste de la France pour une période comparable [16].

Entre le 1 janvier 2002 et le 30 septembre 2002 la situation était la suivante :

- pour le département des Hautes Pyrénées :

11 cas d'IIM ont été répertoriés alors que seulement 4 cas d'IIM avaient été constatés en 2001. Parmi ces 11 cas, 7 cas sont dus au méningocoque de sérotype C, 2 au sérotype B et 2 au sérotype de sérotype inconnu (en 2001 : 3 sérotype C, 1 sérotype W135). Les cas d'IIM de sérotype C sont essentiellement localisés autour des villes de Tarbes, Lourdes et Bagnères.

- pour le département des Landes

5 cas d'IIM ont été répertoriés contre 3 cas d'IIM constatés en 2001 et ils sont tous dus au méningocoque C. Ces cas d'IIM de sérotype C sont majoritairement localisés autour d'une bande côtière du sud du département.

- pour le département des Pyrénées-Atlantiques

13 cas d'IIM ont été répertoriés et 12 sont dus au méningocoque C, 1 de sérotype inconnu.

Une vaccination par le vaccin conjugué a été entreprise dans la population des 2 mois-20 ans dans ces trois départements contigus suite à une décision du Ministère chargé de la santé [53].

**Deuxième partie :  
l'infection invasive à  
méningocoque**

## **A. Physiopathologie**

*N. meningitidis* est une bactérie à multiplication extracellulaire, sa structure lui confère une résistance aux facteurs non spécifiques de défense comme la plupart des bactéries de ce groupe.

L'incidence de l'infection méningococcique est, en France, en moyenne environ 1/100000 habitants ce qui démontre que la maladie est rare et constitue un accident. Cet accident constitue une forme de suicide pour la bactérie, puisque l'infection est naturellement mortelle et qu'elle ne participe pas à la dissémination de la bactérie. La compréhension du rôle des facteurs de virulence de *N. meningitidis* doit donc se faire en gardant en mémoire le fait que les gènes impliqués dans la dissémination septicémique et le franchissement de la barrière hémato-encéphalique ont été sélectionnés pour d'autres raisons importantes que pour la dissémination et la survie de la bactérie au sein de la population humaine [60].

### **I. Phase d'invasion [61]**

#### **A. Colonisation du nasopharynx**

Le méningocoque adhère aux cellules de l'épithélium du nasopharynx grâce aux adhésines de ses pili qui se lient à des récepteurs cellulaires exprimant le CD 46.

Le plus souvent le sujet devient porteur asymptomatique et produit des anticorps protecteurs en une semaine, que la souche soit pathogène ou pas.

#### **B. Translocation bactérienne**

Les mécanismes restent encore mal connus [75].

Après la phase initiale d'adhésion, le contact entre le germe et les cellules épithéliales est renforcé par la liaison des OMP de classe 5 (Opa et Opc) à des récepteurs cellulaires spécifiques de la famille de l'antigène carcinoembryonnaire.

La traversée de l'épithélium s'effectue ensuite probablement par transcytose. Celle-ci suppose une certaine plasticité du germe, car la forme pathogène capsulée, capable de proliférer dans le sang, traverse moins facilement l'épithélium que les formes non encapsulées, rapidement détruites dans le courant sanguin. La transcytose pourrait être favorisée par l'inflammation de la muqueuse.

Le germe se retrouve ensuite sous l'épithélium, puis dans la sous-muqueuse au contact des cellules du système immunitaire et des vaisseaux.

### C. Prolifération bactérienne dans le sang

La survie et la prolifération du germe dans le courant sanguin, nécessaires à l'expression de son pouvoir pathogène, supposent un déséquilibre entre les facteurs d'agression bactériens et les facteurs de défense de l'hôte.

Les facteurs de virulence impliqués dans la dissémination septicémique de *N. meningitidis* sont :

- la capsule : le polysaccharide capsulaire est un facteur de virulence essentiel. Il va permettre la survie de la bactérie en résistant à la bactériolyse médiée par le complément et en prévenant sa phagocytose par les polynucléaires neutrophiles, les cellules de Küppfer et les macrophages spléniques ;
- le lipo-oligosaccharide : la sialylation est indispensable pour lutter contre la bactéricidie sérique ;
- les systèmes de captation du fer : le fer est nécessaire à la croissance bactérienne.

Les éléments ci-dessus sont communs à bon nombre de germes à multiplication extracellulaire qui n'expriment pas de spécificité méningée, ce qui souligne que d'autres éléments non encore identifiés sont responsables de cette parfaite adaptation de la bactérie à son hôte.

## II. Physiopathologie de la méningite

### A. Les méninges et le LCR

#### 1. Les méninges

Les méninges sont des enveloppes de tissu conjonctif qui recouvrent la moelle épinière et l'encéphale et qui sont respectivement appelées méninges rachidiennes et crâniennes. Les méninges entourent le système nerveux central (SNC) par trois couches : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Ces trois enveloppes, les méninges, sont composées de tissu de soutien fibreux et de cellules épithéliales [81].

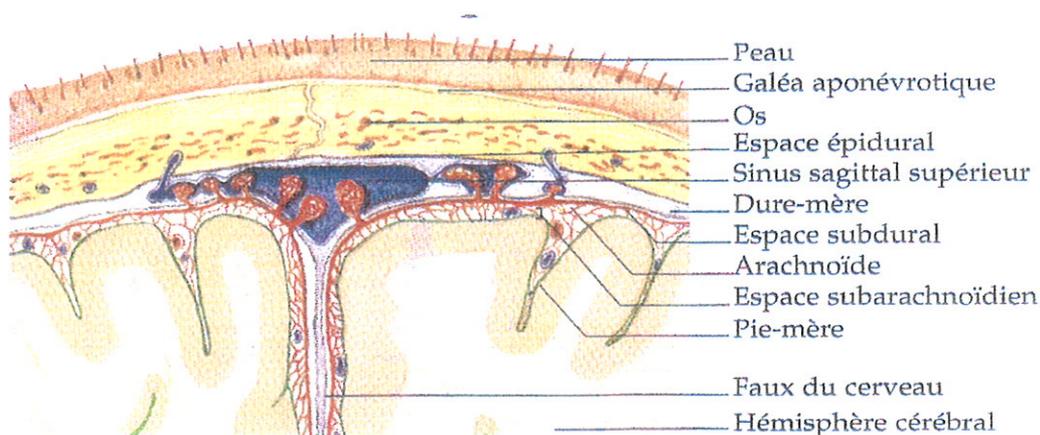


Figure n°12 : Coupe verticale du crâne montrant les méninges [1]

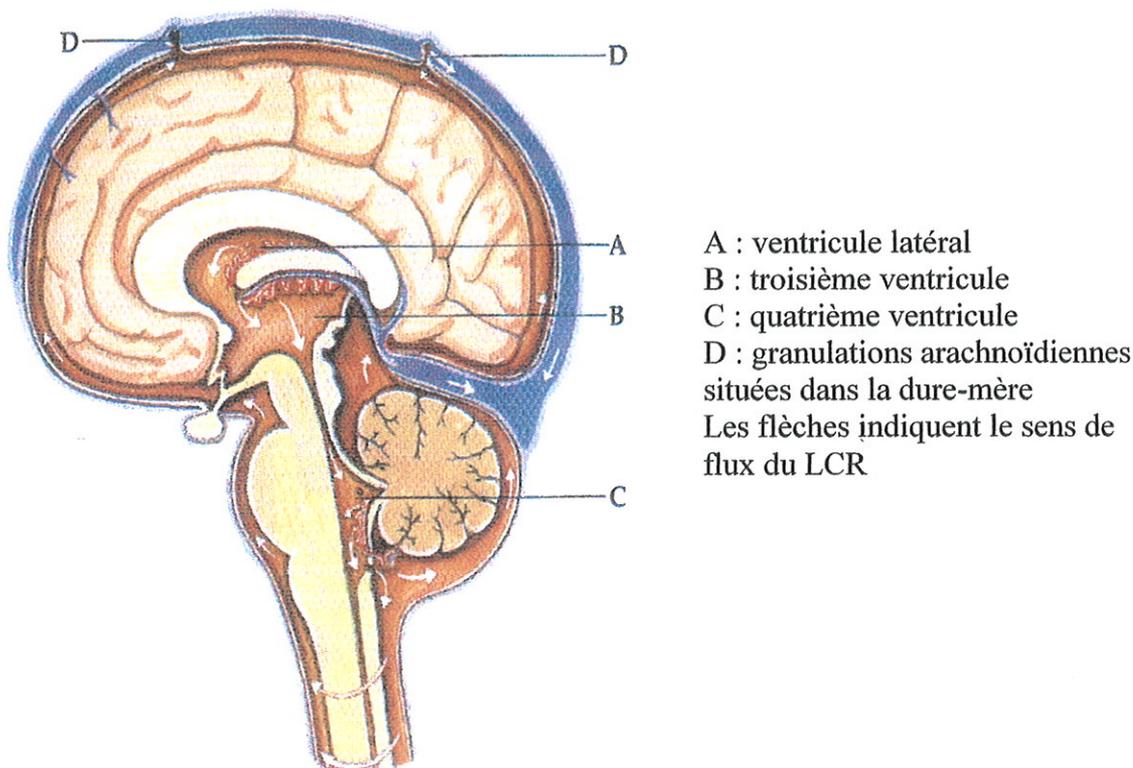
La **dure-mère** est la couche la plus épaisse, elle est résistante grâce à sa richesse en fibre de collagène. Elle forme la couche externe du SNC et se confond avec le périoste du crâne.

L'**arachnoïde** tapisse l'intérieur de la dure-mère sans y être fixée ; l'espace entre ces deux méninges est l'espace sous-dural qui contient du liquide interstitiel.

La **pie-mère** est une mince couche transparente de tissu conjonctif qui tapisse la surface de la moelle épinière et de l'encéphale en épousant étroitement les replis, les scissures et les circonvolutions. Elle contient de nombreux vaisseaux sanguins qui fournissent des nutriments et de l'oxygène à la moelle épinière.

Entre l'arachnoïde et la pie-mère se trouve l'espace sous-arachnoïdien qui contient le LCR ; les principales artères et veines qui irriguent le cerveau cheminent dans cet espace.

## 2. Le LCR



**Figure n°13 : Circulation du LCR [1]**

Le LCR est un liquide de composition particulière qui circule autour du système nerveux. Il est produit à l'intérieur des ventricules cérébraux par les plexus choroïdes qui sont constitués d'un réseau capillaire bordé par un épithélium. Le LCR circule dans les ventricules, dans les foramina du cerveau et dans l'espace sous-arachnoïdien, puis gagne la périphérie du cerveau où il est réabsorbé au niveau des villosités arachnoïdiennes et où il se déverse dans le sang veineux [35].

Lors de l'infection du LCR et l'inflammation des méninges, on parlera alors de méningite.

B. Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalo-rachidien [22]  
[59]

1. L'ensemencement des méninges se fait par voie hématogène

Les arguments les plus convaincants proviennent d'infections expérimentales : l'injection de bactérie par voie intrapéritonéale chez le rat nouveau-né ou intraveineuse chez le macaque est suivie d'une colonisation du LCR. La bactérie a été mise en évidence dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR.

Le franchissement de la barrière hémato-méningée est la seule voie crédible à l'ensemencement méningé.

2. Siège du point de rupture de la barrière hémato-méningée

La différence de composition du LCR, d'une part, et du sang, d'autre part, reflète l'imperméabilité des structures membranaires séparant ces compartiments.

La barrière hémato-méningée n'est qu'un des éléments de la barrière hémato-encéphalique qui est composée de trois structures histologiques : l'endothélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes. Ces deux derniers forment la barrière hémato-encéphalique.

Le passage peut se faire à deux niveaux : soit au niveau des plexus choroïdes soit par franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés.

- Au niveau des plexus choroïdes

Ils sont situés aux niveaux des I<sup>er</sup> et II<sup>ème</sup> ventricules et constituent un élément important de la barrière hémato-méningée. Ils sont formés d'un épithélium sécrétant à pôle baso-latéral vasculaire reposant sur une membrane basale et accompagné d'un endothélium fenêtré. A ce niveau la structure responsable de la barrière hémato-encéphalique est l'épithélium choroïdal.

- Par franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningées

L'endothélium des capillaires cérébraux est très sensiblement différent de celui qui tapisse les autres vaisseaux de l'organisme. Il est caractérisé par l'existence de jonctions serrées (*zonna occludens*) d'une résistivité importante ( $2000 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) entre les cellules endothéliales, qui témoigne de l'efficacité à prévenir le passage de toute substance. Ces cellules endothéliales sont, de surcroît, pauvres en vésicules de pinocytose, caractéristiques de la faible activité de transcytose de ces cellules. La surface externe de ces vaisseaux est tapissée de cellules musculaires lisses (péricytes), puis d'astrocytes. Les péricytes ont un rôle d'inhibition de la prolifération endothéliale et les astrocytes sécrètent une ou plusieurs substances indispensables à la formation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales. En dehors des molécules lipophiles qui peuvent traverser les membranes cellulaires, les seules molécules susceptibles de franchir cette barrière sont celles qui possèdent un système de transport spécifique.

3. Mécanisme du franchissement de la barrière hémato-méningée

Les mécanismes par lesquels la bactérie va rompre la barrière sang-cerveau restent méconnus. Un pré-requis indispensable est la capacité pour cet agent pathogène de transloquer dans le sang et d'y survivre.

La bactérie méningitogène devra donc aussi exprimer des facteurs spécifiques lui permettant de franchir la barrière hémato-encéphalique. Elle devra être capable d'adhérer et traverser une monocouche cellulaire formant des jonctions serrées, qu'il s'agisse de cellules endothéliales au niveau des capillaires cérébraux ou de cellules épithéliales au niveau des plexus choroïdes. Ceci pourra se faire soit par ouverture des jonctions intercellulaires soit par un mécanisme de transcytose vraie. Des éléments importants dans ce processus sont très certainement les facteurs d'adhésion aux cellules endothéliales, ces facteurs sont variables d'une espèce bactérienne à l'autre. Le LOS, en augmentant la perméabilité d'une monocouche de cellules endothéliales, pourrait très certainement jouer un rôle. Les pilis jouent un rôle essentiel dans l'adhésion de la bactérie aux cellules endothéliales. Cette interaction est responsable

de la transmission de signaux à la cellule endothéliale qui sont responsables de modifications importantes du cytosquelette cellulaire. En effet, l'ensemble aboutit à la formation de structures de types villosités au pôle apical de la cellule. Ces structures permettent l'internalisation de la bactérie dans le cytoplasme cellulaire, puis sa transcytose pour envahir les méninges.

### C. Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien [22] [59]

Lorsque les bactéries se retrouvent dans le LCR, elles ne rencontrent que peu d'obstacles car les éléments responsables de la bactéricidie sérique font défaut dans le liquide céphalo-rachidien. Le complément y est absent et la concentration des immunoglobulines y est très basse par rapport au sang.

La compréhension de l'ensemble des mécanismes qui se succèdent une fois la bactérie dans le LCR résulte d'études utilisant des modèles expérimentaux. Ces modèles ont été réalisés chez le lapin et le rat par injection directe de la bactérie dans le *cisterna magna*. Cette voie contourne l'étape de franchissement de la barrière hémato-méningée.

#### 1. Production *in situ* de cytokines (CTK)

Le déclenchement de la réaction inflammatoire est décalée de quelques heures par rapport à l'injection de bactéries ce qui suggère la présence d'événements intermédiaires.

Le dosage du LCR d'animaux infectés par voie intracisternale avec du lipopolysaccharide (LPS) a montré, 1 à 3 heures après l'injection, une production de facteur de nécrose tumorale ( $TNF\alpha$ ), d'interleukine 1 (IL-1) et d'interleukine 6 (IL-6). Il n'existe pas de franchissement de ces médiateurs au niveau de la barrière hémato-méningée et les compartiments sang et LCR ont une production de cytokines indépendante.

L'origine de cette production ne peut venir que de cellules ayant une activité macrophagique au sein des méninges elles-mêmes. De plus on sait que *N. meningitidis*

possèdent des systèmes autolytiques mis en jeu dès que la croissance bactérienne s'arrête donc en considérant la pauvreté en nutriment du LCR, ces systèmes sont activés et responsables de la lyse bactérienne qui libère les composants bactériens nécessaires au déclenchement de l'exsudat inflammatoire.

## 2. Afflux de polynucléaires

C'est la première conséquence de la libération de cytokines, mais elle demande une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. Cette adhésion aux cellules endothéliales et la traversée de la barrière pourra s'effectuer s'il y a stimulation par le  $TNF\alpha$ , l'IL 1, ou même le LPS.

Plusieurs molécules sont impliquées dans le processus : les sélectines, les intégrines et certaines molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines.

### a. Les sélectines

Trois sélectines différentes ont été individualisées : la L-sélectine, la P-sélectine et la E-sélectine.

**La L-sélectine ou LAM 1** est localisée à la surface de tous les leucocytes circulants, à l'exception d'une sous-population de lymphocytes T mémoires. Les cellules endothéliales présentent un ligand de la L-sélectine.

**La P-sélectine ou GMP-140 ou CD 62** est stockée préformée dans les cellules endothéliales et les plaquettes. Elle va être mobilisée en quelques minutes à la surface de l'endothélium en réponse à des médiateurs de l'inflammation aiguë, telles l'histamine et la thrombine.

**La E-sélectine ou ELAM 1** est induite à la surface de l'endothélium sous l'influence du  $TNF\alpha$ , de l'IL-1 et du LPS. Comme la P-sélectine, elle a pour ligand des sucres sialylés situés sur les leucocytes.

Le rôle de ces sélectines est de permettre une adhésion lâche entre les polynucléaires et les cellules endothéliales d'un épithélium activé. Cette phase d'adhésion

s'accompagne du roulement (« rolling ») des polynucléaires sur la surface de l'endothélium.

b. Les intégrines

Elles sont localisées sur les polynucléaires notamment celles comportant une chaîne  $\beta 2$ , correspondant à l'antigène CD 18 : ce sont des molécules dimériques composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  (Springer, 1990).

Ces intégrines correspondent à des antigènes :

- Mac 1 ou CR3 ou CD11 $\beta$ /CD18 qui a pour ligand sur les cellules endothéliales ICAM 1 ;
- LFA1 ou CD11 $\alpha$ /CD18 qui a pour ligand ICAM1 et ICAM2.

L'adhésion de ces intégrines à leurs ligands nécessitent une activation qui se produit suite à l'exposition à un facteur chimiotactique : l'interleukine 8 (IL-8), qui est produite par les cellules endothéliales sous l'influence d'IL-1.

Cette activation provoque un détachement de la L-sélectine des polynucléaires, et l'augmentation de l'adhésivité des intégrines LFA1 et Mac1 vient interrompre le roulement des polynucléaires et renforcer leur adhésion à l'endothélium.

c. Certaines molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines

Elles participent à l'afflux des polynucléaires dans le LCR en jouant un rôle important dans l'extravasation des polynucléaires vers les tissus infectés.

Elles sont au nombre de trois : ICAM1, ICAM2 et PECAM-1.

**ICAM1** est induite en 5 à 24 heures sur la surface de l'endothélium. Elle est activée par le TNF $\alpha$  et/ou l'IL-1 et/ou le LPS.

**ICAM2** est exprimée de façon constitutive à la surface de l'endothélium

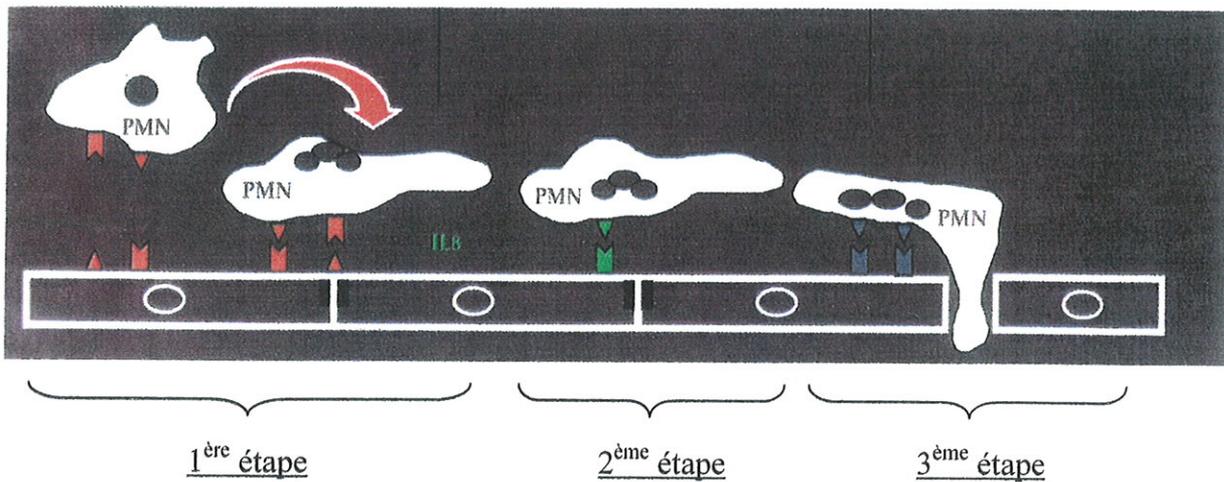
**PECAM-1** est située sur les cellules endothéliales au niveau de jonctions intercellulaires ou elle est responsable d'une interaction de type homotypique.

Néanmoins elle est capable d'interagir avec d'autres ligands inconnus, selon un mode

hétérotypique. Cette seconde interaction joue un rôle capital dans le franchissement de la monocouche de cellules endothéliales par les polynucléaires.

Ces mécanismes sont identiques lors de tout événement d'inflammation aiguë, quelque soit son siège. Dans le cas des méningites, la production de cytokines au sein du LCR oriente la diapédèse leucocytaire vers ce compartiment.

On peut résumer le mécanisme en trois étapes :



**Figure n°14 : Mécanisme de l'afflux des polynucléaires dans le LCR [22]**

1<sup>ère</sup> étape : roulement des polynucléaires sur l'endothélium grâce aux sélectines. Il se produit une activation qui déclenche l'expression des molécules d'adhésion.

2<sup>ème</sup> étape : la production de facteurs chimiotactiques, IL8 par l'endothélium, provoque la stimulation des polynucléaires et ainsi l'augmentation de l'adhésion des intégrines de type  $\beta 2$ . Il s'ensuit le décrochage de la L-sélectine de la surface des leucocytes.

3<sup>ème</sup> étape : l'adhésion devient ferme grâce à l'interaction intégrine-ICAM1 provoquant la diapédèse.

### 3. Altération de la barrière hémato-encéphalique

C'est la deuxième grande conséquence de la production de cytokines ; elle se produit dans les heures qui suivent l'injection intracisternale de bactéries à des rats.

La production locale d'IL1 est responsable de la modification de la perméabilité. Le TNF $\alpha$  seul n'a que peu d'action mais agit de façon synergique avec IL1.

Une étude ultrastructurale de capillaires isolés du cerveau de rats chez lesquels une méningite a été induite a permis de comparer le niveau d'altération de la barrière hémato-encéphalique selon que les rats étaient neutropéniques ou non (Quagliarello et coll., 1991). Les résultats ont montré que, chez le rat neutropénique, l'altération de la barrière est moins importante que celle observée chez un rat normal, malgré la production de cytokines (Lesse et coll., 1988). On peut donc penser que le passage des leucocytes à travers la barrière entraîne des lésions des cellules endothéliales qui concourent à l'altération de la barrière hémato-encéphalique et au relâchement des jonctions serrées au niveau des capillaires cérébraux.

#### D. Evènements tardifs [22]

L'ensemble des événements qui vont survenir ultérieurement au cours de la méningite résultera de l'afflux des polynucléaires d'une part et de l'altération de la barrière hémato-encéphalique d'autre part.

L'œdème cérébral qui se constitue est mixte : vasogénique par augmentation de la perméabilité de la barrière et interstitiel par diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes.

La conséquence de cet œdème cérébral est une hypertension intracrânienne qui rend compte d'une bonne partie de la symptomatologie des méningites.

L'inflammation méningée provoque une profonde altération des vaisseaux méningés.

La vascularite s'accompagne de thrombose qui avec l'hypertension intracrânienne participe à l'anoxie cérébrale et une profonde altération du débit sanguin cérébral.

### III. Physiopathologie de la méningococcémie fulminante

(MF) [61]

Elle est caractérisée par la survenue brutale et simultanée d'un état de choc et d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces deux événements partagent les mêmes facteurs déclenchants et s'aggravent mutuellement, réalisant un tableau clinique d'une extrême gravité.

Le facteur déclenchant est l'endotoxine d'où découlent les deux étapes provoquant les signes cliniques : l'agression endotoxinique et la réponse à l'agression endotoxinique.

#### A. Agression endotoxinique

L'endotoxine est constituée par les molécules du LOS détachées de la membrane externe de la bactérie ; l'essentiel de son activité est portée par le lipide A.

Le LOS est reconnu par les cellules de l'inflammation grâce à des récepteurs membranaires, les récepteurs « Toll », qui forment une famille de neuf membres capables de détecter et de différencier les différents produits bactériens. L'endotoxine active de façon immédiate plusieurs systèmes plasmatiques en cascade (complément, coagulation, kallikréine-kinine) et provoque la libération instantanée d'élastase et de protéines lysosomiales par les polynucléaires (PN).

Les monocytes, les macrophages et les PN reconnaissent le lipide A du LOS via le récepteur CD14 (facilitée par sa liaison à différentes protéines plasmatiques dont la LPS-binding protein) aboutissant ainsi à la production, après un certain délai, de différents médiateurs comme le facteur tissulaire (FT), l'activateur du plasminogène (TPA), ou de nombreuses CTK pro- et anti-inflammatoires.

Après la liaison du LOS au récepteur CD14 soluble, les cellules endothéliales sont activées influençant, selon la structure et la sialylation du LOS, l'expression cellulaire des molécules d'adhésion et l'activité de la rBPI21, une molécule antibactérienne dotée de propriétés endotoxiniques.

D'autres composants bactériens seraient capables d'induire une sécrétion de CTK, par une voie différente de celle utilisée par le LOS, ce qui pourrait avoir des implications thérapeutiques.

Il faut noter une corrélation étroite entre le niveau endotoxinique et la sévérité de l'état de choc. On retrouve la compartimentalisation de la prolifération bactérienne : le taux d'endotoxine est faible voire nul dans le LCR contrastant avec celui du taux sanguin.

## B. Réponse à l'agression endotoxinique

La présence de l'endotoxine dans le sang induit plusieurs réactions capables de s'activer entre elles, déclenchant ce qu'il est maintenant convenu d'appeler la cascade immuno-inflammatoire :

- Sécrétion de cytokines :

- cytokines pro-inflammatoires : le  $TNF\alpha$ , l' $IL1\beta$ , l' $IL6$  et l' $IL8$
- cytokines anti-inflammatoires : elles comprennent d'une part des CTK tronquées et détachées des surfaces cellulaires (comme le sTNFR p55 et le sTNFR p75, capables d'inactiver partiellement le  $TNF\alpha$ ), et d'autre part des CTK réprimant les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire comme l' $IL1ra$ , l' $IL10$  et le facteur inhibiteur des leucémies.

Le rôle propre de ces différentes cytokines dans l'expression clinique et la sévérité de la MF est difficile à établir, en raison notamment des multiples et complexes interactions de leurs effets respectifs.

La gravité de la maladie semble surtout en rapport avec l'importance de la réponse anti-inflammatoire : un taux élevé d' $IL10$  est en effet associé à une évolution défavorable des infections à méningocoques.

La production de CTK et le profil de la réponse, pro- ou anti-inflammatoire, pourraient être génétiquement déterminés.

- Activation du système du complément

Il est massivement activé dès le début de la méningococcémie fulminante essentiellement par l'intermédiaire de la voie alterne. De plus la consommation et la répression des protéines régulatrices (C1-INH, C4bp) amplifient l'activation par l'intermédiaire de la voie classique.

Le degré d'activation est bien corrélé au taux plasmatique du LOS et à la sévérité de l'état de choc.

L'augmentation des anaphylatoxines (C3a, C5a) participent à la vasodilatation et à la fuite capillaire. L'activation du complexe d'attaque membranaire pourrait favoriser le relargage de LOS à partir de la paroi bactérienne (et donc en accroître la toxicité) et stimuler la production de CTK pro-inflammatoires.

- Activation du système de la coagulation

Elle est à l'origine de l'une des plus grandes caractéristiques de la MF : la formation de microthrombi disséminés et d'hémorragies par coagulopathie de consommation.

▪ Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

L'événement déclenchant de la CIVD serait l'action de la thromboplastine tissulaire sur les monocytes et les cellules endothéliales avec la contribution de la présence de microparticules procoagulantes (exprimant le CD14 et le FT) provenant des plaquettes et des PN.

L'activation de la voie extrinsèque conduit ainsi à la formation de thrombine. Parallèlement, l'activation réactionnelle de la fibrinolyse par l'activateur du plasminogène (tPA), libérée par les cellules endothéliales, est rapidement compromise par la forte élévation du taux plasmatique de l'inhibiteur du tPA (PAI-1) dont l'ampleur pourrait être génétiquement modulée.

Au cours du choc septique, le facteur XII est également activé avec des conséquences multiples et importantes : activation du système contact, de la fibrinolyse et du complément, conversion de la prékallikréine en kallikréine et formation de bradykinine (qui diminue le tonus vasculaire et augmente la perméabilité vasculaire), relargage d'élastase par les PN qui pourraient favoriser la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

- **Coagulopathie de consommation**

Elle est caractérisée par l'effondrement du taux plasmatique de nombreux facteurs de coagulation (XII, XIII, X, V, fibrinogène), des plaquettes, ainsi que plusieurs inhibiteurs naturels (ATIII, protéines C et S).

Une corrélation négative entre le taux de protéine C et la létalité ou l'extension des lésions cutanées a été démontrée. Ce déficit acquis en protéine C, d'origine multifactorielle, jouerait un rôle central dans la physiopathologie de la CIVD au cours de la MF avec d'importantes implications thérapeutiques.

### C. Conséquences cliniques

Les conséquences directes sont l'état de choc et la CIVD. Le choc est dû à l'effondrement du tonus vasculaire et à l'hyperperméabilité capillaire tandis que les thromboses intravasculaires et la défaillance myocardique vont aggraver l'hypoxie. La défaillance cardiaque est due autant à des facteurs vasculaires (vascularites, thromboses) qu'à la mise en circulation d'un facteur cardiopresseur. Cette incompetence myocardique peut être aggravée par des troubles de conduction et par la péricardite immunoallergique de la phase de convalescence.

Le purpura est la conséquence la plus précoce de la CIVD : l'endotoxine et les médiateurs de l'inflammation provoquent une vascularite intense, hémorragies périvasculaires et microthromboses intravasculaires associées à des lésions endothéliales. La peau et les extrémités des membres sont particulièrement touchées avec un risque élevé de nécroses cutanées extensives et d'amputations distales.

La circulation rénale est également concernée, tandis que les capillaires cérébraux paraissent épargnés.

L'état de choc et la CIVD s'amplifient réciproquement expliquant la gravité du tableau, faisant de la MF une extrême urgence thérapeutique.

## **B. Clinique**

*N. meningitidis* est à l'origine d'infections ayant plusieurs aspects pouvant aller de la simple bactériémie au dangereux purpura fulminans.

On retiendra 2 catégories de manifestations cliniques : les méningococcies invasives où le germe sera retrouvé dans le sang et/ou dans le LCR et les autres manifestations.

### **I. Les méningococcies invasives**

La classification repose sur le site d'isolement de la bactérie, ainsi on peut se trouver en face de trois cas :

- la méningite exclusive lorsque le germe n'est isolé que dans le LCR, on parle alors de méningite cérébrospinale (MCS) ;
- la bactériémie exclusive lorsque le germe n'est isolé que dans le sang comprenant la forme la plus redoutable avec la méningococcémie fulminante ;
- la méningite associée à la bactériémie lorsqu'il est isolé dans le sang et dans le LCR.

#### **A. La méningite cérébrospinale (MCS)**

Elle représente 50 à 70 % des cas de méningococcies invasives. Elle se manifeste essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes, mais n'épargne pas les sujets plus âgés.

Le tableau est celui d'une méningite bactérienne. L'incubation silencieuse est brève : en moyenne de 3-4 jours, la maladie se déclarant dans les jours qui suivent la contamination chez un sujet en bonne santé apparente.

## 1. Signes fonctionnels [38]

Ils se caractérisent par « le trépied méningitique » :

- des céphalées : elles sont tenaces, rebelles aux antalgiques habituels et ont une présentation en casque irradiant dans la nuque. Elles sont le plus souvent exacerbées par le mouvement, le bruit et la lumière ;
- des vomissements classiquement en fusée : ils sont d'intensité variable et rythmés par l'importance des céphalées. ils sont favorisés par le changement de position ;
- un syndrome d'hypertension intracrânienne.

## 2. Signes généraux [5]

Les signes généraux sont nombreux, inconstants et ne sont pas spécifiques : une fièvre est d'emblée élevée dépassant en général 39°C et s'accompagne de façon variable de frissons intenses, de sueurs et de myalgies. Des algies diffuses comme des myalgies ou des arthralgies sont souvent marquées. On peut observer des troubles du comportement ou de la conscience : ceux-ci sont rares, moins de 10 % des cas, et des convulsions surtout chez l'enfant dans 5 à 10 % des cas. La peau peut faire l'objet d'une hyperesthésie. Des troubles neurovégétatifs se traduisent par une irrégularité du pouls, de la tension artérielle ou de la fréquence respiratoire. Une hypotension artérielle sera facilement corrigée par un remplissage vasculaire. Les troubles vasomoteurs tels que l'alternance de pâleur et de rougeur du visage et une raie vasomotrice sont inconstants. La MCS comporte une particularité : des éruptions cutanées apparaissent dans environ 80 % des cas après 12 à 18 heures d'évolution. Il s'agit d'un purpura pétéchial constitué d'éléments de petite taille (1 à 2 mm), prédominant sur le tronc et les membres inférieurs, parfois regroupés aux points de striction cutanée (ceinture, chaussette). Il faut également savoir les rechercher sur les muqueuses, comme le voile du palais ou la conjonctive palpébrale. Même s'il n'est pas synonyme de gravité, la présence de purpura impose cependant une surveillance étroite : toute extension des lésions devant faire craindre la survenue d'une forme fulminante.

Un rash maculopapuleux non prurigineux, d'évolution transitoire, est beaucoup moins évocateur et risque d'orienter vers une fièvre d'origine virale.

### 3. Signes physiques [38]

Dans les formes patentes, on retrouve les signes classiques d'un syndrome méningé :

- L'attitude en chien de fusil, d'emblée évocatrice, est due à la contracture rachidienne.
- Une raideur de la nuque est caractéristique : la flexion antérieure de cette dernière est douloureuse et limitée alors que les mouvements latéraux sont respectés.
- Le signe de Kernig est la contracture latente des membres inférieurs, le patient ne pouvant s'asseoir dans son lit sans fléchir les genoux. L'élévation des membres inférieurs avec flexion des genoux a la même signification.
- Le signe de Brudzinski est vu chez le patient allongé chez qui la flexion provoquée de la nuque entraîne la flexion des membres inférieurs, et la flexion d'un membre inférieur controlatéral.

Le syndrome méningé est beaucoup moins évident aux âges extrêmes de la vie comme on peut le voir chez le nourrisson et le sujet âgé.

**Chez le nourrisson** le tableau est polymorphe donc trompeur. La maladie peut s'installer en quelques heures à 2 ou 3 jours. Une hyperthermie mal supportée dominera le tableau auquel seront associés une fontanelle tendue, une hypotonie, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) et des troubles du comportement. Le très jeune enfant sera grognon, irritable ou au contraire abattu, refusera de s'alimenter [20]. La raideur de la nuque est très rarement présente.

**Le sujet âgé** va souvent présenter des troubles neurologiques comme une paralysie des nerfs crâniens, des troubles du comportement ou un coma, qui vont évoluer dans un contexte subfébrile [61].

L'évolution de la MCS est le plus souvent favorable, la guérison sans complications ni séquelles survient en moins de 7 jours dans plus de 75 % des cas. Le taux de létalité en

cas de méningite isolée est bas et probablement inférieur à 5 %. Le décès par méningite est presque toujours la conséquence d'un engagement cérébral, qui survient souvent précocement avant tout traitement.

#### B. Méningococcémie fulminante (MF) = *Purpura fulminans* [61]

La MF représente la forme la plus grave des méningococcies invasives, mais aussi la plus grande urgence infectieuse.

Le début est marqué par la survenue brutale chez un sujet en bonne santé d'un syndrome infection sévère avec une température à 40°C, des frissons et un état général altéré.

Ce syndrome infectieux va être accompagné d'algies diffuses, particulièrement des myalgies qui sont fréquentes, tout comme des troubles digestifs et des douleurs abdominales trompeuses.

Le signe le plus évocateur est le purpura qui survient rapidement, le plus souvent en 6 à 12 heures, et qui suit ou s'associe à une éruption morbilliforme trompeuse. Il est annoncé par une cyanose avec coloration bleutée des téguments.

Cette septicémie d'évolution rapide, dominées par le choc endotoxinique, aboutit rapidement à une défaillance hémodynamique qui se manifeste par un collapsus avec une tachycardie et une hypotension résistant au remplissage vasculaire. Les signes de choc s'installent précocement, ils associent cyanose, froideur, pâleur des extrémités avec allongement du temps de recoloration cutanée (supérieur à 3 ou 4 secondes), polypnée et troubles de la conscience. Des convulsions peuvent aussi survenir très précocement, de même qu'un certain degré d'obnubilation.

En pratique, il faut considérer que tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre égal ou supérieur à 3 mm, doivent être considéré comme possible cas de *purpura fulminans*.

L'évolution est extrêmement sévère avec un taux de létalité variant entre 30 et 50 % où le décès survient le plus souvent dans les 24 heures d'hospitalisation (dans un tiers des cas avant la sixième heure). Les principales causes de décès sont le collapsus

irréversible, le syndrome hémorragique diffus, l'engagement cérébral et l'hypoxie réfractaire.

### C. Les autres formes de méningococcies invasives [61]

#### 1. Méningites avec état de choc

Certains patients présentent un état de choc sévère associé à une authentique méningite, confirmée par la ponction lombaire (PL). La physiopathologie de ces formes associées se rapproche plus de celle de la méningite isolée que celle de la MF dont elle ne partage pas la lourde létalité.

#### 2. Méningococcémie isolée

Dans certains cas, la méningococcémie ne s'accompagne pas de dissémination méningée ni de défaillance circulatoire aiguë. L'infection se présentera sous forme d'une fièvre avec une éruption cutanée morbilliforme ou un rash pétéchial et parfois des arthralgies.

La charge bactérienne pourrait être le facteur déterminant de l'évolution.

#### 3. Méningococcie chronique

C'est une affection rare caractérisée par l'évolution prolongée pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, d'un syndrome associant une fièvre intermittente, une éruption cutanée (typiquement papuleuse ou nodulaire), des myalgies et des arthralgies dans un contexte d'altération de l'état général.

Le diagnostic est souvent difficile et peut nécessiter le recours à la PL ; la présence d'anticorps antiméningococciques à un titre élevé dans le sérum a une valeur d'orientation.

Cette forme particulière de méningococcie pourrait être due à des souches bactériennes moins virulentes.

#### 4. Méningococcie récidivante

C'est une forme peu fréquente mais intéressante à connaître car elle emmène souvent à découvrir une condition favorisante et tout particulièrement un déficit congénital portant sur le système du complément.

Ce déficit peut avoir plusieurs origines :

- un déficit homozygote en fractions tardives (C 5-9), qui expose à des infections sévères dans 60 % des cas (dont 80 % d'infections à méningocoque). Les méningococcies qui surviennent au cours d'un tel déficit ont certaines particularités : elles sont le plus souvent bénignes (létalité inférieur à 2 %), elles surviennent à un âge plus tardif (17 ans en moyenne), elles sont souvent dues à des sérogroupes inhabituels (Y notamment) et elles récidivent fréquemment ;
- un déficit concernant la voie classique (C1, C4a, C2), la fraction C3 ;
- un déficit concernant la voie alterne comme le déficit en properdine.

Chez les sujets à risque, c'est à dire ayant eu une histoire personnelle ou familiale de méningococcie récidivante, un dépistage doit être proposé. En cas de déficit homozygote confirmé, une vaccination doit être réalisée, même si la protection induite n'est pas totale ; une antibiothérapie au long cours peut également être discutée.

Une enquête familiale visant à dépister les sujets porteurs du déficit doit aussi être proposée.

## II. Les autres manifestations cliniques des méningococcies

### A. Manifestations articulaires [61]

Elle sont présentes dans 7 % des cas et se manifestent de différentes sortes :

- soit sous forme d'arthralgies simples : contemporaines de la méningite, elles sont banales mais leur intensité peut cependant les rendre gênantes ;
- soit sous forme d'arthrites aiguës septiques : elles sont rares

et il s'agit le plus souvent d'une monoarthrite du genou d'installation précoce. La ponction articulaire ramène un liquide louche ou puriforme d'où il est possible d'isoler le méningocoque. La guérison est obtenue par le traitement antibiotique de la méningite ;

➤ soit sous forme d'arthrites primitives, dans deux tiers des cas c'est une atteinte monoarticulaire qui survient sans méningite ni méningococcémie associée. Le germe est mis en évidence dans le liquide synovial neuf fois sur dix et l'évolution est favorable sous traitement antibiotique ;

➤ soit sous forme d'arthrites postméningococciques, elles surviennent dans 5 à 10 % des cas et apparaissent entre le cinquième et le septième jour d'évolution favorable d'une méningococcie. Il s'agit surtout de monoarthrites, plus rarement d'oligoarthrites ou de polyarthrites, généralement fixes, additives. Elles concernent principalement le genou (40 %), le coude (18 %), le poignet à (16 %), la cheville (15 %) et plus rarement les petites articulations des pieds et des mains (5 %). Le liquide articulaire est puriforme au début, puis clair. Il est stérile et contient des IgG, des IgM, du C3, des antigènes et des complexes immuns. La biopsie synoviale montre un infiltrat inflammatoire à cellules mononuclées.

Le traitement antibiotique est sans effet sur l'évolution de ces arthrites qui répondent très bien aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Leur pathogénie fait intervenir un mécanisme immuno-allergique, sans doute proche de celui des arthrites réactionnelles.

## B. Manifestations cutanées [61]

Elles sont dominées par le purpura de mécanisme mixte, vasculaire et thrombopénique.

Dans la plupart des cas, on retrouvera :

➤ un purpura pétéchial, qui est extrêmement fréquent (60 à 90 % des cas) et se retrouve notamment sur les muqueuses ;

➤ une éruption morbilliforme ou papuleuse non prurigineuse d'évolution brève qui apparaît dans 10 à 20 % des cas.

Plus rarement ont été décrits :

➤ des cas de cellulites à méningocoques existent mais dans de faibles proportions et peuvent réaliser un rash érythémateux étendu ou une cellulite nécrosante ;

➤ une éruption à type d'érythème polymorphe a également été décrite ;

➤ des maculopapules, des éléments nodulaires ou de bulles intéressant le dos des mains, les jambes, la région deltoïdienne et qui peuvent apparaître entre le cinquième et le neuvième jour, dans moins de 2 % des cas. Il s'agit en fait de lésions de vascularites à complexes immuns, souvent associées aux arthrites postméningococciques.

### C. Manifestations cardiaques [61]

Elles sont dominées par les péricardites :

➤ les péricardites suppurées à méningocoques : elles représentent 5 % des péricardites purulentes. Leur expression est fonction de l'importance de l'épanchement et va de la simple modification de l'électrocardiogramme à un tableau de tamponnade nécessitant un drainage en urgence ; il a été observé très rarement une péricardite primitive apparaissant en dehors de tout contexte de méningococcie ;

➤ les péricardites aseptiques : elles répondent à un mécanisme immunologique et surviennent de façon retardée, entre le quatrième et le dixième jour d'évolution d'une méningite ou d'une méningococcémie. Elles ont surtout été décrites chez l'adulte jeune et plus rarement chez l'enfant.

Le traitement repose sur la corticothérapie ou sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, régulièrement efficaces, mais avec un risque de rebond à l'arrêt du médicament.

On peut parfois observer d'autres manifestations :

➤ des endocardites à méningocoques mais elles sont exceptionnelles

avec l'arrivée des antibiotiques ;

➤ des atteintes myocardiques qui se retrouvent au cours de méningococcémies sévères.

#### D. Manifestations bronchopulmonaires [61]

Les localisations bronchopulmonaires ont deux origines : soit un ensemencement direct des voies aériennes par respiration, soit par voie hématogène à l'occasion d'une bactériémie. On retrouve très souvent un facteur favorisant comme un âge très avancé, un tabagisme important, une infection virale associée, une pathologie bronchopulmonaire préexistante ou encore un état d'immunodépression.

Le tableau clinique n'est pas spécifique et réalise une bronchopneumopathie localisée ou diffuse, plus rarement une pneumonie aiguë.

La responsabilité du germe est vraisemblable lorsque l'examen direct, la culture et la numération en montrent la très forte prédominance. Cependant, près d'une fois sur deux le méningocoque est associé à un autre germe.

Les sérogroupes Y et W135 sont plus souvent retrouvés qu'en cas de méningite ou de MF.

Le traitement ne présente aucune difficulté et l'évolution est le plus souvent simple, hormis le risque de décompensation d'une tare préexistante.

Il faut enfin être vigilant en raison du risque de dissémination nosocomiale qui devrait imposer l'isolement de ces patients et la mise en œuvre d'une prophylaxie chez les contacts.

#### E. Manifestations oculaires [61]

##### 1. Conjonctivite

La contamination s'effectue le plus souvent à partir d'un portage rhinopharyngé et l'atteinte est unilatérale dans deux tiers des cas. L'examen direct et les cultures des prélèvements sont toujours positifs.

Le traitement doit toujours reposer sur une antibiothérapie systémique et non sur les

antibiotiques locaux car dans près de 20 % des cas une méningococcie invasive complique l'évolution de la conjonctivite.

## 2. Endophtalmie

L'atteinte est très rare ; elle est bilatérale dans un tiers des cas et survient 1 à 6 jours après le début de la méningococcémie. L'ensemencement se fait par voie hématogène et semble favorisé par une affection oculaire préexistante ou un antécédent chirurgical. Un traitement antibiotique local et systémique par voie intraveineuse est nécessaire. Les séquelles sont importantes mais une vision utile est le plus souvent conservée.

## F. Manifestations urogénitales [61]

Chez l'homme elle peut se traduire par une urétrite aiguë ou une orchyépидémite et chez la femme par une vaginite aigue ou une inflammation pelvienne aiguë.

Dans la majorité des cas associés à une symptomatologie aigue, la découverte d'un diplocoque à Gram négatif intra- ou extra cellulaire fait d'abord évoquer une gonococcie que seule une étude bactériologique complète peut infirmer.

Le portage de méningocoques dans l'urètre et dans le canal anal a été détecté chez 0,5 à 2 % des homosexuels, un tableau d'anorectite aigue ayant été décrit. Le germe a également été isolé dans le sperme de sujets asymptomatiques.

La transmission après contact orogénital a pu être démontrée.

## G. Autres manifestations [61]

Elles sont exceptionnelles et sont représentées par :

- des péritonites aiguës primitives ;
- une hépatite cytolitique aiguë avec isolement du germe à l'hémoculture ;
- une tétraplégie par infarctus médullaire ;
- une polyneuropathie périphérique survenant au cours d'une méningococcémie ;

➤ un infarctus osseux apparaissant au décours de méningococcémie sévère compliquée de CIVD.

Enfin, des manifestations otorhinolaryngologiques, autres que la rhinopharyngite qui accompagne le portage et qui peut être symptomatique, voire grave, ont été rapportées comme des otites, des sialadénites, ou encore des épiglottites aiguës de l'adulte.

## **C. Complications** [70] [79]

Ces complications peuvent survenir pendant la phase aiguë de la maladie mais aussi à distance de l'épisode infectieux. Le plus souvent, elles apparaissent de façon précoce.

### ➤ Oedème cérébral

C'est la complication la plus fréquente qui survient généralement dans les deux premiers jours associée ou non à une hydrocéphalie aiguë. Il est révélé par des signes précoces d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, troubles visuels) et par des crises convulsives. Il peut être favorisé par un remplissage vasculaire excessif de liquide hypotonique.

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH observé fréquemment à la phase aiguë peut majorer cet œdème cérébral et justifie la nécessité d'une restriction hydrique quasi systématique dès le diagnostic.

L'œdème cérébral est une complication rare mais redoutable qui peut provoquer le décès par engagement des lobes temporaux ou des amygdales cérébelleuses.

Un monitoring de la pression endocrânienne est nécessaire dans les cas les plus sévères.

### ➤ Troubles de la conscience

Ils sont directement corrélés au risque de mortalité lorsque le patient arrive aux urgences.

➤ Convulsions

L'existence de convulsions augmente le risque mortalité.

➤ Signes neurologiques focaux

Pendant la période aiguë : ils peuvent traduire une nécrose corticale ou une thrombophlébite cérébrale infectieuse en relation avec l'inflammation.

En cas d'apparition secondaire : ils doivent faire craindre un abcès cérébral, un empyème sous-dural ou un ramollissement cérébral aseptique. L'empyème sous-dural peut être révélé par une reprise de la fièvre associée à une diminution de la vigilance et parfois des convulsions focales pouvant se généraliser. Il nécessite souvent une intervention chirurgicale.

➤ Collections liquidiennes péri-cérébrales

Elles touchent surtout les nourrissons de 6 à 12 mois. Elles sont habituellement asymptomatiques et suspectées devant une reprise de la symptomatologie ou une augmentation du périmètre crânien.

Le diagnostic, dans les formes symptomatiques, est fait sur l'imagerie et sur la ponction sous-durale.

➤ Ventriculite

Elle est essentiellement observée chez le nouveau né ; elle est liée à une inflammation qui aboutit au cloisonnement des ventricules.

➤ Hydrocéphalie

C'est une complication rare liée à l'inflammation du système ventriculaire. Il va y avoir un blocage des cellules résorbant le LCR par précipitation des protéines de l'inflammation et ainsi un cloisonnement méningé provoquant une gêne à l'écoulement du LCR [79].

➤ Insuffisance rénale aigue

Elle est due à l'infection et au sepsis.

➤ Rechute précoce

Elle fait rechercher un foyer infectieux de voisinage non traité ainsi qu'une antibiothérapie insuffisante en dose ou inadaptée au germe en cause.

La rechute fébrile est souvent accompagnée d'une éruption bulleuse, d'arthralgie et parfois d'une péricardite atypique ; ces manifestations sont de nature immunoallergique.

➤ Risque de récurrence

Une récurrence doit faire rechercher une porte d'entrée ORL, une brèche ostéo-méningée d'origine traumatique ou malformative.

Plusieurs récurrences à germes différents doivent faire suspecter et rechercher un déficit immunitaire.

➤ Nécroses cutanées extensives et des gangrènes distales

Ce sont des complications qui sont spécifiques de la méningococcémie fulminante et qui peuvent conduire à des amputations itératives des extrémités, voire de segment de membre. Ainsi 10 à 20 % des patients doivent subir des greffes de peau ou des amputations.

## **D. Séquelles**

Le taux de séquelles neurologiques et sensorielles reste voisin de 20% malgré les progrès de la prise en charge médicale [70]. Les séquelles de la méningite sont d'autant plus lourdes qu'elles surviennent chez le petit enfant.

➤ Séquelles neuropsychiques

Un déficit intellectuel, un retard mental est retrouvé chez 5 à 15 % des enfants et ce risque augmente avec le jeune âge.

➤ Complications sensorielles

- Surdité

On note surtout une atteinte de la VIII me paire crânienne qui se traduit par un risque de surdité d'environ 10 % chez l'enfant (bilatérale et profonde dans 5 % des cas). Cette surdité neurosensorielle peut être due aussi à une destruction cochléaire. Ce déficit est précoce dans le cours de la maladie et il ne semble pas favorisé par un retard à la mise en route du traitement.

La fréquence des séquelles auditives paraît plus importante en cas d'infection par un séro groupe inhabituel (X, Y, W135, 29 E).

- Cécité

➤ Autres séquelles

Elles se traduiront par des déficits moteurs et/ou une spasticité. On peut aussi voir l'apparition d'épilepsie.

**Troisième partie :  
Conduite à tenir  
devant un cas**

## **A. Diagnostic**

La définition d'un cas de méningite repose actuellement sur les manifestations cliniques évocatrices (cas suspect). Ensuite, le diagnostic biologique est établi à partir des prélèvements biologiques : le LCR, le sang, les urines.

### **I. Examens biologiques**

#### **A. Analyse du LCR**

Elle sera effectuée après la ponction lombaire ; cette dernière est pratiquée dans l'espace L4-L5 ou L5-S1. Exceptionnellement chez le nouveau-né, le prélèvement peut se faire par ponction transfontanellaire. Si la voie lombaire est techniquement impossible, la voie sous-occipitale peut être pratiquée [46].

Il faut la pratiquer si possible avant toute antibiothérapie mais il ne faut en aucun cas retarder celle-ci sous prétexte de la réalisation de la 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.

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 au laboratoire, à l'abri du froid.

Il est important de préciser si le patient a reçu des médicaments et notamment des antibiotiques avant la ponction lombaire, puisque leur prise peut en modifier le résultat. Dans ce cas, le LCR est souvent clair, avec une formule mixte faite de polynucléaires et de lymphocytes ; l'examen bactériologique (direct et culture) est négatif. On parle alors de «méningite décapitée».

### 1. Aspect macroscopique

Normalement, le LCR est limpide et classiquement dit : « eau de roche ».

Dans son aspect pathologique, il est typiquement trouble, dit « eau de riz », voire purulent, hypertendu.

### 2. Examen cytologique

On va effectuer une numération en cellule de Malassez afin d'évaluer le nombre d'éléments nucléés et d'hématies par  $\text{mm}^3$ .

La cellularité est importante : la cytologie met en évidence plus de 10 éléments par  $\text{mm}^3$  et le plus souvent le score est supérieur à 100 par  $\text{mm}^3$ .

La répartition montre dans la majorité des cas plus de 50 % de polynucléaires neutrophiles.

### 3. Examen biochimique

L'examen biochimique du liquide céphalorachidien peut être pratiquement normal dans certains cas de méningite alors que l'examen direct montre une abondance de germes.

#### a. Glycorachie

Simultanément à la glycémie, la glycorachie est normale au deux tiers de la glycémie soit un rapport glycorachie/glycémie autour de 0,6.

En cas de méningite, elle va fortement diminuer donnant une hypoglycorachie avec un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,4 (tableau n°3).

C'est le premier paramètre à se normaliser, la persistance d'une hypoglycorachie étant de mauvais pronostic, et pouvant témoigner d'une ventriculite.

#### b. Protéinorachie

Les valeurs normales de la protéinorachie sont comprises entre 0,10 et 0,45 g/L. Elle va fortement augmenter en cas de méningite et sera souvent supérieur à 1 g/L (tableau n°3). L'hyperprotéinorachie peut persister deux à trois semaines après le début de la méningite. Au cours du traitement, la protéinorachie est plus longue à se normaliser que la glycorachie ou la formule cellulaire.

Valeur du LCR	Normale moins de 2 mois	Normale 2 à 4 mois	Normale plus de 4 mois	Méningite bactérienne
Leucocytes (mm <sup>3</sup> )	0-30	0-10	0-10	200-100 000
Protéinorachie (g/l)	0,6	0,4	0,25	> 0,8
Glycorachie/Glycémie	> 60%	> 50%	> 50%	< 40%

Tableau n°3 : Normes du LCR en fonction de l'âge et de la pathologie [75]

#### 4. Examen bactériologique

##### a. La coloration de Gram

Elle va être pratiquée sur le culot de centrifugation. En cas de méningite, on observera des cocci à coloration de Gram négative qui peuvent être intra- ou extracellulaire, mais parfois ils peuvent être absents.

L'identification de la bactérie se fait dans 60 à 90 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable.

##### b. La mise en culture

Elle doit être systématique, elle permet d'isoler le germe en cause et d'établir un antibiogramme.

On va faire un ensemencement par inondation sur un milieu gélosé au sang cuit polyvitaminé préchauffé, placé à l'étuve à 35-37 °C en atmosphère humidifiée enrichie

en gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) car il favorise la culture de *N. meningitidis* au sortir de l'organisme.

Après 24 heures, les cultures sont positives. L'identification première est basée sur l'aspect des colonies, la morphologie après coloration de Gram et l'oxydase. L'observation du métabolisme glucidique (glucose et maltose) est classiquement réalisée sur les milieux Cystine Tryptase Agar (additionnés de 1 % du sucre à tester) qui demande 24 heures grâce à des galeries spécifiques : Api Neisseria.

Leur étude complète est assurée par le Centre National de Référence des méningocoques (Institut Pasteur, Paris) auquel toute souche isolée doit être adressée accompagnée d'une fiche de renseignements.

L'antibiogramme est réalisé selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (<http://www.sfm.asso.fr/>). A ce jour, il est réalisé sur milieu de Mueller-Hinton, incubé à 35-37 °C.

### c. Les antigènes solubles

Ils vont orienter le diagnostic si l'examen direct est négatif. La détection va pouvoir se faire dans le LCR mais aussi dans le sang et dans les urines.

Cette technique présente surtout un intérêt en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique préalable car elle n'inhibe pas cette immunodétection. En général quand le malade est traité depuis moins de 24 heures, le LCR est l'échantillon de choix. Chez les malades traités depuis plus de 24 heures, les urines peuvent être testées.

Il existe différentes techniques de détection, la plus utilisée est la technique d'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps dirigés contre les différents polysaccharides méningococciques. On peut aussi utiliser les techniques de coagglutination, d'électrosynérèse et aussi la technique ELISA.

En fonction des kits commercialisés, les sérogroupes A, B, C, voire Y et W135 en solution monovalente peuvent être identifiés. Réalisée en quelques minutes, c'est une technique sensible encore qu'une quantité minimale d'antigènes soit nécessaire. La méthode peut être prise en défaut lors du début d'une méningite. C'est une méthode

dont la sensibilité varie de 75 à 81 %, et la spécificité entre 98 et 100 %.

Les ultrasons permettent d'augmenter de façon nette la sensibilité de la détection des antigènes solubles ; ils permettraient aussi de quantifier l'antigénémie qui semble corrélée à la gravité et au pronostic.

Les intérêts de cette technique de diagnostic grâce au latex sont multiples :

- l'urgence
- pallier l'insuffisance du diagnostic direct (germes rares),
- faciliter le diagnostic des méningites décapitées par un traitement antibiotique,
- donner le groupe du méningocoque.

Cependant, l'expérience acquise au cours d'épidémies de méningite, confirmées par des publications récentes, montre que l'analyse du culot de centrifugation par la coloration de Gram est au moins aussi sensible que la détection des antigènes solubles dans le diagnostic des méningites [61].

#### d. La technique de PCR

C'est la technique de l'amplification génique par Réaction de Polymérisation en Chaîne.

##### 1. Principe

La PCR, véritable « photocopieuse moléculaire », amplifie spécifiquement entre deux amorces spécifiques (oligonucléotides) et de façon exponentielle un fragment d'ADN dans un prélèvement biologique. Cette amplification conduit à visualiser ce fragment (amplicon). Si ce fragment est spécifique d'une espèce bactérienne particulière, la détection de l'amplicon permet de proposer un diagnostic étiologique sur la base de la présence de l'ADN spécifique dans un site stérile tel que le LCR, le sang, le sérum, le liquide pleural, le liquide péricardique ou le liquide articulaire.

L'analyse par PCR du sérum en cas de suspicion de méningite bactérienne est très intéressante. En effet, une étape de bactériémie précède généralement l'ensemencement méningé. La PCR permettrait donc un diagnostic très précoce et particulièrement utile lorsque la ponction lombaire n'est pas praticable.

## 2. Gènes et loci chromosomiques utilisés [12]

Plusieurs gènes ou loci chromosomiques sont actuellement utilisés pour l'amplification spécifique de l'ADN de *N. meningitidis*. En règle générale, la cible idéale doit être une séquence spécifique pour l'espèce et conservée dans toutes les souches de l'espèce. Plusieurs cibles sont actuellement utilisées :

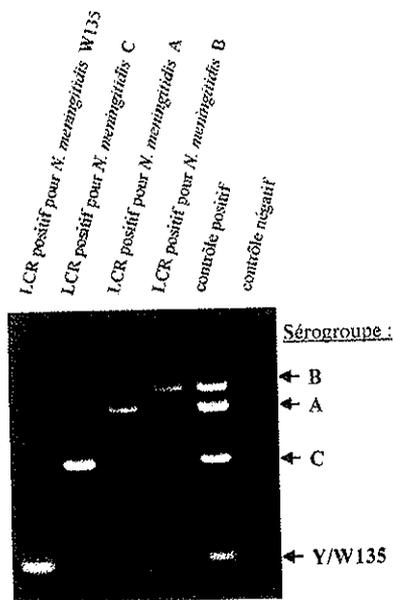
- la séquence d'insertion IS1106 ; elle présente plusieurs copies sur le chromosome ;
- les gènes *porB* et *porA* qui codent pour les deux porines majeures PorA et PorB. Cette amplification permet ensuite une prédiction du sérotype (*porB*) et du sous-type (*porA*) ;
- le gène *dhps* (dihydroptéroate) impliqué dans la résistance aux sulfamides ;
- le gène *crgA* qui code pour une protéine régulatrice de la transcription : il se révèle un moyen de diagnostic rapide. La spécificité et la sensibilité de cette méthode appliquée à la détection de l'ADN de *N. meningitidis* dans le LCR sont de 96 à 93 % respectivement.
- le gène *ctrA* qui code pour une protéine de membrane externe impliquée dans le transport des constituants de la capsule. C'est probablement la cible la plus spécifique pour *N. meningitidis* qui est la seule *Neisseria* pathogène capsulée.

## 3. Détermination du groupe [12]

La détermination du groupe dans un deuxième temps, est réalisée grâce à une PCR multiplex des gènes impliqués dans la synthèse de la capsule. Le complexe *cps* (capsular polysaccharide synthesis) comprend cinq régions génomiques : A, B, C, D et E, permettant la biosynthèse de la capsule. Chacune de ces régions comporte plusieurs gènes. Les régions B et C sont impliquées dans le transport des enzymes impliquées dans la biosynthèse du polysaccharide depuis le cytoplasme jusqu'à la surface de la bactérie. Les régions D et E jouent un rôle dans la régulation de l'expression de la capsule. La région A contient les gènes impliqués dans la synthèse du polysaccharide capsulaire, celui-ci étant spécifique de chaque sérotype.

Ainsi, des oligonucléotides spécifiques des gènes de chaque sérotype majoritairement responsable d'infection systémique (A, B, C, Y et W135) sont utilisés

dans la PCR pour la prédiction du sérotype de la souche incriminée (Figure n°15).



**Figure n° 15 : Electrophorèse sur gel d'agarose montrant les amplicons de *N. meningitidis* après une PCR de prédiction du sérotype [12]**

#### 4. Avantages

La PCR est d'autant plus utile que le méningocoque est un germe très fragile à la culture et très facilement décapité par une antibiothérapie préalable.

Elle est devenue très importante, en particulier dans les pays où il est conseillé de traiter les malades avant l'hospitalisation. L'antibiothérapie empêche rapidement l'isolement des germes en culture. L'amplification génique, par technique de PCR, permettrait un diagnostic d'infection méningococcique à partir du LCR et/ou du sang dans les 24/48 heures après la mise en route d'un traitement.

La PCR permet d'éviter les problèmes dues à la fragilité de la bactérie car la molécule d'ADN résiste à de nombreux facteurs physico-chimiques destructeurs de bactéries : écarts de températures ( 0 à 80°C), pH, agitation mécanique,... [36]

#### 5. Limites

Même s'il est très sensible le diagnostic de méningite par PCR a ses limites. Il est nécessaire de travailler de façon rigoureuse, d'utiliser des témoins positifs et négatifs. Des contaminations ou l'amplification de gènes transférables à d'autres espèces bactériennes donnent des résultats faussement positifs ou des diagnostics erronés. Un nombre de bactéries inférieur au seuil de détection, la formation de complexes ou la

dégradation de l'ADN dans les prélèvements donnent inversement des résultats faussement négatifs.

La PCR est donc une technique additionnelle à la culture particulièrement performante. En outre, les résultats d'identification peuvent être obtenus en 1 heure (plus de 24 heures pour la culture) et le typage du sérotype capsulaire en moins de 6 heures [36].

## B. Examens sanguins

### 1. Hémoculture

Le sang est cultivé en aérobose selon les techniques habituelles de l'hémoculture. L'hémoculture est fréquemment positive en cas de méningite. Les liquides articulaires méningococciques sont analysés comme le LCR ou comme une hémoculture.

Pour les produits polymicrobiens où le méningocoque est associé à une microflore d'accompagnement (les prélèvements pharyngés, bronchiques, urétraux, tache purpurique), l'isolement est facilité par l'utilisation de milieux sélectifs contenant un mélange d'antibiotiques (vancomycine, colimycine et amphotéricine B).

### 2. Bilan d'inflammation

Un dosage de la CRP est effectué : il est augmenté. Elle est non spécifique car elle est augmentée lors de toute infection.

Le dosage de la procalcitonine va servir à différencier une méningite virale d'une méningite bactérienne dans 100 % des cas. Toutefois, ce dosage n'est pas adapté aux conditions de l'urgence [75].

### 3. Ionogramme

Les autres examens biologiques permettent aussi de rechercher une complication :

sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) grâce à l'ionogramme sanguin chez un enfant ayant eu une prise anormale de poids ou une complication abcédée précoce (échographie transfontellaire chez le jeune nourrisson ; scanner ou imagerie par résonance magnétique cérébrale chez les enfants plus âgés).

#### 4. NFS et hémostase

Comme dans toute infection, une augmentation des PN et de la VS est observée.

## **II. Examens radiologiques**

### B. Le scanner

Il ne doit pas retarder la mise en route de l'antibiothérapie. Le scanner influence rarement la prise en charge thérapeutique.

Il ne doit être effectué qu'en cas de signes neurologiques focaux pouvant faire évoquer un autre diagnostic : la thrombophlébite du sinus caverneux, l'abcès cérébral, l'empyème, l'hémorragie méningée ou faire craindre une complication intracrânienne. Des troubles de la conscience isolés ne sont donc pas une indication à la réalisation d'un scanner avant la PL.

### C. L'IRM

Il n'apporte rien de plus que le scanner dans l'urgence.

La pratique d'autres examens comme la recherche d'une porte d'entrée ou de localisations septiques secondaires est fonction des points d'appels cliniques et du germe suspecté.

## **C. Traitement**

La mortalité des méningites avant l'ère de l'antibiothérapie était de l'ordre de 100 %, mais depuis l'introduction des antibiotiques, elle a chuté aux environs de 15 % [28].

L'antibiothérapie initiale, c'est à dire lors des 24-48 premières heures est guidée par les éléments d'orientation étiologique que sont la prévalence des méningites, les antécédents, l'examen clinique et les résultats de l'examen direct du LCR.

### **I. Les objectifs** [19]

Le traitement doit répondre à un certain nombre de critères :

- être institué le plus rapidement possible.

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

Un retard dans le diagnostic et donc dans l'institution du début du traitement peut conduire à une majoration du taux de germes dans le LCR relié à un mauvais pronostic.

Les causes de retard à l'administration des antibiotiques sont généralement de deux ordres :

1. La plus fréquente de ces causes est probablement la réalisation, souvent injustifiée, d'un scanner cérébral. Cet examen n'est nécessaire que devant des troubles de la conscience avec signes neurologiques focaux. Si le scanner est le premier examen réalisé, et s'il est susceptible de retarder la ponction lombaire, il faut injecter la première dose d'antibiotiques après avoir prélevé le sang en vue d'une hémoculture.

2. L'autre cause de retard, conduisant d'ailleurs souvent à demander le scanner, est le caractère atypique des symptômes avec une absence de fièvre ou de syndrome méningé. Cette situation est plus fréquente chez les sujets âgés.

Une étude récente a montré que, tous âges confondus, la raideur méningée n'est présente que chez 70 % des malades.

- être bactéricide.

Les espaces méningés représentent un site particulier d'immunodépression. A la différence du sérum, le LCR ne possède pas de bactéricidie naturelle.

- être rapidement bactéricide.

Une bactéricidie lente et un retard à la stérilisation du LCR avec une persistance plus longue de bactéries viables dans le LCR ont été corrélés à la survenue de séquelles chez les survivants.

## **II. Critères de choix des antibiotiques**

Le méningocoque est un germe sensible à de très nombreux antibiotiques, mais pour être utile en cas de méningococcie invasive, ceux-ci doivent avoir une activité suffisante dans le LCR. Il existe une corrélation entre la capacité d'un antibiotique à se concentrer dans le LCR à des taux élevés et son aptitude potentielle à guérir les malades atteints de méningite.

L'activité d'un antibiotique est fonction de sa concentration minimale bactéricide (CMB) pour le méningocoque et de sa concentration dans le LCR ; cette dernière est elle-même fonction de la concentration plasmatique de l'antibiotique et de son taux de franchissement de la BHM, ce qui constitue la particularité du traitement de la méningite.

La diffusion dans le LCR varie selon les antibiotiques. Les aminosides ont un passage très faible dans le LCR ; les pénicillines ont un passage faible mais qui peut être pallié par l'administration de fortes doses ; les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont un passage variable, mais il est admis que les concentrations obtenues dépassent largement celles nécessaires pour tuer les bactéries les plus fréquemment en cause. Le chloramphénicol et le cotrimoxazole sont présents en forte concentration dans le LCR comme dans tout l'organisme. Les fluoroquinolones diffusent très bien dans le LCR comme dans tout l'organisme, mais leur emploi est limité par leur spectre d'activité qui ne comprend pas le pneumocoque et la listeria.

Le rôle faible de la phagocytose bactérienne dans les infections méningées explique l'absence d'efficacité des molécules à effets uniquement bactériostatiques.

Finalement, on admet que pour qu'il y est une bonne vitesse de bactéricidie *in situ*, la concentration de l'antibiotique doit être au moins dix fois supérieure à la CMB du méningocoque, compte tenu de l'intense prolifération du germe dans le LCR et de l'absence de défense locale.

### III. Antibiotiques utilisés

#### A. Ceftriaxone [84]

C'est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. C'est une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistantes aux bêtalactamases.

#### 5. Formes et présentations

Poudre et solvant pour solutions injectables IV, SC, IV à 1 g/10 ml.

Poudre pour solution injectable IV, SC, IM à 1 g.

Poudre et solvant pour solutions injectables IV, SC, IM à 500 mg/5 ml.

Poudre et solvant pour solutions injectables IV, SC, IM à 250 mg/5 ml.

Poudre et solvant pour perfusion et voie SC à 2 g/40 ml.

#### 6. Posologie

##### a. En cas de suspicion clinique de purpura fulminans

Il faut administrer si possible une première dose par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne), sinon par voie intramusculaire :

- de 1 à 2 g pour un adulte ;
- de 50 à 100 mg/kg pour un nourrisson ou un enfant, sans dépasser 1g.

b. En cas de méningite

**Pour un adulte**, il faut administrer 70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes.

**Pour un nourrisson ou un enfant**, il faut administrer 70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes.

La première injection sera de 100 mg/kg de manière à obtenir le plus rapidement possible une concentration efficace dans le LCR.

Toutefois, chez le tout jeune nourrisson âgé de 3 à 12 mois, un rythme d'une injection toutes les 12 heures est recommandée, en raison d'une demi-vie plasmatique plus brève.

3. Contre-indication

L'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines est une contre-indication.

4. Interactions médicamenteuses

Elle est à titre d'une précaution d'emploi avec les anticoagulants oraux. En effet, il va y avoir une augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. On effectuera donc une surveillance plus fréquente de l'INR et si besoin une adaptation posologique.

5. Grossesse et allaitement

a. Grossesse

Il n'a pas été mis en évidence d'effets tératogènes lors des études effectuées sur l'animal et en clinique : son utilisation au cours d'un nombre limité de grossesse n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition au cours de la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la ceftriaxone ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

#### b. Allaitement

Le passage dans le lait maternel est faible (<5%) et les quantités ingérées sont très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible. Toutefois, il faut interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée.

#### 6. Effets indésirables

Les effets observés sont le plus souvent réversibles soit spontanément, soit après l'arrêt du traitement :

- manifestations cutanées : éruption d'allure allergique, urticaire. Comme pour d'autres céphalosporines, quelques cas de réactions cutanéomuqueuses sévères ont été rapportés ( érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ;
- manifestations générales d'hypersensibilité : fièvre, réaction anaphylactique ;
- manifestations digestives : stomatite, diarrhée, nausée, vomissement, colite pseudomembraneuse (rare) ;
- manifestations hépatobiliaires ;
- manifestations pancréatiques ;
- manifestations hématologiques : hyperéosinophilie modérée, leuconéutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique (rare), cas isolé d'agranulocytose ;
- manifestations rénales : altération de la fonction rénale ;
- manifestation du système nerveux central : rare cas de céphalée et de vertige ;
- manifestations locales : quelques cas de veinites ont été observés après injection intraveineuse.

## 7. Pharmacocinétique

Dans le sang, la ceftriaxone est très faiblement métabolisée ; seule la flore intestinale la transforme en métabolites inactifs. L'élimination va se faire par voie urinaire et par voie biliaire. Chez l'adulte, sa demi-vie d'élimination est d'environ 8 heures. Chez les nouveaux-nés de moins de 8 jours, la demi-vie d'élimination est généralement deux fois supérieure à celle du jeune adulte.

## 8. Spécialité

La spécialité princeps est la ROCEPHINE<sup>®</sup>, commercialisée par le laboratoire Roche. Elle appartient à la liste I et elle est remboursée par la sécurité sociale à 65%. Aujourd'hui, cette spécialité a été « génériquée » par de nombreux laboratoires.

### B. Céfotaxime [64]

Comme la ceftriaxone, c'est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.

#### 1. Formes et présentations

Poudre pour solution injectable (IM et IV) à 2 g.

Poudre et solvant pour solution injectable (IM et IV) à 1 g.

Poudre et solvant pour solution injectable (IM) à 1 g.

Poudre et solvant pour solution injectable (IV et IM) à 0,5 g.

#### 2. Posologies

##### a. En cas de suspicion de pupura fulminans

Il faut utiliser si possible la voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne), sinon la voie intramusculaire :

- 1 g chez l'adulte ;

- 50 mg/kg pour le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1 g.

b. En cas de méningite

Pour un adulte, pour un enfant ou pour un nourrisson on donnera 200 à 300 mg/kg/jour en quatre perfusions. La première injection sera de 100 mg/kg de manière à obtenir le plus rapidement possible une concentration efficace dans le LCR.

3. Pharmacocinétique

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 40 min en IV et 80 min en IM. Chez l'enfant, elle est de l'ordre de 1 h environ par voie IM ou IV. Elle va être deux fois plus élevée chez le nouveau-né à terme.

Le cefotaxime va être transformé et se retrouve dans la sang sous forme d'un dérivé désacétylé. L'élimination va se faire par voie urinaire et par voie biliaire.

4. Spécialité

Le cefotaxime est commercialisé par le laboratoire Aventis sous le nom princeps de CLAFORAN<sup>®</sup> qui appartient à la liste I des substances vénéneuses.

C'est une spécialité qui est réservée à l'usage hospitalier.

Le céfotaxime étant une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération comme la ceftriaxone, les informations sur les contre-indications, les effets indésirables, la grossesse et l'allaitement sont identiques à cette dernière.

C. Amoxicilline [84]

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des aminopénicillines.

## 1. Formes et présentations

Poudre pour solution injectable IV à 2 g, IM-IV 1 g et 500 mg.

Poudre et solvant pour solution injectable IM à 500 mg.

Poudre et solvant pour solution injectable IM à 1 g.

## 2. Posologie

### a. En cas de suspicion de purpura fulminans

**Chez le nourrisson et l'enfant**, on donnera 25 mg/kg par voie intraveineuse ou 50 mg/kg par voie intramusculaire sans dépasser 1g.

**Chez l'adulte**, la dose prescrite est de 1 g par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire.

La dose injectée est à répéter dans les 2 heures suivant la première injection.

### b. En cas de méningite

La dose prescrite sera de 200 mg/kg/j en quatre à six perfusions.

## 3. Contre-indications

- Allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines ;
- Mononucléose infectieuse par risque accru de phénomènes cutanés ;
- En raison de la présence d'alcool benzylique, l'ampoule de solvant ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 3 ans.

## 4. Interactions médicamenteuses

On déconseille son utilisation avec le méthotrexate à cause d'une augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

Une autre association est à prendre en compte : c'est celle avec l'allopurinol par risque accru de réactions cutanées.

## 5. Grossesse et allaitement

### a. Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes et en clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de l'amoxicilline.

En conséquence, l'amoxicilline peut-être prescrite pendant la grossesse si besoin.

### b. Allaitement

Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques.

En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

## 6. Effets indésirables

- Manifestations allergiques, notamment urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc anaphylactique ;
- Eruptions cutanées maculopapuleuses d'origine allergique ou non ; exceptionnellement, quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe et de dermatite bulleuse ou exfoliative ;
- Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, candidose ;
- Quelques cas de colites pseudomembraneuses ont été décrits.

## 7. Pharmacocinétique

La demi-vie plasmatique chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales, est de 1 h en moyenne. L'amoxicilline est en partie transformée en acide pénicilloïque

correspondant. Pour sa plus grande partie, elle est excrétée dans les urines et à hauteur de 5 à 10 % dans la bile.

## 8. Spécialité

L'amoxicilline est commercialisée par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom princeps CLAMOXYL® appartenant à la liste I des substances vénéneuses et remboursée à 65 % par la sécurité sociale.

Aujourd'hui de nombreux laboratoires se sont appropriés la molécule donc l'amoxicilline est disponible sous de nombreuses spécialités génériques.

## IV. Recommandations actuelles

Les experts réunis lors de la 9<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique infectieuse [71] ont établi des recommandations pour le traitement des méningites extra-hospitalières qui font aujourd'hui office de référence.

### A. La méningite à méningocoque

#### 1. Lorsqu'il existe des éléments d'orientation étiologique en faveur du méningocoque

En raison de l'émergence de certaines souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, les méningites à *N. meningitidis* sont aujourd'hui préférentiellement traitées par des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération c'est à dire par la ceftriaxone ou le céfotaxime en voie injectable. A défaut s'il est impossible d'utiliser ces molécules, on se servira de l'amoxicilline car les CMI des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G restent compatibles avec son utilisation.

## 2. En l'absence d'élément d'orientation et de signe de gravité

Le choix d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), cefotaxime ou ceftriaxone, est recommandée aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Chez ce dernier cependant la crainte d'une listériose peut faire préférer le recours à l'amoxicilline.

Dans ce cas, et en particulier lorsque l'examen direct du LCR est négatif, l'antibiothérapie n'est pas codifiée. Compte tenu du risque d'isolement d'une souche de pneumocoque de sensibilité réduite à la pénicilline G, l'association céfotaxime ou ceftriaxone avec la vancomycine apparaît logique. Toutefois, l'utilisation de l'amoxicilline reste possible, car elle prend finalement en compte la grande majorité des hypothèses : *S. pneumoniae* (hormis si la CMI atteint ou dépasse 1 mg/ml), *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*. Dans cette situation certains auteurs recommandent l'association amoxicilline et C3G.

## 3. Lorsqu'il existe des signes de gravité

Une C3G doit être associée à l'amoxicilline, chez l'enfant comme chez l'adulte. Dans ce contexte, les signes de gravité sont : le purpura fulminans, un coma profond (score de Glasgow < 8) et un collapsus sévère.

### B. La méningococcémie fulminante

En cas de MF, il faut préférer en première intention une C3G mais à défaut on peut donner de l'amoxicilline.

Si le malade présente des signes infectieux avec, lors de l'examen lorsqu'il est totalement dénudé, un purpura comportant au moins un élément nécrotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm, qu'il y ait ou non des signes cliniques en faveur d'une souffrance méningée, il convient sur le champ d'administrer, si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire du céfotaxime ou de la ceftriaxone ou à défaut de l'amoxicilline.

Le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital, l'intervention de l'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 [6].

## V. Durée du traitement [19]

### A. Méningite à méningocoque

Une durée de 5 à 7 jours est suffisante. La posologie doit être constante durant toute la durée du traitement, sans diminution progressive des doses.

### B. Méningococcémie fulminante

La durée doit être d'au moins 7 jours, le traitement pouvant être arrêté lorsque le taux de protéine C réactive est redevenu normal.

L'examen du LCR n'est pas utile dans les méningites à méningocoque d'évolution immédiatement favorable. Il ne se justifie que devant une évolution clinique inhabituelle comme la persistance de fièvre au-delà de 48 heures ou des anomalies durables de l'examen neurologique.

## VI. Résistance de *N. meningitidis* à la pénicilline

*N. meningitidis* est naturellement très sensible à de nombreux antibiotiques, exceptés les sulfamides, vis-à-vis desquels la résistance atteint 50 % des souches.

La pénicilline a été longtemps considérée comme le traitement idéal des méningites à *N. meningitidis*, toutes les souches ayant une CMI de la pénicilline G  $\leq 0,005$  mg/ml. Les premières souches de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (CMI de la pénicilline G comprise entre 0,1 et 1 mg/l) ont été observées en Espagne en 1985, puis retrouvées dans de nombreux pays. En France on observe le même phénomène.

Deux mécanismes de résistance ont été décrits [31] : la production de bêtalactamases et la diminution de l'affinité des protéines liant les pénicillines (PLP).

**La production de bêtalactamases** est un mécanisme caractéristique de quelques souches présentant une CMI de la pénicilline supérieure à 1 mg/ml. Ces souches ont peu diffusé et leur isolement reste exceptionnel. Les céphalosporines de troisième génération restent actives vis-à-vis de ces souches.

**La diminution de l'affinité des PLP** correspond à des souches dites de sensibilité diminuée à la pénicilline. L'analyse des séquences des gènes codant pour les PLP montre la présence de gènes mosaïques. Ces gènes mosaïques comportent des fragments du gène de la PLP-2 de *N. meningitidis* sensible à la pénicilline et de gènes de PLP homologues de *Neisseria* commensales de la flore rhinopharyngée et naturellement résistantes à la pénicilline, comme *N. flava*, *N. subflava*, *N. lactamica*.

L'émergence de souches de sensibilité intermédiaire à la pénicilline n'a pas été associée à des échecs de traitement lorsque de fortes posologies de pénicilline avaient été utilisées.

En France, en raison de l'évolution des résistances et des traitements courts instaurés, dans les méningites à *N. meningitidis*, la thérapeutique de première intention proposée comporte toujours une C3G (cefotaxime ou ceftriaxone).

## **VII. Traitements adjuvants [61]**

### **A. Méningite cérébrospinale**

#### **1. Troubles hydriques**

L'apport hydrique recommandé est de 70 à 80 ml/kg/j chez l'enfant. La restriction hydrique n'est pas justifiée en l'absence d'hypertension intracrânienne et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

## 2. Convulsions

Pour des crises simples, on recommande le phénobarbital à la dose de 5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse.

Pour des crises prolongées, il faut préférer les benzodiazépines comme le diazepam par voie intrarectale à la dose de 0,2 à 0,3 mg/kg.

## 3. La corticothérapie

Expérimentalement, les corticoïdes induisent une diminution de la production des CTK (TNF et IL1 notamment) et une réduction de l'activité phospholipasique avec pour conséquences une diminution de l'inflammation méningée, de l'œdème cérébral, de la pression intracrânienne, et donc des lésions cérébrales et cochléaires. Certains risques, en théorie, sont à prendre en compte, comme la diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux antibiotiques par diminution de l'inflammation méningée, et la possibilité d'une diffusion de l'infection. Ainsi en l'absence de démonstration formelle de leur intérêt dans l'IIM, la conférence de consensus française [71], n'en recommande pas l'usage. L'état de choc reste, de façon unanime, une contre-indication à son utilisation.

### B. Méningococcémie fulminante

#### 1. Traitement conventionnel

##### a. Traitement de l'état de choc

Il repose sur trois mesures : le remplissage vasculaire immédiat, la ventilation assistée et le soutien inotrope.

**Le remplissage vasculaire** doit être précoce et rapide. Les colloïdes et les cristalloïdes sont souvent choisis, mais le plasma frais décongelé présente l'avantage d'apporter les facteurs de coagulation en quantité physiologique et équilibrée.

**Le support respiratoire** repose sur l'oxygénothérapie nasale à fort débit. Les avantages de la ventilation assistée sont multiples : protection des voies aériennes, diminution de l'œdème pulmonaire, du travail respiratoire, de la consommation d'oxygène et amélioration de l'oxygénation.

**Le support cardiovasculaire** est justifié lors d'une défaillance cardiaque précoce au cours de la MF. Les drogues inotropes sont préconisées en premier lieu, en privilégiant la dobutamine, éventuellement associée à la dopamine qui peut être administrée par voie veineuse périphérique. En cas d'échec, le recours à la noradrénaline et/ou l'adrénaline s'impose, mais nécessite la mise en place d'une voie veineuse centrale et d'un cathéter artériel pulmonaire, le risque étant alors d'aggraver l'ischémie.

#### b. Correction des anomalies métaboliques

**La prévention de l'hypoglycémie** repose sur l'apport systémique et précoce de sérum glucosé à 10 %, le sérum glucosé à 30 % devant être utilisé en cas d'hypoglycémie avérée.

**La correction de l'acidose** doit être effectuée pour un pH inférieur à 7,2 car elle diminue la contractibilité myocardique.

**Certains troubles électrolytiques** doivent être recherchés et corrigés : une hypokaliémie est plus fréquente qu'une hyperkaliémie. Il a aussi été noté une hypomagnésémie et une hypophosphorémie.

## 2. Nouvelles approches thérapeutiques

La MF, même correctement traitée, reste grevée d'une lourde létalité et d'un risque important de séquelles, notamment trophiques. De nouvelles méthodes complémentaires au traitement conventionnel ont été proposées dans le but de s'opposer à certains troubles physiopathologiques responsables du choc et/ou de la CIVD. Cependant l'absence d'études contrôlées, le manque de précision quant à la sévérité des cas traités et l'insuffisance de critères de jugement rendent très difficile l'interprétation des résultats publiés. En l'absence de données scientifiques incontestables, le recours à ces techniques relève surtout des convictions personnelles

et de l'expérience acquise ; il se justifie lorsque la situation échappe au traitement conventionnel.

On peut distinguer schématiquement trois grand types de modèles : les techniques d'épuration extracorporelle, l'immunomodulation et le traitement antihémostatique.

#### a. Techniques d'épuration extracorporelle

Elles ont en commun un certain nombre d'objectifs comme l'extraction des CTK de la circulation, le contrôle de l'hypoxie et de l'acidose, la diminution des besoins en drogues inotropes et la lutte contre la CIVD.

Ces méthodes sont au nombre de trois :

1. L'oxygénothérapie extracorporelle sur membrane (ECMO) : elle agirait en réduisant le travail cardiaque, en mettant le poumon au repos et en favorisant la clairance des CTK.

2. L'hémofiltration veineuse continue : cette méthode agirait surtout en favorisant le contrôle de la température et de la volémie. On la proposait avant que n'apparaisse l'insuffisance rénale, d'autant que sa mise en œuvre présente peu de risque.

3. L'exsanguinotransfusion et les plasmaphèreses : elles sont utilisées depuis plus de 20 ans avec un bénéfice possible mais cependant jamais confirmé par une étude clinique rigoureuse.

En fait, l'efficacité de ces méthodes serait principalement due à l'apport en quantité équilibrée de protéines déficitaires comme l'ATIII, les protéines C et S, le C1-INH.

#### b. Immunomodulation

Deux types d'approches sont possibles : la stratégie « anti-endotoxine » et la stratégie « anti-CTK ».

**La stratégie « anti-endotoxine »** est la plus testée. Elle a débuté avec la mise au point d'un anticorps monoclonal (HA-1A) dirigé contre le lipide A de l'endotoxine mais cet anticorps n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Plus récemment, les résultats d'une large étude contrôlée, randomisée en double aveugle [48] sont en faveur d'une certaine efficacité de la rBPI21. Cette protéine, libérée par les granulocytes et dotée d'une activité anti-endotoxine démontrée, a permis de réduire significativement le taux de complications évolutives, et notamment la fréquence des recours aux amputations. L'étude n'a cependant pas montré de réduction significative de la létalité dans le groupe traité, peut-être par un défaut de puissance. Cette stratégie anti-endotoxine se heurte à plusieurs limites concernant notamment le pouvoir neutralisant des substances utilisées et surtout la nécessité d'une administration la plus précoce possible, idéalement avant que ne se déclenche la cascade de l'inflammation ce qui reste très difficile à réaliser en pratique.

**La stratégie « anti-CTK »** vise à moduler l'activation des médiateurs de la réaction inflammatoire et pourrait donc garder un intérêt à un stade plus avancé.

### c. Traitement antihémostatique

L'extrême gravité des phénomènes ischémiques observés au cours de certaines formes de MF a conduit à faire proposer de nombreux traitements visant à prévenir ou à traiter les thromboses. L'héparine pourrait réduire la sévérité des nécroses distales mais n'a pas d'effets bénéfiques sur la survie. La modulation de l'activation des zymogènes par l'utilisation d'inhibiteurs des sérines protéases comme l'ATIII et le C1-INH a donné quelques résultats prometteurs mais encore très limités.

La supplémentation en protéine C a fait preuve d'une efficacité nette. Le déficit en protéine C au cours de la MF a été démontré et s'est avéré plus marqué qu'au cours des autres sepsis. Les modalités d'utilisation de la protéine C ont été codifiées par certains auteurs qui en recommandent très fortement l'usage, en association à l'héparine et si besoin à la transfusion de plaquettes et à la supplémentation en fibrinogène.

Le plasma frais décongelé reste peut-être la façon la plus simple d'apporter les composants déficitaires (inhibiteurs des sérines protéases et facteurs de coagulation) en quantité équilibrée et physiologique. Il pourrait à ce titre constituer le meilleur soluté de remplissage.

Il est possible cependant que le bénéfice du traitement antihémostatique, quel qu'il soit, ne soit réel que pour certains patients, notamment ceux présentant une forme clinique de moyenne gravité. Ce traitement pourrait être inefficace, voire dangereux (risque hémorragique), chez les patients les plus gravement atteints.

## **C. Prophylaxie**

### **I. Définition des cas d'infection invasive à méningocoque**

Conformément à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France (CSHPF) du 16 mai 2002 [9], 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, LCR, liquide articulaire liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen direct du LCR ;
3. LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type ;
4. LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et, présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines ; PCR positive à partir du LCR ou du sérum ;
5. 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 mm 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 de l'entourage. S'ensuit la notification du cas en remplissant une

fiche de déclaration obligatoire (Annexe 2).

Le signalement est défini par l'article R11-3 du code de la santé public modifié par le décret n°2001-437 du 16 mai 2001 et la notification est défini par l'article R11-2 du code de la santé public modifié par le décret n°2001-437 du 16 mai 2001.

## **II. Chimioprofylaxie [25]**

### **A. Les objectifs de la chimioprofylaxie**

Ils sont de deux ordres : le premier est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient ; le second est de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

### **B. Conduite à tenir pour la mise en oeuvre d'une chimioprofylaxie autour d'un cas**

Deux personnes sont impliqués dans le processus et chacune à son rôle : le médecin de ville ou le médecin hospitalier et le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS.

**Le médecin de ville ou le médecin hospitalier** est chargé d'identifier les contacts familiaux du malade et de proposer une chimioprofylaxie à l'ensemble des personnes de l'entourage familial. Son travail se fait en liaison avec le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS.

**Le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS** est chargé :

- d'identifier les contacts extra-familiaux ;
- de coordonner la mise place de la chimioprofylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas si nécessaire ;
- de s'assurer que tout a été mis en oeuvre pour retrouver et informer les sujets contacts familiaux et extrafamiliaux et que ces personnes ont accès aux soins ;
- de s'assurer que la souche isolée chez le malade a été envoyé 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 évocateur d'une infection ;

- de prévenir la Direction Générale de la Santé quand soit le malade est un ressortissant d'un pays étranger, soit des sujets contacts sont partis dans un pays étranger, soit des sujets contacts sont dispersés dans plusieurs départements.

### C. Définition des sujets contacts

#### 1. L'entourage proche

##### a. Le milieu familial

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les personnes vivant avec le cas ;
- Une évaluation des conditions du contact est nécessaire lors d'une réunion impliquant des jeunes enfants. Si les contacts du malade avec les enfants ont été proches et prolongés, ceux-ci doivent recevoir la chimioprophylaxie.

##### b. Le milieu extra familial

- Une chimioprophylaxie est recommandée en cas de flirts et chez les amis intimes ;
- Une évaluation des conditions pour les sports de combats, comme le judo ou la lutte, implique un contact physique prolongé avec un risque de transmission des particules oro-pharyngées. Les partenaires du malade devront recevoir la chimioprophylaxie. Les sports collectifs impliquant des contacts physiques durables ou répétés comme le rugby peuvent présenter un risque de transmission de particules oro-pharyngées par exemple lors des mêlées. Les partenaires de la mêlée devront recevoir la chimioprophylaxie ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les sports ou activités collectives sans contacts physiques, les soirées et repas entre amis.

#### 2. Collectivité d'enfants

##### a. Crèche

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour tous les enfants et le personnel de la section ;

- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour le personnel et les enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas.

b. Halte garderie

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour tous les enfants et le personnel de la section du cas.

c. Centre aéré

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les amis intimes et les enfants ayant partagé les mêmes activités ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les voisins de réfectoire.

d. Les centres ou camps de vacances

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les sujets ayant dormi dans la même chambre et les amis intimes ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour toutes les autres personnes du centre ou du camp.

3. Milieu scolaire

a. Ecole pré-élémentaire

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour tous les enfants et le personnel de la classe du cas et les classes ayant eu des activités partagées.

b. Ecole élémentaire

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les voisins de classe ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les autres élèves et professeurs, les enfants ayant partagés la cour de récréation, les élèves de la classe, de la fratrie, les camarades de bus scolaire et les voisins de réfectoire.

c. Collège et lycée

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les voisins de classe ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les autres élèves et professeurs, les camarades de bus scolaire et les voisins de réfectoire.

d. Université

Les étudiants et les professeurs ne sont pas concernés par la chimioprophylaxie.

#### e. Internes

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les sujets ayant dormi dans la même chambre et les amis intimes ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour toutes les autres personnes de l'institution.

#### 4. Situations impliquant des adultes

##### 1. Prise en charge médicale d'un malade

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les personnes ayant réalisé le bouche à bouche ou une intubation endo-trachéale sans masque de protection ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière, le personnel de laboratoire de biologie, les pompiers et ambulanciers, les voisins de chambre du cas.

##### 2. Soirée dansante, boîte de nuit

- Une évaluation des conditions du contact est nécessaire pour les personnes ayant eu un contact proche et prolongé. Si les danseurs se trouvent à moins d'un mètre les uns des autres et que cette situation se prolonge pendant plusieurs heures et les personnes ayant dansé avec le malade devront recevoir la chimioprophylaxie ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les personnes ayant fréquenté le lieu.

##### 3. Lieux publics (café, restaurant, magasin)

Les clients et le personnel présents en même temps que le cas ne nécessitent pas de chimioprophylaxie.

##### 4. Voyage en avion, bus, train

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les personnes occupant les deux sièges directement voisins avec le cas pendant plus de huit heures ;
- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour les personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède huit heures.

##### 5. Personnes vivant en institution

- Une chimioprophylaxie est recommandée pour les personnes partageant la même chambre ;

- Une chimioprophylaxie n'est pas recommandée pour toutes les autres personnes de l'institution.

#### 6. Locaux professionnels

Les personnes travaillant dans les mêmes locaux ne nécessitent pas de chimioprophylaxie.

Ainsi les personnes concernées par la chimioprophylaxie sont résumées sur le tableau de l'annexe 3.

#### D. Délai de prise en charge des sujets contacts

Il va être fonction des propriétés invasives du méningocoque ; le temps d'incubation varie entre 2 et 10 jours : la maladie se développe en moyenne dans les 7 jours suivant l'acquisition du portage et le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de 5 à 12 jours après l'acquisition du méningocoque.

La chimioprophylaxie devra donc 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.

Elle n'a plus d'intérêt au-delà d'un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas compte tenu de l'incubation. Ceci impose que le cas soit signalé immédiatement au médecin de la DDASS.

#### E. Caractéristiques de l'antibiotique administré dans la chimioprophylaxie autour d'un cas

Il doit être efficace sur *N. meningitidis*, atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *N. meningitidis*, être bien toléré et avoir peu de contre-indications.

Il ne doit pas sélectionner de souches résistantes ni décapiter une éventuelle infection invasive. De plus son action doit être rapide et prolongée dans le temps.

L'antibiotique le plus adapté sera donc la rifampicine mais en cas d'impossibilité de la

donner, on pourra utiliser en solution de secours la spiramycine.

## F. Schéma de la chimioprophylaxie

### 1. La rifampicine [84]

C'est un antibiotique de la famille des rifamycines délivrée sous 2 noms de spécialités : la Rifadine<sup>®</sup> commercialisée par Aventis et le Rimactan<sup>®</sup> commercialisée par Novartis Pharma SAS.

La Rifadine<sup>®</sup> se présente sous forme de gélules dosées à 300 mg et sous forme de suspension buvable à 2% ; le Rimactan<sup>®</sup> se présente sous forme de gélules dosées à 300 mg.

On va administrer la rifampicine en prophylaxie chez les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées mais aussi au malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité.

Elle sera prise pendant 2 jours par voie orale à la dose suivante [80]:

- 600 mg pour les adultes, 2 fois par jour ;
- 10 mg/kg pour les nourrissons et enfants (1 mois à 15 ans), 2 fois par jour ;
- 5 mg/kg pour le nouveau-né (moins de 1 mois), 2 fois par jour.

Ce médicament ne devra jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants et aux rifamycines, en cas de porphyries.

Comme la rifampicine est un inducteur enzymatique, il modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments : son association sera contre-indiquée avec les antiprotéases et la delavirdine. De plus il est important de prévenir toute jeune fille ou femme en âge de procréer de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux et de la nécessité d'utiliser une contraception de type mécanique.

La rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions et colorer de façon permanente les lentilles de contacts souples.

L'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'autre thérapeutique et il est préférable de suspendre l'allaitement.

## 2. La spiramycine [80]

C'est un antibiotique de la famille des macrolides ; elle est commercialisé par les laboratoires Grünenthal sous le nom de spécialité Rovamycine®. Cette spécialité se présente sous la forme de comprimé pelliculé dosé à 1,5 et 3 millions d'UI et sous la forme de sirop à 0,375 million d'UI /5 ml nourrisson et enfant.

Le traitement sera de 5 jours par voie orale :

- pour les adultes : 3 millions d'UI, 2 fois par jour ;
- pour les nourrissons et les enfants : 75 000 UI/kg, 2 fois par jour.

Elle sera utilisée si la rifampicine est contre-indiquée chez le sujet.

### **III. Mesures inutiles**

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

- la désinfection rhinopharyngée et le prélèvement rhinopharyngé ;
- l'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et des sœurs ;
- l'isolement des sujets contacts ;
- la désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire par exemple) vu la fragilité du germe.

### **IV. La vaccination**

A la naissance, 50 % des nouveau-nés possèdent des anticorps dirigés contre *N. meningitidis*, ils sont transmis au nourrisson par la mère. Ces anticorps maternels diminuent progressivement au cours des 6 premiers mois, des titres très faibles étant décelables entre le 6<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois. Etant donné que la maladie frappe principalement les sujets dépourvus d'anticorps protecteurs, la meilleure façon de prévenir l'infection méningococcique consiste à induire le développement d'anticorps protecteurs par la vaccination.

Il a été montré que l'immunisation naturelle contre les infections méningococciques résulte essentiellement du développement d'anticorps anticapsulaires spécifiques des polysaccharides capsulaires [66].

Il est important de souligner que, idéalement, ce vaccin ne doit pas avoir d'effet sur le portage asymptomatique, mais uniquement sur la prévention des extensions bactériémiques. En effet, *N. meningitidis* est une bactérie strictement humaine dont le gîte naturel est le nasopharynx de l'homme ; toute modification de l'environnement qui perturbera ses conditions de croissance dans le nasopharynx pourrait sélectionner des souches résistantes à l'action du vaccin. Une exception à cela correspondrait au cas où l'antigène vaccinal serait spécifique des seules souches invasives. Dans ce cas, une action du vaccin sur le portage serait bénéfique, puisque ce dernier aurait tendance à ne sélectionner que les seules souches commensales [56].

Les vaccins actuels sont à base de polysaccharides capsulaires car le principal mécanisme effecteur réside dans l'activation de la bactériolyse médiée par le complément. L'opsonisation anticorps dépendante peut également jouer un rôle dans cette protection mais les travaux préfèrent actuellement la recherche d'anticorps bactéricides à celle d'anticorps opsonisants [56].

On dispose aujourd'hui de deux types de vaccins : des vaccins à base de polysaccharides purifiés et des vaccins polysaccharidiques conjugués.

#### A. Vaccin contre les méningocoques du groupe B

Aucun vaccin polysaccharidique antiméningococcique B n'a été commercialisé à ce jour. Le polysaccharide B est peu immunogène, probablement en raison d'un état de tolérance immunitaire induit par une analogie structurelle avec l'acide polysialique des molécules d'adhésion des cellules neurologiques embryonnaires. En effet sa nature est identique à celle de la partie glucidique des « N cellular adhesion molecules » (NCAM) présentes dans le cerveau. La crainte de voir survenir des processus auto-immuns lors de l'utilisation de polysaccharide B conjugués, ou lors de l'utilisation de polysaccharides modifiés, a orienté les recherches vers d'autres antigènes, en particulier les OMP [61].

Malheureusement, aucun vaccin dirigé contre le sérotype B, le plus fréquemment impliqué en France, n'est annoncé dans un avenir proche.

## B. Les vaccins polysaccharidiques

C'est vers la fin des années 1960 que Gotschlich a mis au point une technique de purification de polysaccharide capsulaire de *N. meningitidis* de haut poids moléculaire immunogène. Des essais ont alors démontré que ce vaccin était efficace [72].

Les antigènes polysaccharidiques vaccinaux induisent une réponse immunitaire non médiée par les cellules T : ce sont des vaccins T-indépendants ne donnant pas de mémoire immunologique, caractérisés par une réponse spécifique de groupe, faible chez les jeunes enfants, à cause de l'immaturation des lymphocytes B, avec un faible taux d'anticorps IgM et des IgG de faible affinité.

Ils confèrent une protection chez les sujets de plus de 18 mois et n'ont aucune influence sur le portage rhinopharyngé et donc sur la diffusion pharyngée des souches

### 1. Les vaccins disponibles

Il existe actuellement deux préparations vaccinales différentes contenant les polysaccharides capsulaires de *N. meningitidis* : un vaccin bivalent, le vaccin méningococcique polysaccharidique A+C<sup>®</sup> et un vaccin tétravalent, le Menomune<sup>®</sup>.

#### **Le vaccin méningococcique polysaccharidique A+C<sup>®</sup>**

Il est commercialisé par Aventis Pasteur MSD. Il appartient à la liste I des substances vénéneuses et il n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Son prix de vente est autour de 24 euros.

Il se présente sous forme d'une poudre pour usage parentéral en injection SC ou IM avec 1 seringue de 0,5 ml de solvant. Il doit être conservé entre +2°C et +8°C.

Il se compose de 50 µg de polysaccharides capsulaires purifiés de *N. meningitidis* groupe A et de 50 µg de polysaccharides capsulaires purifiés de *N. meningitidis* groupe C.

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou de réaction sévère après une injection antérieure du vaccin. La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de maladie aiguë. Pour la femme enceinte, la vaccination devra être considérée au cas par cas selon le contexte épidémiologique.

Les effets indésirables sont rares : il a été observé une hyperthermie passagère chez moins de 2 % des jeunes enfants. Au point d'injection peut apparaître une douleur transitoire parfois associée à une légère rougeur, un œdème ou un érythème pendant 24 heures ; ces derniers effets concernent environ 40 % des sujets vaccinés [47].

Ce vaccin est préconisé dans la prévention de la méningite cérébrospinale due aux méningocoques A et C. Il faudra administrer une dose immédiatement après reconstitution aux voyageurs se rendant en zone d'hyperendémie, en cas d'épidémie due aux méningocoques A et C et à l'entourage proche d'un cas d'infection systémique à méningocoque de séro groupe A ou C, en complément du traitement prophylactique.

L'immunité apparaît en 7 à 10 jours et dure environ 3 ans. Il est immunogène pour le séro groupe A dès l'âge de 3 à 6 mois, mais ne l'est pas avant 18-24 mois pour le séro groupe C [28]. Il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de 18 mois mais en cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque A, cette limite peut être ramenée à 6 mois.

### **Le vaccin tétravalent A/C/Y/W135 : le Menomune®**

Il est commercialisé par Aventis Pasteur MSD, il appartient à la liste I des substances vénéneuses. Son AMM date du 22 juillet 2002. C'est le premier vaccin pour la prévention des infections invasives à méningocoque incluant les 4 séro groupes (A, C, Y, W135).

Il est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti amarile. Il est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001).

Ce vaccin est composé de 50µg de polysides de *N. meningitidis* séro groupe A (souche A-1), 50µg de polysides de *N. meningitidis* séro groupe C (souche C11), 50µg de polysides de *N. meningitidis* séro groupe Y (souche 6306 Y) et de 50µg de polysides de *N. meningitidis* séro groupe W135 (souche S-3233).

La primovaccination pour les adultes et les enfants de plus de 18 mois, comprend une seule dose de 0,5 ml à administrer par voie sous cutanée. Une revaccination peut être indiquée après 3 à 5 ans en cas d'exposition continue ou répétée à des épidémies.

Les effets indésirables sont peu fréquents et modérés. Ils consistent en des réactions au site d'injection de type douleur et érythème disparaissant généralement après 1 ou 2 jours, et de fièvre chez 2 % des vaccinés.

Chez l'adulte, ce vaccin provoque chez la quasi totalité des personnes et pour tous les sérogroupes une multiplication par 4 des titres d'anticorps bactéricides et une multiplication par 2 des titres d'anticorps anticapsulaires spécifiques 1 mois après la vaccination [3].

Chez l'enfant, les titres d'anticorps bactéricides mesurés sont plus faibles que chez l'adulte mais restent quand même élevés notamment pour les sérogroupes Y et W135 [3].

Peu d'études ont été effectuées pour définir la durée de la réponse immunitaire. Elle a été prouvée pour les vaccins méningococciques A et C ; en revanche, pour les séro groupe Y et W135, l'efficacité protectrice ne peut être démontrée directement mais supposée, étant donné l'induction de la production d'anticorps.

Ce vaccin est donc indiqué chez les voyageurs se rendant en zone d'endémie et dans une région où le risque d'infections à méningocoque W135 est avéré. Il est obligatoire pour les pèlerins se rendant à la Mecque [7]. D'ailleurs l'Arabie Saoudite exige la vaccination tétravalente pour tous les pèlerins à destination de la Mecque (pour le Hadj ou pour l'Umrah). Il sera administré à l'entourage d'un cas d'infection systémique à méningocoque de séro groupe Y ou W 135, en complément du traitement prophylactique comme défini dans la circulaire DGS du 15 juillet 2002 [25].

En conclusion on peut dire que ce vaccin est immunogène chez l'enfant (à partir de 2 ans) et chez l'adulte. Il n'existe pas d'alternative incluant les sérogroupes Y et W 135 donc il constitue une avancée majeure dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes Y et W 135.

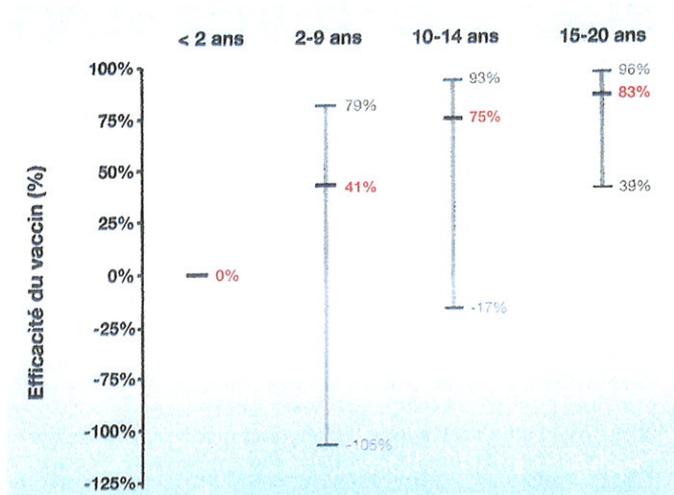
## 2. Limites des vaccins polysaccharidiques

Des études ont montré que, chez le nourrisson, le jeune enfant et l'adulte, la vaccination induit une hyporéactivité du système immunitaire, c'est à dire une sensibilité ou une réactivité moindre aux allergènes, vis-à-vis d'une revaccination ultérieure par un vaccin antiméningococcique polysaccharidique non conjugué [49], [17].

Au Canada, plusieurs épidémies importantes d'infections méningococcique C survenues au cours des vingt dernières années ont conduit à mettre localement en place des programmes de vaccination chez les enfants et les adolescents. Pendant l'hiver 1992-93, une campagne de vaccination de masse a été menée au Québec lors de laquelle 84 % des résidents âgés de 6 mois à 20 ans (population cible représentant environ 1,9 millions de d'individus) ont été vaccinés. Les résultats de l'analyse des cas d'infection à méningocoques C rapportés de 1990 à 1998, c'est à dire avant et après la vaccination de masse, ont été publiés par De Wals et coll. [27].

Une protection à l'égard des infections imputables au séro groupe C a été constatée durant les deux premières années ayant suivi la vaccination. L'efficacité du vaccin a été de 65 %. En revanche aucun effet protecteur n'a été observé au cours des trois années suivantes, c'est dire 3 à 5 ans après la vaccination : l'efficacité était de 0 %.

D'autre part l'efficacité du vaccin a été étudiée selon la tranche d'âge à laquelle il a été administré.



**Figure n° 16 : Efficacité vaccinale dans différentes tranches d'âge [72]**

La vaccination s'est révélée significativement réduite dans la population âgée de moins de 10 ans. Aucun effet protecteur n'a été objectivé chez les enfants âgés de moins de 2 ans (Figure n°16).

Cette étude montre que le vaccin à base de polysaccharide du groupe C n'a été efficace que sur une courte période et qu'il possède une faible activité chez les enfants de 2 à 9 ans et nul en dessous de 2 ans.

En résumé les vaccins polysaccharidiques standards :

- sont faiblement immunogènes chez les sujets âgés de moins de 2 ans ;
- ne sont efficaces que pendant une durée relativement courte c'est à dire inférieure à 3 ans ;
- n'induisent pas de réaction anamnesticque (voir vaccins conjugués) ;
- peuvent induire une hypoergie. L'état d'hyporéactivité peut persister pendant 18 mois, voire jusqu'à 4 ans.

### 3. Conclusion

Les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont dénués de risque et confèrent une immunité chez le grand enfant et chez l'adulte ; ils permettent de contrôler efficacement les flambées et épidémies d'infections méningococciques.

Mais en raison des limitations auxquelles ils se heurtent et de l'incidence croissante des infections à méningococcique du groupe C, il s'avérait indispensable de développer un nouveau vaccin. C'est pourquoi une nouvelle approche a été adoptée, ayant conduit à l'élaboration d'un vaccin antiméningococcique C conjugué oligosaccharidique.

### C. Les vaccins polysaccharides conjugués

Ils résultent de la conjugaison du polysaccharide capsulaire à une protéine porteuse encore appelée vectrice (technique de conjugaison : annexe 4). Le polysaccharide constitutif de la capsule du méningocoque C est isolé, purifié et ensuite couplé à cette protéine. Ces derniers vaccins ont l'avantage d'être plus immunogènes, d'être actifs même chez les nourrissons, de s'opposer au portage pharyngé et donc d'agir sur la circulation des souches dans la population.

C'est l'expérience acquise lors du développement d'un vaccin hautement efficace dirigé contre *Haemophilus influenzae* de type B qui a servi de fondement à l'élaboration d'un nouveau vaccin antiméningococcique C conjugué. Compte tenu des similitudes existant entre ces bactéries, la même approche a été adoptée pour développer un nouveau vaccin conjugué dirigé contre les méningococoques du sérogroupe C.

L'une des approches permettant de surmonter l'écueil lié au fait que la réponse immunitaire vis-à-vis du polysaccharide est indépendante des cellules T, consistait à lier par conjugaison le polysaccharide à une protéine vectrice. Les protéines vectrices ayant prouvé leur intérêt dans un tel contexte sont les anatoxines diphtériques et tétaniques ainsi que le mutant non toxique de la toxine diphtérique, CRM<sub>197</sub> (substance déterminant une réaction croisée). Grâce à cette conjugaison, les polysaccharides sont capables d'induire une réponse immunitaire dépendante des cellules T : leur présentation au système immunitaire engendre, en effet, une puissante réponse immunitaire hautement spécifique ainsi qu'une réaction anamnésique durable. Cette dernière notion est importante car elle traduit la capacité de l'organisme à développer une réponse rapide et efficace lors de l'exposition à un antigène donné, à l'issue d'un

certain délai après la mise en œuvre d'une vaccination. Ces vaccins induisent aussi un titre élevé d'anticorps de haute affinité.

### 1. Les différents vaccins conjugués

Ils sont actuellement au nombre de 4. Trois d'entre eux ont une composition analogue : l'oligoside capsulaire C est conjugué à la protéine CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. Chez le quatrième et dernier sorti sur le marché, le polysaccharide est conjugué à l'anatoxine tétanique.

#### **Les oligosaccharides méningococciques conjugués à la protéine CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*.**

Trois spécialités sont commercialisées sur la marché : Meningitec® du laboratoire Wyeth-Lederlé, Meninvact® du laboratoire Aventis Pasteur MSD et Menjugate® du laboratoire Chiron France. Ces vaccins ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Leur prix est respectivement autour de 35 €, 45 € et 44 €.

Ils se présentent sous forme d'une suspension injectable IM en flacon de 0,5 ml accompagnée d'une seringue et de 2 aiguilles. Ils doivent être conservés entre +2°C et +8°C.

Ils se composent de 10 µg d'oligosides de *N. meningitidis* (souche 11) groupe C, de protéine CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbés sur phosphate d'aluminium.

Ils sont utilisés en vue de l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *N. meningitis* du séro groupe C.

Le schéma vaccinal est le suivant :

- pour les nourrissons jusqu'à l'âge 12 mois : 3 doses de 0,5 ml chacune sont nécessaires, la première n'étant pas administrée avant l'âge de 2 mois ; les injections sont effectués avec un intervalle d'au moins 1 mois ;

- pour les nourrissons de plus de 12 mois, les enfants, les adolescents et les adultes : 1 dose unique de 0,5 ml.

En raison de données limitées, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Les vaccins conjugués sont contre-indiqués chez les personnes présentant une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, les personnes ayant montré des signes d'hypersensibilité à un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique ou la toxine protéique diphtérique non toxique. Comme pour tous les autres vaccins, il faut différer l'administration chez une personne souffrant d'une maladie fébrile aiguë.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte, les études chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les effets tératogènes éventuels ; cependant devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini.

Pour l'allaitement, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant de prendre la décision de vacciner ou non.

Lors des essais cliniques des effets indésirables ont été notifiés avec des variations [84] : des réactions au site d'injection sont fréquents : rougeur, œdème, sensibilité à la pression et douleur. Une fièvre a été fréquente (entre 1 et 10 %) surtout chez les enfants en âge préscolaire, mais elle ne dépassait pas 39,1°C. Des troubles du sommeil, anorexie, diarrhées et vomissements, irritabilité ont dépassé 10 % des cas chez les nourrissons et les enfants en bas âge. Des myalgies et des céphalées étaient fréquentes chez l'adulte et une somnolence, des céphalées étaient fréquentes chez les enfants de 3,5 à 6 ans.

Après commercialisation d'autres effets secondaires ont été signalés mais leurs manifestations restent très rares (inférieure à 0,01%).

### **Le vaccin polysidique conjugué à de l'anatoxine tétanique**

Sa date de mise sur le marché est récente et date du mois de novembre 2003 : c'est le **Neisvac<sup>®</sup>** commercialisé par le laboratoire Baxter. Son prix de vente est autour de 44 €.

Sa présentation est sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie accompagnée d'une aiguille enfant et une aiguille adulte.

Il est composé de 10 µg de polysaccharides de *N. meningitidis* du groupe C (souche C11), conjugué, à 10-20 µg d'anatoxine tétanique, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

Il est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *N. meningitis* du séro groupe C.

Le schéma vaccinal est le suivant :

- chez les nourrissons à partir de 2 mois jusqu'à 12 mois : deux doses, chacune de 0,5 ml, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins deux mois ;
- chez les enfants âgés d'un et plus, les adolescents et les adultes : une dose unique de 0,5 ml est suffisante.

Les données concernant les contre-indications, la grossesse et l'allaitement et les effets indésirables sont identiques à celles mentionnées précédemment.

En ce qui concerne son efficacité, selon une étude la réponse immune serait significativement plus élevée qu'avec les autres vaccins méningococciques conjugués, avec des titres moyens en anticorps bactéricides augmentés chez les nourrissons de 12 à 18 mois [75].

## 2. Les études d'immunogénicité

Goldschneider et coll. ont démontré que les infections méningococciques surviennent plus fréquemment chez les sujets dont l'activité bactéricide sérique est inférieure ou égale à 1/4<sup>e</sup> [72]. Cette valeur correspond à la corrélation entre le niveau de production d'anticorps bactéricides dirigés contre *N. meningitidis* de séro groupe C et le titre d'anticorps anticapsulaires ; le dénominateur correspondant ainsi au titre bactéricide. Ce titre est donc utilisé comme valeur seuil lors des dosages.

a. Etudes effectuées sur Menjugate®

**Chez les nourrissons.** Une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle a été effectuée au Royaume Uni pour juger de l'immunogénicité du Menjugate® sur 182 nourrissons en bonne santé [50]. Les vaccinations ont été pratiquées de façon classique, sous forme d'injections effectuées à 2, 3 et 4 mois : lors de la primovaccination, 56 % des nourrissons ont développé des titres d'anticorps bactéricides sériques (ABS)  $\geq 1/8^{\text{ème}}$  ; après deux doses le pourcentage atteint 98 % et après trois doses, il a été de 100 %.

Une dose de rappel est effectuée au cours du 12<sup>ème</sup> mois de vie sous forme d'une quatrième dose : ce rappel a engendré une réponse plus de 10 fois supérieure au groupe témoin qui avait reçu une primovaccination par un vaccin polysaccharidique non conjugué.

Les nourrissons ayant fait l'objet d'une primovaccination par trois injections de Menjugate® et le groupe témoin ont reçu en rappel à 12 mois une dose de vaccin polysaccharidique non conjugué dirigé contre le sérotype C : cette approche équivaut à une exposition du système immunitaire à une infection naturelle. Les enfants qui avaient bénéficié d'une primovaccination par Menjugate® ont développé une activité bactéricide sérique 44 fois supérieure. Cet accroissement considérable des titres sériques d'anticorps bactéricides après le rappel vaccinal confirme l'induction d'une réponse anamnésique.

Chez le nourrisson, Menjugate® est immunogène et induit une réaction anamnésique.

**Chez les enfants.** Une étude a été effectuée sur des enfants âgés de 3 à 5 ans : 105 ont reçu une dose de Menjugate et 102 ont reçu une dose de vaccin polysaccharidique non conjugué dirigé contre le sérotype C [32]. Au 12<sup>ème</sup> mois de l'étude, plusieurs enfants ont reçu une dose de rappel par 1 µg de vaccin polysaccharidique non conjugué soit 1/50<sup>ème</sup> de la dose normale à titre de sonde destinée à évaluer l'induction d'une réaction anamnésique par la vaccination antérieure.

La dose unique de Menjugate® s'est révélée immunogène : 79 % des enfants de ce groupe ont développé des titres d'ABS  $\geq 1/8^{\text{ème}}$  contre 28 % de ceux soumis au vaccin

non conjugué prouvant que Menjugate® induit une réponse anamnesticque que n'induit pas un vaccin polysaccharidique non conjugué.

**Chez les adultes et les adolescents :** une étude comparative a été effectuée sur des adolescents de 11 à 17 ans : 92 sujets ont reçu une dose Menjugate® et 90 sujets ont reçu une dose de vaccin polysaccharidique non conjugué dirigé contre les méningocoques du groupe A et C [23].

Le pourcentage de sujets ayant développé des titres d'ABS  $\geq 1/8^{\text{ème}}$  a été significativement plus élevé dans le groupe vacciné par Menjugate® que dans le groupe témoin lors de la première évaluation réalisée après un mois (85 % versus 68 %). Le pourcentage a également été significativement supérieur à 12 mois (95 % versus 67 %).

Tous les adultes de 18-60 ans ayant reçu une unique dose ont développé un titre d'ABS  $\geq 1/8^{\text{ème}}$  et ont augmenté leur titre d'anticorps d'un facteur quatre.

La vaccination par le vaccin polysaccharidique non conjugué dirigé contre le séro groupe C est susceptible d'induire une hypoergie immunitaire, pouvant théoriquement être responsable d'une sensibilité accrue aux infections méningococciques. Des études (Mac Donald et coll. [72]) ont montré que le Menjugate® surmonte l'hypoergie immunitaire induite par le vaccin non conjugué.

Les conclusions de cette étude ont été :

- la vaccination par le vaccin antiméningococcique C conjugué a permis de surmonter l'hypoergie immunitaire induite par le vaccin antiméningococcique non conjugué ;
- Ces données corroborent la notion selon laquelle l'administration du vaccin non conjugué doit être limité aux groupes exposés à un risque accru immédiat ;
- Les adultes nécessitant une revaccination doivent recevoir le vaccin polysaccharidique conjugué ;

- L'attitude consistant à vacciner les sujets à faible risque avec le vaccin polysaccharidique non conjugué peut contribuer à diminuer l'efficacité d'une revaccination dans un contexte à haut risque ;
- Selon toute vraisemblance, l'emploi des vaccins conjugués sera privilégié pour lutter contre les épidémies d'infections méningococciques, cela en raison de l'immunogénicité supérieure de ces vaccins et de leur capacité à induire une réaction anamnesticque.

### b. Etudes effectuées sur Neisvac®

Les résultats ci-dessous se basent sur deux études : Richmond et al.[77] et Borrow et al. [18].

Chez des nourrissons âgés de 2 mois, 96,7 % ont développé des taux sériques d'au moins 1/16<sup>ème</sup> après une dose unique. Après une seconde injection à l'âge de 4 mois, 100 % des nourrissons avaient des titres bactéricides de 1/16<sup>ème</sup>. Une dose de rappel de vaccin polysaccharide simple (A/C) au cours de la deuxième année a induit une réponse anamnesticque (titre de 1/32<sup>ème</sup> minimum) contre l'antigène du groupe C chez 98 % des patients ayant reçu dans leur petite enfance soit une soit deux doses.

Chez des nourrissons âgés de 12 à 17 mois, 100 % des sujets ont développé des titres sériques d'anticorps d'au moins 1/8<sup>ème</sup> un mois après une injection unique.

Chez les enfants âgés de trois et demi à 6 ans, 98,6 % ont développé des titres sériques en anticorps bactéricides d'au moins 1/32<sup>ème</sup> un mois après la vaccination.

Chez les adolescents et les adultes, 100 % des sujets ont développé des titres sériques en anticorps bactéricides d'au moins 1/32<sup>ème</sup> un mois après la vaccination.

Il n'y a pas de données chez les adultes de 65 ans et plus.

### 3. Conclusion

Les données disponibles à ce jour démontrent la forte immunogénicité des vaccins conjugués dans toutes les tranches d'âge à partir de 2 mois et leur sécurité d'emploi.

L'aptitude des vaccins conjugués à induire une réaction anamnesticque les distingue des vaccins polysaccharidiques non conjugués et a des implications majeures en termes de protection anti-infectieuse. L'immunité conférée par les vaccins polysaccharidiques standards est limitée par la durée de la réponse immunitaire primaire. En revanche, la capacité qu'ont les vaccins conjugués d'induire le développement rapide d'anticorps anti-capsulaires en présence d'un microorganisme pathogène capsulé, après une primo-vaccination, confirme leur aptitude à engendrer une réaction anamnesticque et pourrait constituer un second mécanisme important de la protection de l'hôte. Ce mécanisme joue un rôle majeur chez les sujets n'ayant présenté qu'un faible développement d'anticorps lors de la primovaccination ou chez ceux dont les titres d'anticorps sériques ont décliné en dessous du seuil protecteur. Cela signifie que les individus ayant de faibles titres d'anticorps ne doivent pas systématiquement être considérés comme vulnérables à l'égard de l'infection méningococcique, dès lors qu'ils ont développé une réaction anamnesticque : l'existence d'une telle réaction revêt une importance beaucoup plus grande que la persistance d'anticorps.

La vaccination préventive ne constitue un moyen efficace que lorsque le vaccin comporte les valences antigéniques correspondant à l'agent en cause. Cependant, l'apparition de variants antigéniques (changement de sérotype) et d'échappement à la vaccination constitue un risque majeur d'échec de celle-ci. Ce risque est élevé pour des bactéries génétiquement variables (par transformation) comme les méningocoques. Un changement de sérotype C à sérotype B a été observé après une vaccination massive contre le sérotype C lors d'une épidémie en République Tchèque [44].

On peut s'interroger sur l'influence de ces vaccins conjugués sur l'épidémiologie des infections méningococciques et notamment sur l'évolution des autres sérotypes qui risquent d'occuper la niche écologique, et notamment le sérotype B, laissé vacant après la quasi disparition du sérotype C au niveau pharyngé.

La persistance d'une incidence élevée des infections méningococciques impose une surveillance constante et des investigations exhaustives de tout cas, notamment par des études d'épidémiologie moléculaire pour détecter et prévenir toute expansion clonale. Le caractère sporadique des cas, la prédominance du sérotype B, le risque de

changement de séro groupe (commutation) sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive et la diversité génotypique des souches incriminées rendent difficiles la mise en œuvre d'une prévention vaccinale globale [4].

Actuellement il n'existe pas de consensus concernant la politique vaccinale française pour la vaccination anti-méningococcique.

# **Conclusion**

Le méningocoque est une bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme ; sa transmission est interhumaine par l'intermédiaire de contacts rapprochés.

Les IIM atteignent essentiellement 2 tranches d'âge : les moins de 5 ans et les adolescents de 16 à 20 ans . Leur incidence reste très faible avec un peu plus d'un cas pour 100 000 habitants ; depuis quelques années on observe une tendance régulière à l'augmentation notamment avec l'évolution du sérogroupe C.

Certaines questions au sujet du méningocoque se posent encore : comment et pourquoi un porteur asymptomatique devient symptomatique ? Quel est le mécanisme exact de pénétration dans le LCR ?

Malgré l'efficacité des antibiotiques utilisés aujourd'hui, la mortalité de la méningite reste élevée ainsi que la survenue de séquelles.

Le purpura fulminans est un problème majeur à cause de son évolution fulgurante et de son taux de mortalité dépassant 30 %. La diminution de ce taux passe par l'apprentissage d'un dépistage rapide et l'injection immédiate d'antibiotiques devant toute suspicion d'un cas.

Le sérogroupe B aujourd'hui majoritaire en France ne possède pas de vaccin et n'en aura pas dans un avenir proche.

La vaccination maintenant efficace contre le sérogroupe C n'est recommandée qu'en prophylaxie des sujets contacts ou en zone d'hyperendémie. La décision d'une vaccination de masse par le vaccin conjugué antiméningococcique C pour éradiquer le germe comme cela a été fait pour *H. influenzae* n'est pas envisagé. Le CSHPF préfère actuellement assurer une surveillance accrue des IIM et rester vigilant, une augmentation de l'incidence pouvant amener à réexaminer les recommandations.

Des inconnus persistent quant à la vaccination : quel sera son influence sur l'évolution de l'épidémiologie ? sur le portage sain ? est-ce qu'on s'expose à l'apparition de nouvelles souches plus virulentes ? Le recul n'est pas encore assez important pour répondre à toutes ces questions.

# **Annexes**

## ANNEXE 1

Pays Territoire	Année	Nbre de cas	Taux d'attaquep. 100.000 h	% décès	Séro-groupe
Finlande	1973-74 <sup>*</sup>	1.300 <sup>*</sup>	14,5	4,3	A
Norvege (nord)	1975-78	404	23,9 <sup>*</sup>	13,7	B
Islande	1976	86	37,7	10,3	B
Iles Feroe	1980-81 <sup>*</sup>	74	95,0 <sup>*</sup>	ND	B
<b>AMERIQUE CENTRALE ET AMERIQUE DU SUD</b>					
Chili, Iquique	1986	46	31,2	ND	B
Bresil, Sao Paulo	1971-72	2.005	11	ND	C
Bresil, Sao Paulo	1974	30.555	370,0	ND	A
Cuba	1980-84 <sup>*</sup>	ND	14,4 <sup>*</sup>	14,9	B
<b>ASIE</b>					
Mongolie	1973-74	ND	141,0	11,8-194,0 <sup>*</sup>	A
Viet Nam, Ho Chi Minh	1977	1.015	>20,0	27,4	C
Népal, Kathmandu	1983	875	103,0	10,9	A
<b>AFRIQUE</b>					
Nigeria, Zaria	1977	1.267	360,0	8,3	A
Rwanda					
Ruhengeri	1978	1.182	223,0	4,8	A
Kigombe	1978	248	729,0	ND	A
Burkina Faso					
Diapaga	1979	639	517,0	10,2	C
Cote d'Ivoire					
Boundiali	1983	414	207,0	ND	A
Ferkessedougou	1985	251	217,0	8,5	A
Korhogo	1985	367	92,0	8,5	A
Tchad, NDjamena	1988	4.542	826,0	9,5	A
Soudan	1988	32.016	133,0	ND	A
Ethiopie	1989	41.139	83,0	3,9	A
Addis-Abeba	1989	7.000	420,0	ND	A
Kenya, Nairobi	1989	3.800	250,0	9,4	A
Burundi, Ruyigi	1992	1.615	608,0	8,0	A
Burkina Faso	1996	42.129		10,0	A
	1997	22.305		11,3	A
Mali	1996	7.264		11,5	A
	1997	11.228		10,1	A
Niger	1995	26.738			A
	1996	16.145		9,9	A
Nigeria	1996	108.568		11,2	A

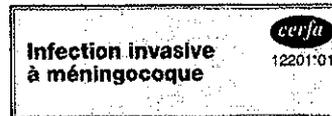
<sup>\*</sup> Pic d'incidence, taux d'attaque p. 100 000. ND = non disponible.

### Les épidémies d'infections invasives à méningocoque de 1970 à 1996 [62]

## ANNEXE 2

**Fiche de déclaration obligatoire d'une infection  
invasive à méningocoque**

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b>	<b>Si notification par un biologiste</b>
Nom :	Nom du clinicien :
Hôpital/service	Hôpital/service
Adresse	Adresse
Téléphone	Téléphone
Télécopie	Télécopie
Signature	



**Important :** cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie, ...) au médecin inspecteur de la DDASS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom :  Prénom : ..... Sexe :  M  F Date de naissance (jj/mm/aaaa) : .....

Code d'anonymat : ..... (A établir par le DDASS) Date de la notification : .....

Code d'anonymat : ..... (A établir par le DDASS) Date de la notification : .....

Sexe :  M  F Date de naissance : ..... ou âge : ..... Code postal du domicile du patient : .....

**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  Négative  Non réalisée  Sérum  L.C.R.

Purpura fulminans :  Oui  Non

**Infection invasive à méningocoque**

**Critères de notification :**

- Isolément 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.
- Présence de diplocoque à Gram négatif à l'examen microscopique du L.C.R.
- 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.
- 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).

Séro groupe :  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 précises : .....

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique Type de vaccin	Collectivité nombre de personnes	Entourage proche nombre de personnes
Chimio prophylaxie			
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

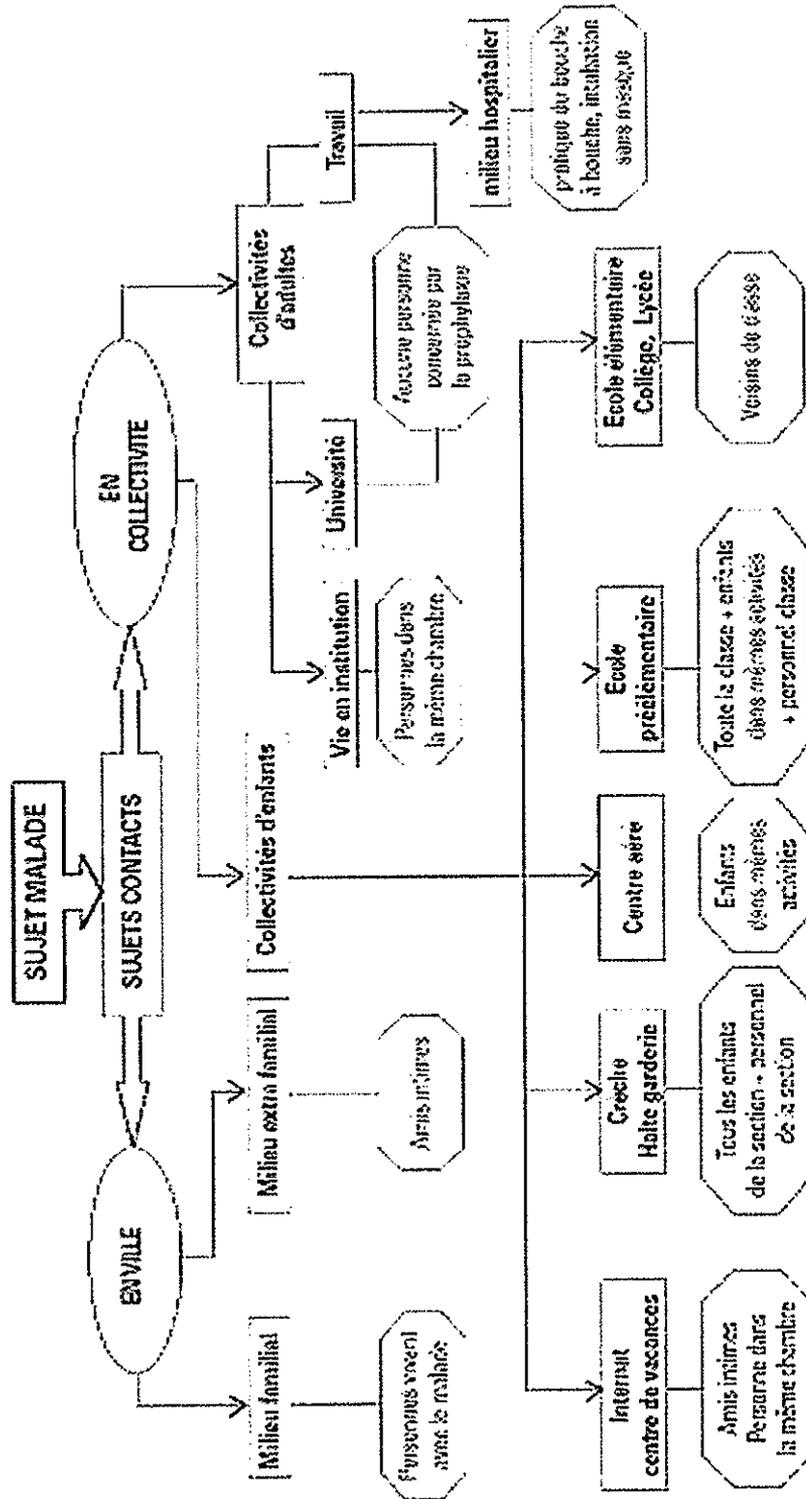
**Autres cas dans l'entourage :**  Oui  Non  Inconnu

Pour chaque autre cas. Indiquer l'âge, la date d'hospitalisation et le département de résidence : .....

<b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b>	<b>Si notification par un biologiste</b>	<b>DDASS : signature et tampon</b>
Nom :	Nom du clinicien :	
Hôpital/service	Hôpital/service	
Adresse	Adresse	
Téléphone	Téléphone	
Signature		

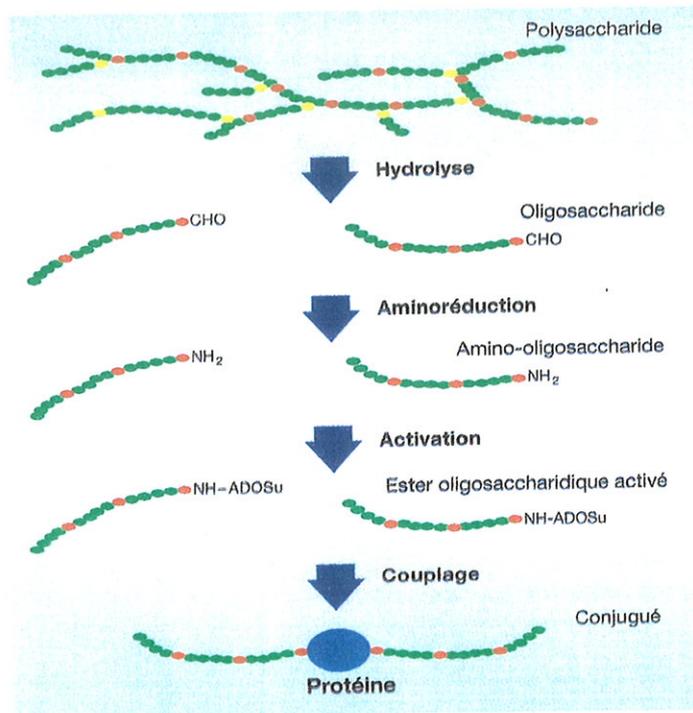
Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)  
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

# ANNEXE 3



Personnes concernées par la chimioprophylaxie [25]

## ANNEXE 4



**Technique de conjugaison visant à accroître  
la réponse immunitaire [72]**

# **Abréviations**

ABS : Anticorps bactéricides sériques  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée  
CNRM : Centre National de Référence des Méningocoques  
CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France  
CTK : Cytokine  
DDASS : Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DO : Déclaration obligatoire  
ET : Electrophorétype  
IIM : Infection invasive à méningocoque  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
LCR : Liquide céphalorachidien  
LOS : Lipo-oligosaccharide  
MCS : Méningite cérébrospinale  
MF : Méningococcémie fulminante  
MLST : Multilocus Sequence Typing  
OMP : Protéine de membrane externe  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
PCR : Polymérisation Chain Réaction  
PL : Ponction lombaire  
PN : Polynucléaires neutrophiles  
ST : Séquence type

# Bibliographie

1. 36 planches d'anatomie humaine, Ed Pradel, 2003.
2. AFSSAPS. Méninvact<sup>®</sup>. Avis de la commission de transparence. 20 novembre 2002.
3. AFSSAPS. Ménomune<sup>®</sup>. Avis de la commission de transparence. 5 mars 2003.
4. Alonso J-M., Taha M-K. Les infections à méningocoques en France, les données du CNR. *Mt Pédiatrie* 2002, 5, (4-5), 191-195.
5. Aubry P, la méningite cérébro-spinale à méningocoque. Disponible sur [http://www.medecine\\_tropicale.free.fr/cours/meningite\\_cerebro\\_spinale.htm](http://www.medecine_tropicale.free.fr/cours/meningite_cerebro_spinale.htm) (page consulté le 04/11/2003).
6. Avis du 10 mars 2000 du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France sur la conduite à tenir en cas de purpura fulminans et sur la définition des cas de méningites. *Bull. Epidémiologique Hebdomadaire*. 2000, 32, 137.
7. Avis du 14 septembre 2001 du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les méningocoques de sérogroupe A, C, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie. *BEH*, 2002, 24, 118.
8. Avis du 8 mars 2002 du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France section des maladies transmissibles sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C. *BEH*, 2002, 24, 121.
9. Avis du 16 mai 2002 du Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France sur la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire. Circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002, modifiant la circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Annexe 4.
10. Avril J.L., Dabernat H., Denis F., Monteil H. *Bactériologie clinique*, 3<sup>ème</sup> éd., Ellipes-Marketing, 2000.
11. Beytout J., Laurichesse H. Enseignements de la campagne de vaccination anti-méningococcique dans le Puy-de Dôme. *Med Mal Infect* 2002, 32, 259-260.
12. Bingen E. *Méningites bactériennes communautaires*, coll. Guides Médi/bio. Ed. Elsevier, 2001, 178.

13. Bonmarin I. Epidémies récentes en France : prise en charge, prophylaxie. Disponible sur <http://www.collegebvh.org/juin2003/juin2003.php3> (page consulté le 04/11/2003).
14. Bonmarin I., Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoques en France en 2001. BEH. 2003, 5, 29-32.
15. Bonmarin I., Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en France, évolution en 2000 et 2001. BEH. 2002, 25, 123-125.
16. Bonmarin I., Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en France en 2002. BEH. 2003, 43, 209-211.
17. Borrow R., Joseph H., Andrews N., et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal séro groupe A polysaccharide vaccine in adults. Vaccine 2001, 19, 1129-1132.
18. Borrow R. et al. Infection and immunity. 2003, 71, 5549-55.
19. Bourrillon A., Bingen E. Méningites à méningocoque : clinique et traitement. Mt Pédiatrie, 2002, 5, (4-5), 207-211.
20. Bourrillon A. Méningites bactériennes et purpura fulminans de l'enfant, Revue du Praticien. 2001, 51, 1898-1902.
21. Buxeraud J. L'annuel du médicament 2003, Actualités Pharmaceutiques. 2003.
22. Chollet-Przednowed E., Etiemble C., Leclerc JC. Méningites bactériennes – Stratégies de traitement et de prévention. Les Editions INSERM, 1996, 167 p.
23. Choo S., Zuckerman J., Goilav C., Hatzmann, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group A + C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in randomised observer-blind controlled trials. Vaccine. 2000, 18, 2686-2692.
24. Circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
25. Circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002, modifiant la circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
26. Datavax CDROM. 2003. Aventis Pasteur.

27. De Wals P., De Serres G., Niyosenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. JAMA. 2001, 285, 177-181.
28. Denes E., Desplas M., Weinbreck P. Méningite à méningocoque : clinique, diagnostic et complications. Actualités Pharmaceutiques. 2002, 408, 21-25.
29. Di Palma M., Colomb G., Perrocheau A., Alonso JM., Taha M., Levu-Bruhl D., Renault P., Lequellec-Nathan M. Une épidémie d'infection à méningocoque de type B dans une commune du Jura, janvier-février 2000. BEH, 2002, 26, 129-131.
30. DMI-InVS, CNRM-IPP, VS2-DGS. Cas d'infections à méningocoque de sérotype W135 liés au pèlerinage de la Mecque de Mars 2000. BEH, 2000, 19, 81.
31. Doit C., Bingen E. Incidence des modifications de sensibilité des germes responsables de méningites bactériennes communautaires en pédiatrie. Ann. Med. Interne. 2002, 153, (5), 329-337.
32. Feldmann S, Keyserling H, Darden P ; données internes, Vaccins Chiron.
33. Fontenelle N. La méningite en dix questions. Le Moniteur des Pharmacies. 2002, 2429, 6-17.
34. Frasch 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.
35. Guénard H. Physiologie humaine. 2<sup>ème</sup> édition, 1996, Ed Pradel, 569p.
36. <http://www.aamp.org/recherche/meningite.html> Association pour l'aide à la médecine préventive (Amp), recherche en vaccinologie. (consulté le 04/11/2003).
37. [http://www.invs.sante.fr/presse/2003/aide\\_memoire/meningite/](http://www.invs.sante.fr/presse/2003/aide_memoire/meningite/) Aide-mémoire : la méningite à méningocoques. (page consultée le 31/10/2003).
38. <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-inf-meningpur.shtml> Maladies infectieuses – méningites purulentes. (page consultée le 31/10/2003).
39. <http://www.pasteur.fr/actu/presse/documentation/meningite.html> Les méningites et septicémies à méningocoques (consulté le 31/10/2003).

40. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/infections/5puy01.htm> Infections invasives à méningocoque, actualités. (page consultée le 03/11/2003).
41. <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/infections/5s01.htm> Infections invasives à méningocoque, actualités (page consultée le 03/11/2003).
42. Hubert B., Desenclos J.C. Evaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et 1990. Rev Epidém Santé Publ. 1993, 41, 241-249.
43. Hubert B., Goulet V., Riou J.Y. Surveillance des infections à méningocoque en France, 1990-1997. BEH 1997, 42, 189.
44. Kriz P., Giogini D., Musilek M., Larribe M., Taha M-K. Microevolution through DNA exchange among strains of *Neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in the Czech Republic. Res Microbiol. 1999, 150, 273-280.
45. Kriz P., Musilek M., Skoczynska A., Hryniewicz W. Genetic and antigenic characteristics of *Neisseria meningitidis* strains isolated in the Czech Republic in 1997-1998. Eur J Microbial Infect Dis. 2000, 19, 452-459.
46. Lefort A. et Fantin B. Méningites purulentes. La Revue du Praticien. 2001, 51, 603-607.
47. Lepow M., Perkins B., Hughes P. et al. Meningococcal Vaccines. IN : Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. 3rd ed Philadelphia, PA :W.B. Saunders Co. 1999, 711-727.
48. Levin M., Quint PA., Golstein B., Barton P., Bradley JS., Shemie SD. et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsi : a randomised trial. RBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet. 2000, 356, 954-955.
49. MacDonald NE., Halperin SA., Law BJ., et al. Induction of immunologic memory by conjugated versus plain meningococcal polysaccharide vaccine in toddlers : a randomized controlled trial. JAMA. 1998, 280, 1685-1689.
50. MacLennan JM., Shackley F., Heath PT., et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate

- vaccine in infants. A randomized controlled trial. JAMA. 2000, 283, 2795-2801.
51. Maiden MC., Bygraves JA., Feil E., Morelli G., Russel JE., Urwin R. et al. Multilocus sequence typing : a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proc Nati Acad Sci USA. 1998, 95, 3140-3145.
52. Maillard C. Méningites à méningocoque : que prescrire à l'entourage ? Le Concours Médical. 2002, 124-03, 143-145.
53. Méningocoque C : vaccination des moins de 24 ans recommandée dans 3 départements. La Revue du Praticien Médecine Générale. 2002, 16, (588), 1484-1485.
54. Mounier M., Martin C., Garnier F. L'actualité des infections méningococciques en France. Actualités pharmaceutiques. 2002, 406, 6-8.
55. *N. Meningitidis*. <http://www.pasteur.fr/> (page consultée le 19/03/2004).
56. Nassif X. Le point sur la vaccination antiméningococcique. La Lettre de l'Infectiologue. 2003, Tome XVIII, n°3.
57. Nassif X. Le vaccin antiméningococcique : mythe et réalité. Arch. Pédiatr. 1999, 6 suppl 3, 647-649.
58. Nassif X., Marceau M., Pujol C., Pron B., Beretti JL., Taha MK. Type-4 pili and meningococcal adhesiveness. Gene. 1997, 192, 149-153.
59. Nassif X. Physiopathologie de la méningite cérébrospinale. Ann. Med. Interne. 2002, 153, (5), 318-322.
60. Nassif X. Physiopathologie des infections méningococciques. Mt Pédiatrie. 2002, 5, (4-5), 187-189.
61. Nicolas P. et Debonne JM. Infections à méningocoques. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-013-A-10, Pédiatrie-maladies infectieuses, 4-250-A-30, 2002, 23 p.
62. OMS, Division des Maladies émergentes et autres Maladies transmissibles - Surveillance et Lutte. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique OMS, WHO/EMC/BAC/98.3.

- 63.OMS Méningococcie, séro groupe W135, Burkina Faso. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire. 2002, 77, 152-155.
- 64.OMS. Vaccins antiméningococciques: vaccins polysidiques et vaccins polysidiques conjugués. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire. 2002, 77, 330-39.
- 65.Parkhill J., Achtman M., James KD., Bentley SD., Churcher C., Klee SR. et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491. Nature. 2000, 404, 502-506.
- 66.Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. Drugs. 1998, 55, 347-66.
- 67.Perrocheau A., De Benoist, Six C., Goulet V., Decludt B., Levy-Bruhl D., Epidémiologie des méningites bactériennes en France en 1999. Ann. Med. Interne. 2002, 153, (5), 311-317.
- 68.Perrochau A., Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoque en France en 1997. BEH, 1999, 20, 77-79.
- 69.Perrocheau A., Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoque en France en 1998 et 1999. BEH, 2000, 51, 227-229.
- 70.Peudenier S. Méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant. <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/meningite.htm> (page consulté le 31/10/2003).
- 71.Peyramond D. Les méningites purulentes communautaires. Conférence de consensus de la SPILF, Saint-Etienne, le 7 février 1996.
- 72.Rappuoli R. Menjugate®. Monographie du produit. Laboratoire Socopharm-chiron vaccines, septembre 2001.
- 73.Reinert P. Epidémiologie du purpura fulminans et recommandations thérapeutiques actuelles. Arch. Pédiatr. 2001, 8 suppl 4, 673-676.
- 74.Reinert P. Infections méningococciques en France : problèmes actuels. Mt Pédiatrie. 2000, 3, hors série n° 2.
- 75.Reinert P. Les méningites de l'enfant. Les Dossiers du Praticien n° 554, Impact Médecin. 2002.

76. Reinert P. Purpura fulminans : une antibiothérapie d'urgence est justifiée. Mt Pédiatrie. 2002, 5, (4-5), 203-205.
77. Richmond et al. Journal of Infections Diseases. 2001, 183, 160-3.
78. Riou JY., Guiboudenche M. Méthodes de laboratoire Neisseria et Branhamella, Paris : institut Pasteur 1993.
79. Scenckéry J., Pungier V. Les méningites bactériennes, le Moniteur des Pharmacies, cahier II du n° 2465 du 16 novembre 2002.
80. Stahl J-P. Méningites infectieuses et méningo-encéphalites chez l'enfant et chez l'adulte. La Revue du Praticien. 2003, 53, 791-798.
81. Stevens A., Lowe J. Histologie Humaine. De Boeck et Larcier s.a., 1997, 408 p.
82. Swartley JS., Martin AA., Edupuganti S., Liu LJ., Cieslak P., Perkins B. et al. Capsule switching of *N. meningitidis*. Proc Natl Acad Sci USA. 1997, 94, 271-276.
83. Tettelin H., Saunders NJ., Heidelberg J., Jeffries AC., Nelson K. et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* séro groupe B strain MC58. Science. 2000, 287, 1809-1809.
84. Vidal 2004 : le dictionnaire. 80<sup>ème</sup> éditions. Paris, Vidal 2004.
85. Wolff M., Auburtin M., Traitement des méningites bactériennes communautaires de l'adulte. La Lettre de l'Infectiologue. 2002, Tome XVII, (4).

# Table des matières

<b>Plan</b>	<b>3</b>
<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>Première partie : épidémiologie</b>	<b>14</b>

**A. La bactérie.....15**

<b>I. <u>Caractères bactériologiques</u>.....15</b>	<b>15</b>
A. <u>Morphologie</u> .....15	15
B. <u>Culture</u> .....15	15
1. <u>Sur milieux enrichis glucosés</u> .....15	15
2. <u>Sur milieu sélectif glucosé</u> .....16	16
C. <u>Systèmes enzymatiques</u> .....16	16
<b>II. <u>Structure constitutive des méningocoques</u>.....17</b>	<b>17</b>
A. <u>Les pili</u> .....17	17
B. <u>La capsule</u> .....18	18
C. <u>Le lipo-oligosaccharide (LOS)</u> .....18	18
D. <u>Les protéines de membrane externe (OMP)</u> .....19	19
E. <u>Les systèmes d'acquisition du fer</u> .....20	20
F. <u>Les enzymes cytoplasmiques</u> .....20	20

G.	<u>Les gènes de ménage (« housekeeping genes »)</u> .....	21
H.	<u>Séquences du génome complet</u> .....	22
<b>B.</b>	<b><u>Habitat</u></b> .....	<b>22</b>
<b>C.</b>	<b><u>Transmission</u></b> .....	<b>23</b>
<b>D.</b>	<b><u>Epidémiologie des infections invasives à méningocoque dans le monde</u></b> .....	<b>24</b>
A.	<u>L'aspect général</u> .....	24
B.	<u>Répartition des différents sérogroupes</u> .....	25
<b>E.</b>	<b><u>Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France</u></b> .....	<b>27</b>
I.	<u>Description des sources d'information</u> .....	27
A.	<u>Les infections à méningocoques sont à déclaration depuis 1902</u> ...	27
B.	<u>L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)</u> .....	28
C.	<u>Le Centre National de Référence des Méningocoques (CNRM)</u> ...	28
D.	<u>Un système de surveillance active basée sur les laboratoires : le réseau EPIBAC</u> .....	29
E.	<u>L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)</u> .....	29
II.	<u>Incidence des infections à méningocoque</u> .....	30
III.	<u>Répartition par séro groupe</u> .....	32
A.	<u>Le séro groupe B</u> .....	32

B.	<u>Le séro groupe C</u> .....	33
C.	<u>Le séro groupe W135</u> .....	33
D.	<u>Les séro groupes rares</u> .....	34
E.	<u>Les séro groupes non identifiés, non différenciés</u> .....	34
<b>IV.</b>	<b><u>Répartition par âge</u></b> .....	<b>34</b>
<b>V.</b>	<b><u>Répartition par sexe</u></b> .....	<b>36</b>
<b>VI.</b>	<b><u>Répartition géographique</u></b> .....	<b>36</b>
<b>VII.</b>	<b><u>Pronostic et principales caractéristiques de la maladie</u></b> .....	<b>39</b>
A.	<u>Purpura fulminans</u> .....	39
B.	<u>Séquelles</u> .....	39
C.	<u>Létalité</u> .....	40
<b>VIII.</b>	<b><u>Saisonnalité</u></b> .....	<b>41</b>
<b>IX.</b>	<b><u>Notion de cas groupés</u></b> .....	<b>42</b>
A.	<u>Epidémie en Seine-Maritime en 1997</u> .....	42
B.	<u>Epidémie dans le quartier du Chemin-Vert à Saumur, en Maine-et-Loire entre 1995 et 1998</u> .....	43
C.	<u>Epidémie dans les Alpes-Maritimes entre janvier et octobre 1997</u> .....	43
D.	<u>Epidémie dans le Jura en janvier-février 2000</u> .....	43
E.	<u>Retour de voyage des pèlerins de la Mecque en début de l'année 2000</u> .....	44
F.	<u>Epidémie dans le Puy de Dôme</u> .....	45
G.	<u>Epidémie dans le Sud-ouest de la France</u> .....	45

# Deuxième partie : l'infection invasive à méningocoque

47

<b>A. <u>Physiopathologie</u></b> .....	<b>48</b>
<b>I. <u>Phase d'invasion</u></b> .....	<b>48</b>
A. <u>Colonisation du nasopharynx</u> .....	48
B. <u>Translocation bactérienne</u> .....	48
C. <u>Prolifération bactérienne dans le sang</u> .....	49
<b>II. <u>Physiopathologie de la méningite</u></b> .....	<b>50</b>
A. <u>Les méninges et le LCR</u> .....	50
1. <u>Les méninges</u> .....	50
2. <u>Le LCR</u> .....	51
B. <u>Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalo-rachidien</u> .....	52
1. <u>L'ensemencement des méninges se fait par voie hématogène</u> .....	52
2. <u>Siège du point de rupture de la barrière hémato-méningée</u> ...	52
3. <u>Mécanisme du franchissement de la barrière hémato-méningée</u> .....	53
C. <u>Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien</u> .....	54
1. <u>Production <i>in situ</i> de cytokines</u> .....	54
2. <u>Afflux de polynucléaires</u> .....	55
a. <u>Les sélectines</u> .....	55
b. <u>Les intégrines</u> .....	56

c.	<u>Certaines molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines.....</u>	56
3.	<u>Altération de la barrière hémato-encéphalique.....</u>	58
D.	<u>Evènements tardifs.....</u>	58
<b>III.</b>	<b><u>Physiopathologie de la méningococcémie fulminante (MF).....</u></b>	<b>59</b>
A.	<u>Agression endotoxinique.....</u>	59
B.	<u>Réponse à l'agression endotoxinique.....</u>	60
C.	<u>Conséquences cliniques.....</u>	62
<b>B.</b>	<b><u>Clinique.....</u></b>	<b>63</b>
<b>I.</b>	<b><u>Les méningococcies invasives.....</u></b>	<b>63</b>
A.	<u>La méningite cérébrospinale (MCS).....</u>	63
1.	<u>Signes fonctionnels.....</u>	64
2.	<u>Signes généraux.....</u>	64
3.	<u>Signes physiques.....</u>	65
B.	<u>Méningococcémie fulminante (MF).....</u>	66
C.	<u>Les autres formes de méningococcies invasives.....</u>	67
1.	<u>Méningites avec état de choc.....</u>	67
2.	<u>Méningococcémie isolée.....</u>	67
3.	<u>Méningococcie chronique.....</u>	67
4.	<u>Méningococcie récidivante.....</u>	68
<b>II.</b>	<b><u>Les autres manifestations cliniques des méningococcies.....</u></b>	<b>68</b>
A.	<u>Manifestations articulaires.....</u>	68
B.	<u>Manifestations cutanées.....</u>	69
C.	<u>Manifestations cardiaques.....</u>	70
D.	<u>Manifestations bronchopulmonaires.....</u>	71
E.	<u>Manifestations oculaires.....</u>	71

F.	<u>Manifestations urogénitales</u> .....	72
G.	<u>Autres manifestations</u> .....	72

## **C. Complications.....73**

➤	<u>Oedème cérébral</u> .....	73
➤	<u>Troubles de la conscience</u> .....	73
➤	<u>Convulsions</u> .....	74
➤	<u>Signes neurologiques focaux</u> .....	74
➤	<u>Collections liquidiennes péri-cérébrales</u> .....	74
➤	<u>Ventriculite</u> .....	74
➤	<u>Hydrocéphalie</u> .....	74
➤	<u>Insuffisance rénale aiguë</u> .....	74
➤	<u>Rechute précoce</u> .....	75
➤	<u>Risque de récurrence</u> .....	75
➤	<u>Nécroses cutanées extensives et des gangrènes distales</u> .....	75

## **D. Séquelles.....75**

➤	<u>Séquelles neuropsychiques</u> .....	75
➤	<u>Complications sensorielles</u> .....	76
➤	<u>Autres séquelles</u> .....	76

# Troisième partie : conduite à tenir devant un cas

77

## A. DIAGNOSTIC.....78

### I. Examens biologiques.....78

- A. Analyse du LCR.....78
  - 1. Aspect macroscopique.....79
  - 2. Examen cytologique.....79
  - 3. Examen biochimique.....79
    - a. Glycorachie.....79
    - b. Protéinorachie.....80
  - 4. Examen bactériologique.....80
    - a. La coloration de Gram.....80
    - b. La mise en culture.....80
    - c. Les antigènes solubles.....81
    - d. La technique de PCR.....82
      - 1. Principe.....82
      - 2. Gènes et loci chromosomiques utilisés.....83
      - 3. Détermination du groupe.....83
      - 4. Avantages.....84
      - 5. Limites.....84
- B. Examens sanguins.....85
  - 1. Hémoculture.....85
  - 2. Bilan d'inflammation.....85

3.	<u>Ionogramme</u> .....	85
4.	<u>NFS et hémostase</u> .....	86
<b>II.</b>	<b><u>Examens radiologiques</u></b> .....	<b>86</b>
A.	<u>Le scanner</u> .....	86
B.	<u>L'IRM</u> .....	86
<b>B.</b>	<b><u>Traitement</u></b> .....	<b>87</b>
I.	<b><u>Les objectifs</u></b> .....	<b>87</b>
II.	<b><u>Critères de choix des antibiotiques</u></b> .....	<b>88</b>
III.	<b><u>Antibiotiques utilisées</u></b> .....	<b>89</b>
A.	<u>Ceftriaxone</u> .....	89
1.	<u>Formes et présentations</u> .....	89
2.	<u>Posologie</u> .....	89
a.	<u>En cas de suspicion clinique de purpura fulminans</u> .....	89
b.	<u>En cas de méningites</u> .....	90
3.	<u>Contre-indications</u> .....	90
4.	<u>Interactions médicamenteuses</u> .....	90
5.	<u>Grossesse et allaitement</u> .....	90
a.	<u>Grossesse</u> .....	90
b.	<u>Allaitement</u> .....	91
6.	<u>Effets indésirables</u> .....	91
7.	<u>Pharmacocinétique</u> .....	92
8.	<u>Spécialité</u> .....	92
B.	<u>Céfotaxime</u> .....	92
1.	<u>Formes et présentations</u> .....	92
2.	<u>Posologies</u> .....	92
a.	<u>En cas de suspicion de pupura fulminans</u> .....	92
b.	<u>En cas de méningites</u> .....	93
3.	<u>Pharmacocinétique</u> .....	93

4.	<u>Spécialité</u> .....	93
C.	<u>Amoxicilline</u> .....	93
1.	<u>Formes et présentations</u> .....	94
2.	<u>Posologie</u> .....	94
a.	<u>En cas de suspicion de purpura fulminans</u> .....	94
b.	<u>En cas de méningite</u> .....	94
3.	<u>Contre-indications</u> .....	94
4.	<u>Interactions médicamenteuses</u> .....	94
5.	<u>Grossesse et allaitement</u> .....	95
a.	<u>Grossesse</u> .....	95
b.	<u>Allaitement</u> .....	95
6.	<u>Effets indésirables</u> .....	95
7.	<u>Pharmacocinétique</u> .....	95
8.	<u>Spécialité</u> .....	96
<b>IV.</b>	<b><u>Recommandations actuelles</u></b> .....	<b>96</b>
A.	<u>La méningite à méningocoque</u> .....	96
1.	<u>Lorsqu'il existe des éléments d'orientation étiologique en faveur du méningocoque</u> .....	96
2.	<u>En l'absence d'élément d'orientation et de signe de gravité</u> ..	97
3.	<u>Lorsqu'il existe des signes de gravité</u> .....	97
B.	<u>La méningococcémie fulminante</u> .....	97
<b>V.</b>	<b><u>Durée du traitement</u></b> .....	<b>98</b>
A.	<u>Méningite à méningocoque</u> .....	98
B.	<u>Méningococcémie fulminante</u> .....	98
<b>VI.</b>	<b><u>Résistance de <i>N. meningitidis</i> à la pénicilline</u></b> .....	<b>98</b>
<b>VII.</b>	<b><u>Traitements adjuvants</u></b> .....	<b>99</b>
A.	<u>Méningite cérébrospinale</u> .....	99
1.	<u>Troubles hydriques</u> .....	99
2.	<u>Convulsions</u> .....	100
3.	<u>La corticothérapie</u> .....	100

B.	<u>Méningococcémie fulminante</u> .....	100
1.	<u>Traitement conventionnel</u> .....	100
a.	<u>Traitement de l'état de choc</u> .....	100
b.	<u>Correction des anomalies métaboliques</u> .....	101
2.	<u>Nouvelles approches thérapeutiques</u> .....	101
a.	<u>Techniques d'épuration extracorporelle</u> .....	102
b.	<u>Immunomodulation</u> .....	102
c.	<u>Traitement antihémostatique</u> .....	103

## **C. Prophylaxie.....104**

I.	<b><u>Définition des cas d'infection invasive à méningocoque</u></b> .....	<b>104</b>
II.	<b><u>Chimioprophylaxie</u></b> .....	<b>105</b>
A.	<u>Les objectifs de la chimioprophylaxie</u> .....	105
B.	<u>Conduite à tenir pour la mise en oeuvre d'une chimioprophylaxie autour d'un cas</u> .....	105
C.	<u>Définition des sujets contacts</u> .....	106
a.	<u>L'entourage proche</u> .....	106
a.	<u>Le milieu familial</u> .....	106
b.	<u>Le milieu extra familial</u> .....	106
2.	<u>Collectivité d'enfants</u> .....	106
a.	<u>Crèche</u> .....	106
b.	<u>Halte garderie</u> .....	107
c.	<u>Centre aéré</u> .....	107
d.	<u>Les centres ou camps de vacances</u> .....	107
3.	<u>Milieu scolaire</u> .....	107
a.	<u>Ecole pré-élémentaire</u> .....	107
b.	<u>Ecole élémentaire</u> .....	107
c.	<u>Collège et lycée</u> .....	107
d.	<u>Université</u> .....	107
e.	<u>Internes</u> .....	108

4.	<u>Situations impliquant des adultes</u> .....	108
a.	<u>Prise en charge médicale d'un malade</u> .....	108
b.	<u>Soirée dansante, boîte de nuit</u> .....	108
c.	<u>Lieux publics (café, restaurant, magasin)</u> .....	108
d.	<u>Voyage en avion, bus, train</u> .....	108
e.	<u>Personnes vivant en institution</u> .....	108
f.	<u>Locaux professionnels</u> .....	109
D.	<u>Délai de prise en charge des sujets contacts</u> .....	109
E.	<u>Caractéristique de l'antibiotique administré dans la chimio prophylaxie autour d'un cas</u> .....	109
F.	<u>Schéma de la chimio prophylaxie</u> .....	110
1.	<u>La rifampicine</u> .....	110
2.	<u>la spiramycine</u> .....	111
<b>III.</b>	<b><u>Mesures inutiles</u></b> .....	<b>111</b>
<b>IV.</b>	<b><u>La vaccination</u></b> .....	<b>111</b>
A.	<u>Vaccin contre les méningocoques du groupe B</u> .....	112
B.	<u>Les vaccins polysaccharidiques</u> .....	113
1.	<u>Les vaccins disponibles</u> .....	113
2.	<u>Limites des vaccins polysaccharidiques</u> .....	116
3.	<u>Conclusion</u> .....	117
C.	<u>Les vaccins polysaccharidiques conjugués</u> .....	118
1.	<u>Les différents vaccins conjugués</u> .....	119
2.	<u>Les études d'immunogénicité</u> .....	121
a.	<u>Etudes effectuées sur Menjugate®</u> .....	122
b.	<u>Etudes effectuées sur Neisvac®</u> .....	124
3.	<u>Conclusion</u> .....	124

# Conclusion

**127**

<b>Annexes</b>	<b>129</b>
<b>Abréviations</b>	<b>135</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>137</b>
<b>Table des matières</b>	<b>145</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

BON A IMPRIMER N° 319

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LAURENT Sylvain. Evolutions des infections invasives à méningocoque en France.  
158 f ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2004)

**RESUME :**

Les infections invasives à méningocoque sont des maladies dues à une bactérie Gram négative se présentant en diplocoque: *Neisseria meningitidis*.

Le méningocoque est un germe strictement humain qui est hébergé dans le nasopharynx. Sa transmission est interhumaine favorisée par des contacts rapprochés et fréquents.

Ces infections se traduisent sur la plan clinique essentiellement par deux formes : la méningite cérébrospinale et le *purpura fulminans*.

La prise en charge d'un cas et de son entourage est codifiée : l'antibiothérapie repose sur l'administration de C3G ou d'amoxicilline et la chimioprophylaxie des sujets contacts suit un plan précis.

La vaccination a connu une avancée grâce à l'arrivée sur le marché de vaccins polysaccharidiques conjugués dirigés contre le sérogroupe C.

Actuellement l'heure n'est pas à l'éradication du germe par la vaccination mais à la surveillance accrue de l'évolution de l'incidence qui reste encore faible dans notre pays.

**MOTS CLEFS :**

- |                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| - méningocoque             | - déclaration obligatoire |
| - méningite                | - vaccins conjugués       |
| - <i>purpura fulminans</i> | - chimioprophylaxie       |

**JURY :**

PRESIDENT : Madame le Professeur Claudine BOSGIRAUD.

JUGES : Madame Jeanne MOREAU, Maître de conférences.

Madame Catherine JUSSEAUME, Docteur en Pharmacie.