

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale sur les stratégies de traitement et de prévention des méningites bactériennes.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier semestre 1996. Environ 500 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective “ Ages de la Vie, Infections, Environnement ” (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective. Il a travaillé en collaboration avec le Département du Partenariat Économique et Social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique et la fourniture des articles (Département de l'Information et de la Communication).

Groupe d'Experts et auteurs

Dr Edouard BINGEN, chef du service de microbiologie, Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Antoine BOURILLON, chef du service de pédiatrie générale, Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Renée CLAVAUD, médecin responsable départemental, Inspection Académique du Val d'Oise, Cergy-Pontoise

Dr Pierre GESLIN, chef du service de microbiologie, directeur du Centre National de Référence des pneumocoques, CHI de Créteil

Dr Brigitte GicQuEL, chef de l'unité de génétique mycobactérienne et co-directeur du laboratoire du BCG, Institut Pasteur, Paris

Dr Nicole GUERIN, directeur scientifique, unité de protection de la Mère, de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre International de l'Enfance, Paris

Dr Alain LIVARTOWSKI, économiste de la santé, coordinateur du département d'information médicale, Institut Curie, Paris

Dr Xavier NASSIF, microbiologiste, INSERM U 411, Hôpital Necker, Paris
Pr Philippe REINERT, chef du service de pédiatrie, CHI de Créteil

Dr Jean-Yves Rlou, bactériologiste, chef de service Unité des Neisseria, directeur du Centre National de Référence des méningocoques, Institut Pasteur, Paris

Pr Pierre SALIOU, directeur médical Pasteur Mérieux Connaught, Marnes la Coquette

Coordination scientifique et éditoriale

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'Expertise Collective “ AVIE ”, INSERM SC 14

Jean-Claude LECLERC, directeur de recherche à l'INSERM, conseiller scientifique au Centre International de l'Enfance, Paris

Emmanuelle CHOLLET PRZEDNOWED, attaché scientifique au Centre d'Expertise Collective “ AVIE ”, INSERM SC 14

Assistance bibliographique et éditoriale

Nicole PINHAS, responsable du service de documentation de l'INSERM, département de l'information et de la communication

Philippe GUILLIAUMET, directeur du SC2 de l'INSERM

Claudine GEYNET et Michèle DODEUR, Editions INSERM (DIC)

Avant-Propos

Les méningites bactériennes représentent une pathologie infectieuse majeure du fait de leurs taux élevé de morbidité et de létalité, et ce malgré les progrès de l'antibiothérapie. Bien que relativement rares dans les pays développés, elles peuvent engendrer des épidémies au sein des communautés et conduire à des attitudes excessives irrationnelles, malgré des règles bien établies. L'existence d'un potentiel vaccinal non négligeable contre les trois principales bactéries donne tout son intérêt aux mesures prophylactiques reposant sur la vaccination.

La Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN) a souhaité que l'INSERM réalise une expertise collective sur le thème des méningites bactériennes, pour l'aider à mieux définir la politique de prise en charge vaccinale de ses adhérents et à pouvoir contribuer à une information pertinente du milieu de l'Éducation Nationale sur la conduite à tenir en cas de méningite.

Pour répondre aux préoccupations de la MGEN, l'INSERM a constitué un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué de chercheurs et de médecins ayant des compétences en pédiatrie, en microbiologie, en épidémiologie, en socioéconomie et en biotechnologie des vaccins, et d'un médecin scolaire, responsable départemental.

Le groupe s'est attaché à analyser la littérature mondiale disponible sur le sujet (environ 500 articles) à partir de la grille de questions suivantes:

- Quelle est l'ampleur du problème des méningites bactériennes ?
- Quelle en est la gravité ?
- Quels sont les principaux germes responsables ?
- Peut-on définir des populations à risque ?
- Quelles sont les possibilités thérapeutiques ?
- De quelles armes vaccinales dispose-t-on ?
- Peut-on fabriquer aujourd'hui tous les vaccins nécessaires ?
- La méningite bactérienne est-elle une maladie potentiellement éradicable ?

Au cours de six séances de travail organisées entre les mois de janvier et juin 96, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Le volet « Analyse » de cet ouvrage présente en trois parties et 14 chapitres les textes élaborés après discussion au sein du groupe. Une dernière journée en septembre a été consacrée à l'élaboration d'une « Synthèse » accompagnée de recommandations.

I

Méningites

bactériennes

Introduction

Comment reconnaître une méningite bactérienne ?
Quels sont les germes impliqués ?
Comment faire le diagnostic ?
Quel est le coût d'une méningite ?
Quelles sont les données d'incidence, de morbidité et de mortalité ?
Quelle est l'importance des méningites dans les pays en voie de développement ?

Les méningites correspondent à une infection des méninges, c'est-à-dire de l'enveloppe entourant le cerveau. Peu d'infections soulèvent autant de frayeur dans la mémoire collective que les méningites communautaires, et pourtant derrière ce terme se cachent des infections bien différentes. En effet, ces infections sont le plus souvent d'origine virale, car bon nombre de viroses s'accompagnent volontiers d'une localisation méningée. Ces méningites dites virales sont bénignes et guérissent sans séquelles en quelques jours. Un tableau clinique plus complet avec fièvre, céphalées et vomissements fait suspecter une méningite bactérienne. L'examen du liquide céphalo-rachidien est essentiel pour confirmer le diagnostic.

Les infections bactériennes des méninges, survenant parfois par petites épidémies, essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune, étaient mortelles dans la grande majorité des cas ou laissaient des séquelles graves avant l'ère de l'antibiothérapie. Les progrès de la médecine ont transformé le pronostic de ces infections, mais certaines formes cliniques fulgurantes échappent encore aux possibilités thérapeutiques et peuvent être responsables, en quelques heures, du décès d'un enfant jusque là bien portant.

Très peu d'agents pathogènes peuvent être responsables de méningites, sans doute en raison du caractère peu accessible des méninges qui se trouvent protégées par la barrière hémato-encéphalique, une des barrières cellulaires les plus imperméables de l'organisme. Le mécanisme de son franchissement fait l'objet de nombreuses études et garde encore tout son mystère. L'apparition de foyers infectieux avec risque d'épidémie reste un problème d'actualité, majeur dans les pays en développement compte tenu de la précarité des structures sanitaires, mais qui n'est pas à négliger dans les pays industrialisés.

1

Données cliniques et physiopathologie des méningites

Les infections bactériennes du système nerveux central peuvent être de deux ordres. Elles peuvent toucher uniquement les méninges, en provoquant une méningite, ou concerner le parenchyme cérébral lui-même, et donner soit de véritables abcès, soit des infections beaucoup plus diffuses appelées encéphalites. Ces dernières sont en général associées à une infection de l'enveloppe méningée et réalisent un tableau dit de méningo-encéphalite.

Les méningites bactériennes ont toujours constitué un important problème de santé publique, non seulement parce qu'elles surviennent par épidémie, mais également en raison de la forte mortalité qui leur est associée. Malgré les progrès de l'antibiothérapie, cette mortalité reste de l'ordre de 10 à 30 %, selon l'étiologie.

Diagnostic de méningite

Dans sa forme typique, l'atteinte méningée réalise un syndrome associant céphalées violentes généralisées, vomissements, raideur de la nuque et signe de Kernig. L'existence de fièvre et de frissons oriente vers une origine infectieuse. Ce syndrome méningé est la présentation la plus classique, mais il faut savoir évoquer le diagnostic de méningite devant bien d'autres tableaux cliniques, purpura survenant dans un contexte fébrile (faisant redouter un purpura *fulminans* qui, bien que typique des méningococcémies, peut également être observé avec d'autres germes chez les sujets immunodéficients, splénectomisés, drépanocytaires...), troubles de la conscience ou syndrome confusionnel survenant en contexte fébrile, diarrhées fébriles, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson. Enfin, certaines méningites font suite à des infections locales de la sphère ORL, notamment les méningites à pneumocoque qui dans 30 % des cas sont associées à une otite.

La ponction lombaire est un acte médical simple, facile, peu douloureux et sans danger. Il faut la démythifier au sein du grand public, car elle seule permet d'affirmer le diagnostic. Tout report de cet examen aboutissant à un retard dans la mise en route du traitement est particulièrement préjudiciable pour le pronostic. La ponction lombaire doit donc être pratiquée à la moindre suspicion de méningite. La seule contre-indication à sa réalisation est l'existence de signes de localisation neurologique importants, témoignant d'un processus expansif intracrânien. Cette situation très rare est bien connue et facilement identifiée. La ponction lombaire peut parfois être compliquée de quelques céphalées dans les heures qui suivent le prélèvement, mais une bonne hydratation et un repos au lit associé à des antalgiques simples suffisent à vaincre ces douleurs.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un liquide très pauvre qui ne comporte que 0,3 à 0,5 g/l de protéides et dont la concentration en glucose est égale à la moitié de la glycémie, soit 0,5 g/l. D'autre part, la cellularité (nombres de cellules présentes par mm³) du LCR normal est classiquement inférieure à 5 chez l'adulte. Lorsqu'un processus inflammatoire bactérien se développe au sein des méninges, des modifications de la composition biochimique et de la cellularité du liquide céphalorachidien sont observées. Une cellularité importante permet de suspecter le diagnostic de méningite dès le prélèvement, puisque le LCR, normalement limpide, peut alors devenir trouble ou purulent.

Trois types d'examen sont pratiqués sur le LCR. L'examen biochimique comporte une mesure du taux de glucose (glycorachie) et d'albumine (albuminorachie), la première étant typiquement abaissée au cours des méningites bactériennes et la seconde classiquement supérieure à 1 g/l, contre des valeurs normales comprises entre 0,3 et 0,5 g/l.

L'étude cytologique est quantitative et qualitative. Elle estime la cellularité, souvent très importante, et détermine le type de cellules présentes, lymphocytaires ou polynucléaires. Une réponse inflammatoire marquée par une quantité importante de polynucléaires évoque le diagnostic de méningite bactérienne, jusqu'à preuve du contraire, surtout s'il existe une hypoglycorachie et une hyperalbuminorachie. Cependant, des réactions cellulaires méningées constituées de polynucléaires peuvent être observées au cours d'abcès du cerveau, et l'inflammation méningée est alors purement réactionnelle. D'autre part, certaines méningites virales, notamment les méningites ourliennes, peuvent s'accompagner à leur tout début d'une réaction à polynucléaires neutrophiles. Classiquement, une hyperlymphocytose a pour origine une méningite virale, dont le diagnostic est conforté par une notion épidémique, un état clinique particulièrement bien conservé, une albuminorachie inférieure à 1 g/l et l'absence d'hypoglycorachie. Mais certaines méningites bactériennes, tuberculeuses ou listériennes notamment, peuvent s'accompagner d'une hyperlymphocytose. Dans ce cas, le contexte clinique, une albuminorachie supérieure à 1 g/l et une hypoglycorachie prennent alors toute leur importance. Une hyperlymphocytose peut également être observée dans le cas d'une méningite bactérienne.

“ décapitée ” par un traitement antibiotique inapproprié qui, administré au préalable, peut transformer une réaction à polynucléaires en une réaction lymphocytaire. Là encore, le contexte clinique devra trancher. L'examen bactériologique est fondamental pour confirmer le diagnostic par isolement du germe et choisir grâce à un antibiogramme un traitement adapté au germe isolé. Cet examen bactériologique consiste en une coloration de Gram et une coloration au bleu de méthylène, et une mise en culture, afin d'isoler le germe et de faire un antibiogramme. Il est possible de rechercher d'éventuels antigènes solubles qui sont le témoin indirect de la présence de bactéries, aussi bien dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang et dans les urines. Cette recherche est en fait peu sensible mais présente une grande valeur lorsqu'elle est positive, en particulier en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique antérieur au prélèvement.

Physiopathologie des méningites primitives bactériennes

L'habitat naturel des bactéries le plus souvent mises en cause dans les méningites primitives (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) est l'oropharynx de l'homme. Dans certaines circonstances, encore méconnues, ces bactéries peuvent devenir invasives et être responsables de bactériémies au cours desquelles un ensemencement méningé peut se produire.

Ces agents pathogènes sont des bactéries à multiplication extracellulaire qui, comme la plupart des bactéries de ce groupe, possèdent des attributs qui leur confèrent une résistance aux facteurs non spécifiques de défense et leur permettent de se multiplier dans les tissus de l'hôte. L'ensemble de ces propriétés est commun à bon nombre de germes à multiplication extracellulaire qui n'expriment pas de spécificité méningée. Cela suppose donc que ces agents pathogènes responsables de méningites possèdent des facteurs spécifiques leur permettant d'envahir les méninges et de créer une inflammation à ce niveau.

Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalorachidien

Un prérequis nécessaire au déclenchement d'une méningite est la pénétration des bactéries dans le LCR. Les trois agents pathogènes responsables de la majorité des méningites purulentes communautaires sont saprophytes du rhinopharynx. Il est donc permis d'envisager une contamination des méninges à partir de l'extension d'un foyer régional, ce qui pourrait être le cas au cours des méningites à pneumocoque dans lesquelles une otite est souvent contemporaine d'un épisode méningé. Cependant, dans le cas des méningites à *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae b* et la plupart des méningites à *Streptococcus pneumoniae*, différents arguments plaident en faveur d'un ensemencement

du LCR par voie hématogène, avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée (DeVoe, 1982). La mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR appuie cette hypothèse. Les arguments les plus convaincants en faveur d'une origine hématogène des méningites proviennent d'infections expérimentales chez le rat nouveau-né et le singe Macaque. Dans le cas d'*Haemophilus influenzae*, l'administration des bactéries par voie rhinopharyngée est suivie d'une bactériémie puis d'un ensemencement du LCR. De même, l'injection de *Neisseria meningitidis* par voie intrapéritonéale chez le rat nouveau né (Nassif, Mathison et coll., 1992) ou intraveineuse chez le Macaque (Amoss et Eberson, 1919) est suivie d'une colonisation du LCR. Dans tous ces cas, il n'existe pas d'autre voie crédible à l'ensemencement méningé que celle du franchissement de la barrière hémato-méningée. Ces données supposent donc que les bactéries responsables de méningite sont capables de s'affranchir de cet obstacle.

La différence dans les compositions respectives du LCR et du sang reflète l'imperméabilité des structures biologiques composant cette barrière. Le LCR est sécrété par les plexus choroïdes, puis se distribue par les trous de Magendie et de Luschka à la région sous-arachnoïdienne, via les ventricules. La barrière hémato-méningée est un des éléments de la barrière hémato-encéphalique (Goldstein et Betz, 1986; Schlosshauer et Herzog, 1993), composée de trois structures histologiques: l'endothélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes. Ces deux derniers éléments forment la barrière hémato-méningée.

L'endothélium des capillaires cérébraux est très différent de celui qui tapisse les autres vaisseaux de l'organisme. Il est caractérisé par l'existence de jonctions serrées (*zona occludens*) entre les cellules endothéliales. La résistivité importante de cette monocouche de cellules endothéliales ($2\ 000\ \text{Ohm} \times \text{cm}^2$) témoigne de l'efficacité de ces jonctions à prévenir le passage de toute substance. Pauvres en vésicules de pinocytose, ces cellules endothéliales n'ont qu'une faible activité de transcytose. La surface externe des 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. En dehors des molécules lipophiles qui peuvent traverser relativement facilement les membranes cellulaires, les seules molécules susceptibles de franchir cette barrière sont celles qui possèdent un système de transport spécifique.

Les plexus choroïdes, situés au niveau des I^{er} et II^{ème} ventricules, 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 qui, à la différence du reste du parenchyme cérébral, est de type périphérique. A ce niveau, la structure responsable de la barrière hémato-encéphalique est l'épithélium choroïdal.

Le passage d'une bactérie pathogène du sang vers le LCR peut s'envisager soit au niveau des plexus choroïdes, soit par un franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés.

Pour la majorité des cas où une bactériémie préalable à l'ensemencement méningé est nécessaire, il est indispensable que ces bactéries ou agents pathogènes puissent passer dans le sang à partir de leur porte d'entrée et y survivre. Les facteurs qui permettent aux microorganismes de franchir ces étapes sont répertoriés dans le tableau 1.1, mais les mécanismes effectivement impliqués dans le passage du sang vers le LCR restent insuffisamment connus. Il a cependant été clairement établi que l'ensemencement du LCR chez le rat nouveau-né infecté avec *Haemophilus influenzae* nécessitait une bactériémie élevée et prolongée (Smith, 1987). Ces agents pathogènes doivent aussi posséder des facteurs plus spécifiques leur permettant de franchir la barrière hémato-méningée. Ils doivent être capables d'adhérer aux cellules et de les traverser, soit par rupture des jonctions intercellulaires constituant la barrière hémato-méningée, soit par un mécanisme de transcytose vraie. Les facteurs d'adhésion des bactéries aux cellules endothéliales (Nassif et coll., 1994) et le lipopolysaccharide, qui augmente la perméabilité des monocouches de cellules endothéliales (Tunkel et coll., 1991; Patrick et coll., 1992), sont des éléments importants impliqués dans le franchissement de la barrière hémato-méningée.

Tableau 1.1: Facteurs nécessaires au pouvoir invasif d'une bactérie à multiplication extracellulaire.

Facteurs permettant la colonisation au niveau du rhinopharynx

- Adhésines (pin, protéines de membrane externe)
- IgA protéase
- Récepteur pour la lactoferrine

Facteurs permettant l'établissement d'une bactériémie importante

- Capsule
 - Lipo-oligosaccharide (éventuellement après sialylation)
 - systèmes de captation du fer (récepteurs pour la transferrine et l'hémoglobine, sidérophores)
 - cytotoxines de type RTX (Repeat in *toxine*) dont le chef de file est l'hémolysine d'*Escherichia coli*
-

Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien

Une fois entrée dans le LCR, la bactérie rencontre peu d'obstacles à son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricide sérique font défaut dans le LCR. Le complément y est quasiment absent, même en cas de réaction inflammatoire méningée importante, ceci étant partiellement le fait de sa dégradation in situ par des protéases leucocytaires. La concentration en immunoglobulines y est très basse, par comparaison au sang. Ce déficit local en anticorps et en complément contribue au faible pouvoir bactéricide du LCR.

La production de cytokines in situ est l'événement essentiel qui suit la pénétration des bactéries dans le LCR et qui conditionne l'ensemble de la cascade physiopathologique. Le déclenchement de la réaction inflammatoire est décalé de quelques heures par rapport à l'injection des bactéries, ce qui suggère d'emblée l'intervention d'un ou plusieurs intermédiaires. Des dosages effectués dans le LCR d'animaux injectés par voie intracisternale avec du lipopolysaccharide (LPS) ont montré, une à trois heures après l'injection, une production de facteur de nécrose tumorale α (TNF α), d'interleukine 1 (IL-1) et d'interleukine 6 (IL-6) (Mustafa et coll., 1989a; Mustafa et coll., 1989b; Ramilo et coll., 1990; Saukkonen et coll., 1990; Quagliariello et coll., 1991).

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

L'ensemble de ces constatations expérimentales supporte l'hypothèse que la production de ces cytokines dans le LCR est nécessaire au déclenchement de la méningite. Cette production a lieu in situ, indépendamment de toute production systémique. En effet, ces médiateurs ne peuvent pas franchir la barrière hémato-méningée et les deux compartiments, sang et LCR, sont complètement indépendants au regard de la production de cytokines. Cette production ne peut venir que de cellules ayant une activité macrophagique au sein des méninges elles-mêmes. L'injection intracisternale de LPS ou de certains composants de la paroi de bactéries Gram positif (peptidoglycane et acide teichoïque) a les mêmes conséquences que l'administration de bactéries vivantes. Ceci évoque le rôle de la lyse bactérienne dans le déclenchement du processus. *Neisseria meningitidis*, comme *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*, sont des bactéries dotées de puissants systèmes autolytiques mis en jeu dès que la croissance bactérienne s'arrête. Une hypothèse séduisante serait de considérer que la pauvreté en nutriments du LCR activerait ces systèmes et serait indirectement responsable de la lyse bactérienne, qui libérerait ainsi les composants bactériens nécessaires au déclenchement de l'exsudat inflammatoire.

L'afflux de polynucléaires dans le LCR est la première conséquence de la libération de cytokines. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. Les mécanismes en cause dans ces interactions ont pu être étudiés sur des cultures de cellules endothéliales. Les polynucléaires sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de traverser leur surface s'il y a stimulation par le TNF α , l'IL-1 ou même le LPS. Des molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, des intégrines 10 et des sélectines sont impliquées dans ce processus (Springer, 1994).

Les sélectines présentent une région N-terminale possédant des homologies avec les lectines dépendantes du calcium. Trois sélectines différentes ont été individualisées (Lasky, 1992). La L-sélectine (ou LAM1) est localisée à la surface de tous les leucocytes circulants, excepté sur une sous-population de lymphocytes T mémoire. Deux autres sélectines sont présentes à la surface des cellules endothéliales, la P-sélectine (ou GMP-140 ou CD 62) et la E-sélectine (ELAM 1). La P-sélectine est stockée préformée dans les cellules endothéliales et les plaquettes. En réponse à des médiateurs de l'inflammation aiguë, telles l'histamine et la thrombine, la P-sélectine est mobilisée en quelques minutes à la surface de l'endothélium, tandis que la synthèse d'E-sélectine est induite à la surface de l'endothélium SOUS l'influence du $\text{TNF}\alpha$, de l'IL-1 et du LPS. Ces sélectines ont pour ligands des sucres sialylés situés sur les leucocytes. Il existe également un ligand de la L-sélectine sur les cellules endothéliales. 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.

Les intégrines sont des molécules dimériques composées de deux chaînes polypeptidiques α et β (Springer, 1990). Les intégrines comportant une chaîne β_2 , correspondant à l'antigène CD18, sont localisées sur les polynucléaires et jouent un rôle capital dans les interactions entre polynucléaires et cellules endothéliales. Ces intégrines sont les antigènes Mac1 (ou CR3 OU CD11 β /CD18) et LFA1 (ou CD11 α /CD18) et ont pour ligand, sur les cellules endothéliales, ICAM1 et ICAM1 et 2, respectivement. L'adhésion de ces intégrines sur leur ligand requiert une activation préalable secondaire à une exposition à certains facteurs chimiotactiques. Dans ce cas, l'un des principaux facteurs chimiotactiques est l'interleukine 8 (IL-8), produite par les cellules endothéliales sous l'influence de l'IL-1. Cette activation des polynucléaires par l'IL-8 a également pour conséquence de détacher la L-sélectine des polynucléaires. L'augmentation de l'adhésivité des intégrines LFA1 et Mac1 vient ensuite interrompre le roulement des polynucléaires et renforcer leur adhésion à l'endothélium.

Certaines molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, ICAM1, ICAM2 et PECAM- 1, participent à l'afflux des polynucléaires dans le LCR, en jouant un rôle important dans l'extravasation des polynucléaires vers les tissus infectés. ICAM2 est exprimé de façon constitutive alors que ICAM1 est induit en 5 à 24 heures sur la surface d'endothélium activé par le $\text{TNF}\alpha$ et/ou l'IL-1 et/ou le LPS. PECAM-1 est située sur les cellules endothéliales au niveau de jonctions intercellulaires où 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 (DeLisser et coll., 1994).

L'ensemble de ces données une modélisation en trois étapes des mécanismes aboutissant à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés (Springer, 1994, figure 1.1). Ces mécanismes sont identiques lors de tout événement d'inflammation aiguë, quel que soit son siège. Dans le cas des méningites, la production de cytokines au sein du LCR oriente la diapédèse leucocytaire vers ce compartiment. La première étape est dépendante des seules sélectines qui interagissent avec leurs ligands respectifs. Ce processus s'accompagne d'un roulement des polynucléaires sur l'endothélium. Une activation de l'endothélium est un préalable indispensable à l'expression des molécules d'adhésion. La deuxième étape a pour but de stimuler les polynucléaires, grâce à l'augmentation du nombre de molécules d'intégrines de type $\beta 2$ à leur surface et au démarquage de leur site de fixation, qui entraînent une augmentation de l'adhésivité des intégrines. Une autre conséquence de cette activation des polynucléaires est le “ décrochage ” de la L-sélectine de la surface des leucocytes. L'ensemble de ces événements est sous la dépendance de facteurs chimiotactiques, essentiellement de l'IL-8 produite par l'endothélium activé. La troisième phase résulte de l'interaction intégrines-ICAM1, qui aboutit à l'arrêt du roulement des polynucléaires et à leur étroite interaction avec l'endothélium, permettant la diapédèse leucocytaire. A ce niveau, PECAM-1 a un rôle important puisque, in vitro, des anticorps neutralisants anti-PECAM-1 inhibent la migration leucocytaire sans empêcher l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales (DeLisser et coll., 1994).

Ce modèle a été validé par de nombreuses données expérimentales. Dans le modèle de méningite expérimentale chez le lapin, l'administration de peptides connus pour inhiber l'interaction polynucléaires-sélectines et donc inhiber le roulement des cellules inflammatoires sur l'endothélium est responsable d'une très nette diminution de la pléiocytose méningée (Rozdzinski et coll., 1993). Des résultats similaires ont été rapportés avec la fucoïdine, un inhibiteur du roulement (Granert et coll., 1994). L'importance de l'interaction intégrine ICAM1 a été démontrée grâce à l'emploi d'anticorps monoclonaux dirigés contre le CD18, dans un modèle de méningite expérimentale à pneumocoque chez le lapin. Il convient néanmoins de rester prudent sur l'éventuelle administration de tels composés à l'homme. En effet, des résultats contradictoires à ceux rapportés ci-dessus sur la mortalité, l'intensité de la bactériémie et la fréquence d'ensemencement du LCR ont été obtenus avec une lignée de souris possédant une mutation dans le gène ICAM-1 (Tan et coll., 1995).

Altération de la barrière hémato-encéphalique

La deuxième grande conséquence de la production de cytokines est une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Quagliarello et coll., 1986). Ce phénomène intervient dans les heures qui suivent l'inoculation intracisternale de bactéries à des rats. Cette modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été rapportée initialement à la production locale d'IL-1 (Quagliarello et coll., 1991). Le $\text{TNF}\alpha$ seul n'a

que peu d'action. Mais agit en revanche de façon synergique avec l'IL-1. Les lésions responsables de l'altération de cette barrière siègent au niveau des

capillaires cérébraux eux-mêmes et correspondent en fait à un relâchement des jonctions serrées. Une étude ultrastructurale de capillaires isolés du cerveau de rats chez lesquels une méningite a été induite a comparé 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). Ce fait suggère que le passage des leucocytes à travers la barrière entraîne des lésions des cellules endothéliales qui sont responsables de l'altération de la barrière hémato-encéphalique.

Evénements tardifs

L'ensemble des événements survenant au cours d'une méningite bactérienne résulte d'une part de l'afflux des polynucléaires, et d'autre part de l'altération de la barrière hémato-encéphalique (Tunkel et Scheld, 1993). Ainsi, l'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des méningites bactériennes est mixte: vasogénique, dû à l'augmentation de perméabilité de la barrière, et interstitiel, dû à une diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes. Cette diminution de la résorption du LCR a été étudiée lors de méningites expérimentales à pneumocoque chez le lapin: elle persiste même après stérilisation du LCR. La conséquence de cet œdème cérébral est une hypertension intracrânienne qui rend compte d'une bonne partie de la symptomatologie des méningites. De même, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations des vaisseaux méningés. Cette vascularite s'accompagne de thromboses qui, avec l'hypertension intracrânienne, participent à l'anoxie cérébrale et à de profondes altérations du débit sanguin cérébral. La figure 1.2 résume les principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.

La possibilité de développer de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement des méningites aiguës bactériennes justifie la poursuite d'études visant à mieux comprendre les bases physiopathologiques du déclenchement de l'inflammation méningée. De surcroît, une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la spécificité de ces bactéries pour les méninges permettra sans doute de mieux aborder les problèmes du franchissement de la barrière hémato-méningée, voire de développer de nouveaux composés ayant un fort tropisme pour ce compartiment.

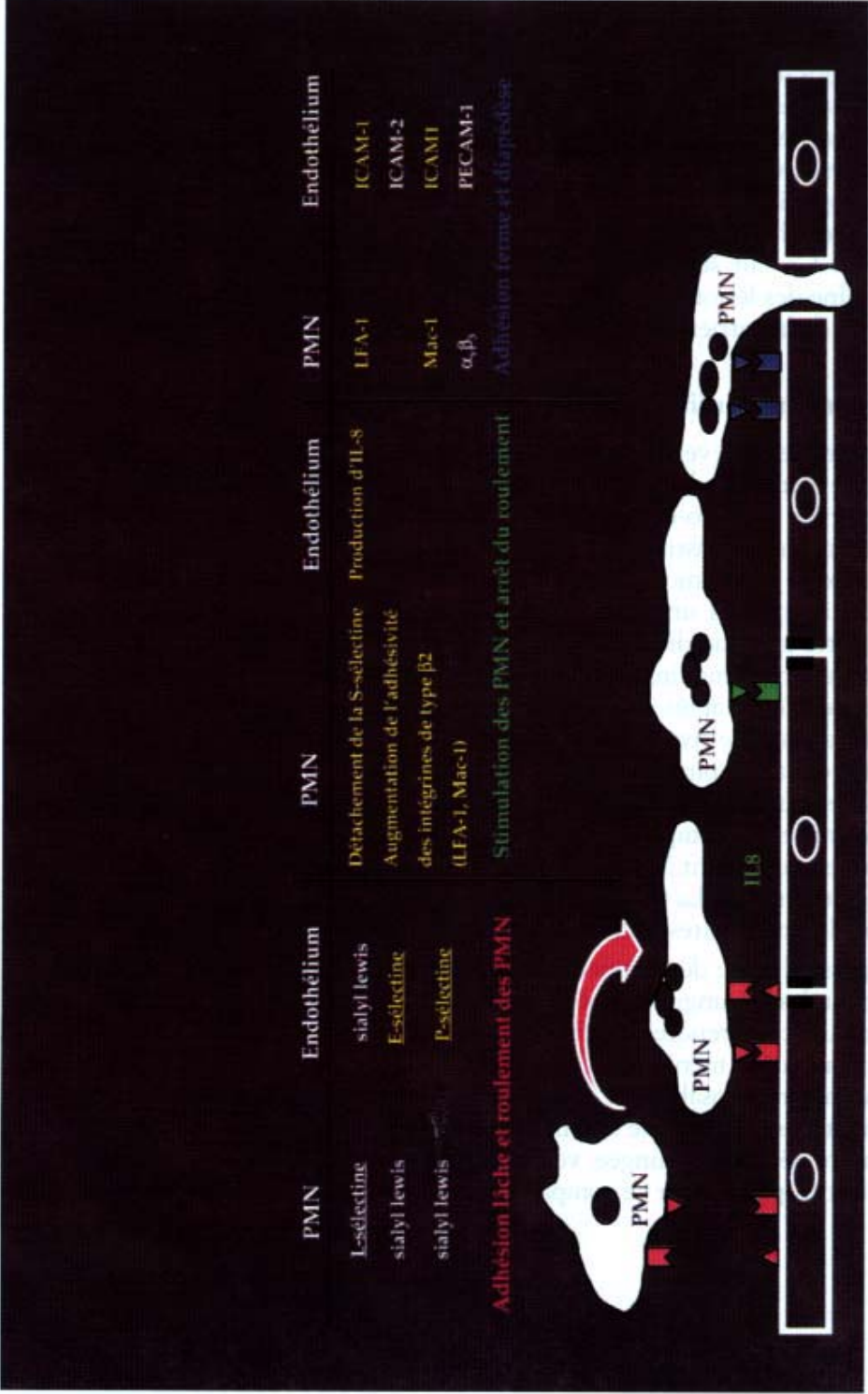


Figure 1-1 – Mécanismes aboutissant à l’extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés.

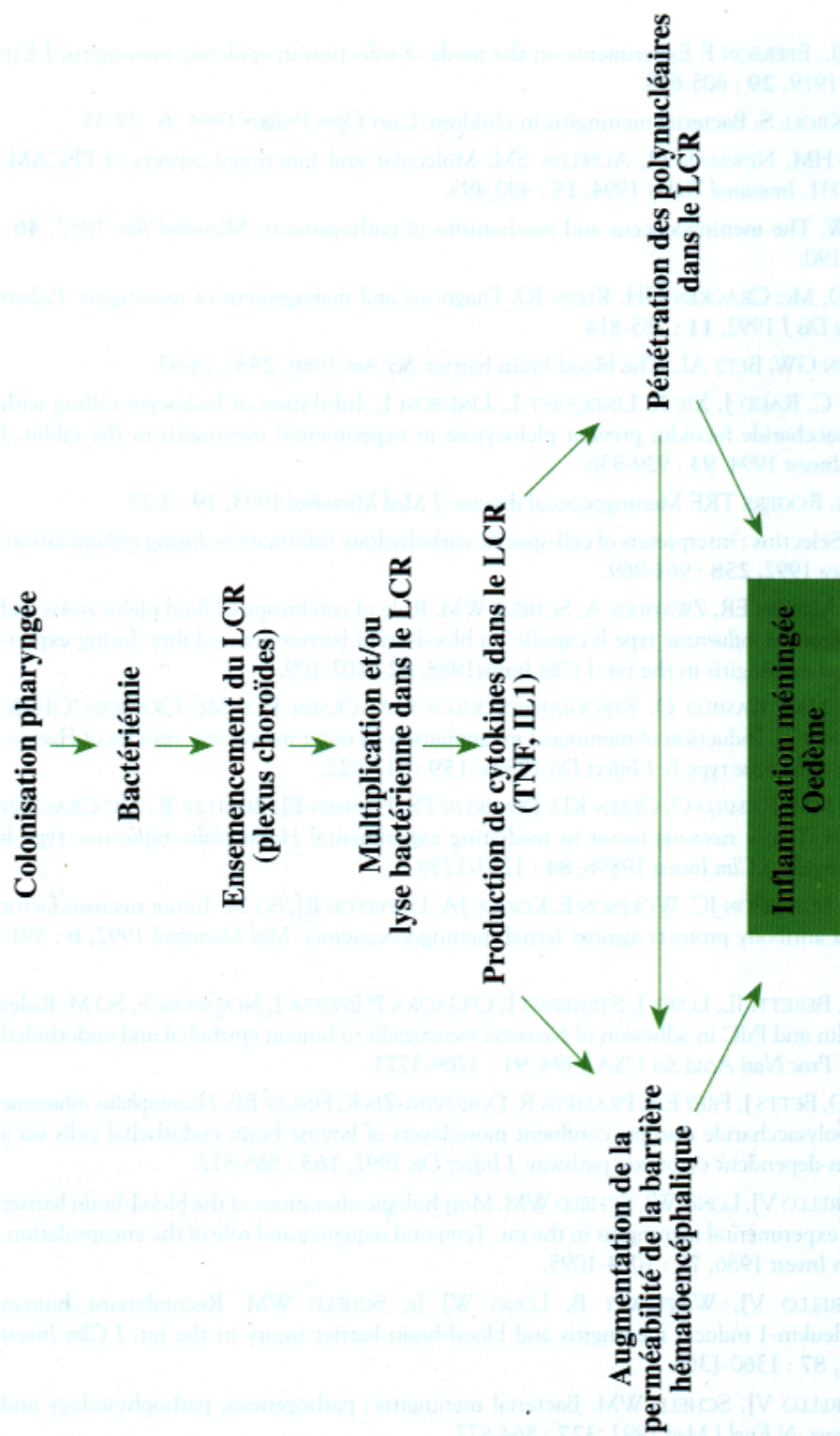


Figure 1-2 – Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.

BIBLIOGRAPHIE

- AMOSS HL, EBERSON F. Experiments on the mode infection in epidemic meningitis. *J Exp Med* 1919, **29**: 605-618.
- BOOY R., KROLL S. Bacterial meningitis in childrell. *Curr Opin Pediatr* 1994, **6**: 29- 35
- DELISSEIZ HM, NEWMAN PJ, ALBELDA SM. Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31 *Immunol Today* 1994, **15** :490-495.
- DEVOE IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 1982, **46**: 162,190.
- FEIGIN RD, MC CRACKEN GH, KLEIN JO. Diagnosiss and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992, **11**: 785-814
- GOLDSTEIN GW, BETZ AL. The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986, **255** : 74-83.
- GRANERT C, RAUD J. XIE X, LINDQUIST L, LINDBOM L. Inhibition of leukocyte rolling with polysaccharide fucoidin prevent pleiocytose in experimental meningitis in the rabbit. *J Clin Invest* 1994, **93** : 929-936
- HART CA, ROGERS TRF. Meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1993, **39**: :3-25
- LASKY L Selectins: interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation.. *Science* 1992, **258**: 964-969.
- LESSE AJ, MOXON ER, ZWAHLEN A, SCHELD WM Role of cerebrospinal fluid pleiocytosis and Haemophilus influenzae type b capsule on blood-brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat *J Clin Invest* 1988, **82** 102-109.
- MUSTAFA MM, RAMILO O, SYROGIANNOPOULOS GA, OLSEN KD, Mc CRACKEN GH jr, HANSEN EJ Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis* 1989a, **159** 917-922
- MUSTAFA MM, RAMILO O, OLSEN KD, FRANKLIN PS, HANSEN EJ, BEUTLER B., MC CRACKEN GH Jr. Tumor necrosis factor in mediating experimental Haemophilus influenzae type b meningitis. *J Clin Invest* 1989b, **84** 1253-1259.
- NASSIF X, MATHISON JC, WOLFSON E KOZIOL JA. ULEVITCH RJ SO M Tumor necrosis factor alpha antibody protects against lethal meningonoccaemia. *Mol Microbiol* 1992, **6**: 591-597.
- NASSIF X, BERETTI JL, LOWY J. STENBERG P ., O'GAORA P PFEIFER J. NORMARK S SO M les of pilin and PilC in adhesion of Neisseria meningitidis to human epithelial and endothelial cells *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 3769-3773.
- PATRICK D, BETTS J. FREY EA, PRAMEYA R. DOROVINI-ZIS K. FINLAY BB;. Haemophilus infuenzae lipopolysaccharide disrupts confluent monolayers of bovine brain endothelial cells via a serum-dependent cytotoxic pathway. *J Infect Dis* 1992, **165**: 865-872.
- QUAGLIARELLO VJ, LONG WJ, SCHELD WM Mophologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of the encapsulation. *J Clin. Invest* 1986 **77** : 1084-1095
- QUAGLIARELLO VJ WISPELWEY B LONG WJ SCHELD WM Recombinant human interleukin-1 induces mengitis and blood-brain barrier injury in the rat *J.Clin Invest* 1991,**87** : 1360-1366
- QUAGLIARELLO VJ, SCHELD WM bacterial meningitis : pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl Med* 1992, **327** : 864-872
- RAMILO O, SAEZ-LLORENS X, MERTOSOLA J. JAFARI H. HANSEN KD, HANSEN EJ et coll. Tumor necrosis factor α /cachectin and interleukin 1 β initiate meningeal inflammation. *J Exp Med* 1990 : 497-507
- ROZDZINSKI E. JONES T, BURNETTE WN, BURROUGHS M, TUOMANEN E. Antiinflammatory effects in experimental meningitis of prokaryotic peptides that mimic selectins. *J Infect Dis* 1993, **168** / 1422-1428.

- SAUKKONEN K, SANDE S, GIOFFE C, WOLPES S, SHERRY B, CERAMI A, TUOMANEN E. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental Gram-positive meningitis *J Exp Med* 1990, **171** : 439-448
- SCHLOSSHAUER B, HERZOG KH. The blood-brain barrier : morphology molecules and neurothelin. *Bioessay* 1993, **5** 341-346
- SMITH AL Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987, **6**: 783-786.
- SPRINGER TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990, **346** : 425-433
- SPRINGER TA Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration : the multistep paradigm *Cell* 1994, **76** : 301-314 .
- TAN TQ, SMITH CW, HAWKINS EP, MASON EO Jr, KAPLAN SL Hematogenous bacterial meningitis in an intercellular adhesion molecule-1 deficient infant mouse model. *J Infect Dis* 1995, **171** : 342-349
- TUNKEL A, ROSSER SW, HANSEN EJ, SCHELD WM Blood-brain barrier alterations in bacterial meningitis : development of in vivo model and observations of the effects of lipopolysaccharide. *In Vitro Cell Biol* 1991, **27** 113-120
- TUNKEL AR, SCHELD WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis *Clin Microbiol Rev* 1993, **6** : 118-136
- VIRJI M, MAKEPEACE K, FERGUSON DJP Meningococcal Opa and Opc proteins : their role in colonization and invasion of human epithelial cells. *Mol Microbiol* 1993, **10** : 499-510

2

Germes et méthodes diagnostiques

Les germes responsables d'infection primitive des méninges varient en fonction de l'âge:

- chez le nouveau-né et jusqu'à trois mois, les principales bactéries redoutées sont *Streptococcus agalactiae* (ou streptocoques du groupe *Escherichia coli* (surtout du groupe K1) et *Listeria monocytogenes*;
- chez le nourrisson et le jeune enfant jusqu'à 5-6 ans, les trois principaux germes en cause sont *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* (méningocoque) et *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque);
- après 6 ans, les deux germes les plus fréquemment rencontrés sont *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Des infections méningées à *Haemophilus influenzae* peuvent toutefois se rencontrer chez la personne âgée.

Enfin, deux germes peuvent être retrouvés à tous les âges de la vie: *Listeria monocytogenes*, surtout sur un terrain immunodéprimé OU chez la femme enceinte, et *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose. Ces deux germes sont en fait plus volontiers responsables de méningo-encéphalites que de méningites pures.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae, bacille à Gram négatif polymorphe exigeant comme facteurs de croissance l'hémine et le nicotinamide adénine dinucléotide appartient à la flore commensale des voies respiratoires de l'enfant et de l'adulte (Dabernat et Sanson-Le Pors, 1990). La colonisation débute très tôt après la naissance et plus de 80 %, des enfants deviennent ainsi porteurs du germe à l'âge de 3 ans.

Pouvoir pathogène

Haemophilus influenzae est responsable d'infections principalement chez l'enfant âgé de 3 mois à 3 ans. Les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae* provoquent des infections de la sphère ORL et broncho-pulmonaires. Les souches capsulées d'*Haemophilus influenzae* sont classées en six sérotypes a, b, c, d, e, f (Pittman, 1931). La spécificité de type dépend de la composition en polysaccharides de la capsule. Différents sucres ont ainsi été individualisés: glucose, ribose, ribitol, galactose, acide mannuronique. Seul le polysaccharide de type b, constitué de polyribosylribitol phosphate (PRP), a une structure composée de 2 riboses. La grande majorité des pathologies invasives chez l'enfant (méningites, épiglottites, arthrites, septicémies) est due aux souches capsulées de type b, en raison du rôle majeur du PRP comme facteur de virulence. Cette plus grande virulence du type b est attribuée à sa plus forte résistance à l'activité bactéricide du complément, permettant une survie prolongée et une multiplication des germes dans le sang (Rubin et Moxon, 1984).

Diagnostic bactériologique

Certains caractères métaboliques permettent de distinguer 6 biotypes chez *Haemophilus influenzae* (Killian et coll., 1972). Le biotype I est plus fréquemment retrouvé dans les méningites et le biotype II dans les infections broncho-pulmonaires et les otites (Bingen et coll., 1982). Comme tous les bacilles à Gram négatif, *Haemophilus influenzae* possède une membrane externe constituée de protéines, de lipides, de phospholipides et de lipo-oligosaccharides (LOS) (Murphy et Apicella, 1987). Les LOS sont constitués de lipide A, de 2 céto-3 désoxyoctonate (KDO) et d'oligosaccharides. Ces oligosaccharides de faible poids moléculaire (1 800 daltons), sont constitués de monosaccharides (glucose, galactose, glucosamine, heptose), d'éthanolamine et de phosphate (Dabernat et Sanson-Le-Pors, 1990). Les profils électrophorétiques des LOS permettent de définir des sous-types utilisables dans les études épidémiologiques (Murphy et Apicella, 1987).

L'analyse électrophorétique des protéines de membrane externe (OMP) permet de distinguer 20 protéines avec 4 à 6 protéines principales de poids moléculaire compris entre 16 000 et 50 000 daltons. Ces protéines sont les constituants antigéniques majeurs des antigènes de surface. Il existe une très grande hétérogénéité des protéines de membrane externe des souches d'*Haemophilus influenzae* non typables par rapport aux *Haemophilus influenzae* de sérotype b. Cela suggère une plus grande diversité génétique des souches non typables par rapport aux souches de type b qui appartiennent à un nombre limité de clones. L'association fréquente entre sérotype b et biotype I semble être une conséquence de la diversité génétique limitée (clonalité) des *Haemophilus influenzae* de type b (Murphy et Apicella, 1987). L'analyse des profils protéiques de 20 membrane externe qui correspondent aux sous-types est plus précise que l'étude biotypes.

Ainsi, à un même biotype, il correspond plusieurs sous-types, et à un même sous-type, il correspond un seul biotype (Spinola et coll., 1986). A l'intérieur du sérotype b. certains sous-types seraient plus virulents que d'autres. Ainsi, les souches *d'Haemophilus influenzae* type b sous-type 1-C ont été plus fréquemment retrouvées dans les méningites du nourrisson (Takala et coll., 1987).

La présence de pili ou fimbriae confère aux *Haemophilus influenzae* de sérotype b la propriété d'adhérer à la muqueuse nasopharyngée, étape précédant l'invasion sanguine et méningée. Les souches isolées du sang et du LCR sont le plus souvent non Siliques. La Filiation *d'Haemophilus influenzae* de sérotype b permet d'individualiser 5 types différents.

Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis est un diplocoque à Gram négatif appartenant au genre *Neisseria*, toujours inclus dans la famille des *Neisseriaceae*. Cependant, celle-ci a fait l'objet de profonds remaniements, surtout depuis 1991. Le genre *Neisseria* comprend deux espèces pathogènes majeures (Bactéries Pathogènes Spécifiques, BPS) responsables de maladies spécifiques, exclusivement chez l'homme: *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Neisseria meningitidis* (méningocoque). Les gonococcies sont en très nette diminution en France et dans l'Europe de l'Ouest en général. Les méningococcies demeurent des maladies graves, occasionnant une létalité importante dans tous les pays, surtout dans ceux à infrastructure sanitaire faible.

Les marqueurs du méningocoque (figure 2.1) sont essentiellement représentés par les structures immunochimiquement définies comme les pili, les polysides capsulaires (sérogroupes), les protéines de membrane externe (PME) (sérotypes, sous-types), les immunospécificités des lipo-oligosaccharides (immunotypes) et les isoenzymes de la membrane interne (électrotypes) (ET). Les marqueurs les plus utilisés sont les sérogroupes, les sérotypes et les sous-types, qui depuis 1985 sont associés dans une formule antigénique (Frasch et coll., 1985).

En France et dans une grande partie de l'Europe, deux formules antigéniques, C :2a :P1.2,5 (complexe ET-37) et B :15 :P1.7,16 (complexe ET-5), se sont révélées épidémiogènes, invasives et lices à la gravité des cas. Depuis 1987 en Afrique, la deuxième pandémie mondiale de méningocoque de séro groupe A est due à des souches A :4 :P1.9/clone III. Ces clones sont définis par la migration électrophorétique des isoenzymes de membrane interne (en association ou non avec certaines PME).

Pouvoir pathogène

La grande majorité des espèces du genre *Neisseria* ont l'homme pour unique habitat. Les bactéries du groupe du gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria polysaccharea*)

sont parasites obligatoires des muqueuses. Le méningocoque, dont l'habitat est le rhinopharynx, présente un mode de transmission interhumain par la salive, le baiser et les gouttelettes de Pflügge. Les deux formes cliniques principales de méningococcie sont la méningite cérébrospinale, qui survient habituellement dans la première enfance et chez l'adulte jeune, et les méningocaccémies aiguës.

La méningite cérébrospinale associe un syndrome infectieux à un syndrome méningé. Un herpès naso-labial et un purpura concomitant sont très évocateurs. L'examen du liquide céphalorachidien (LCR), trouble ou purulent, suffit pour poser le diagnostic. La recherche des antigènes solubles dans le sang, le LCR ou les urines conforte ce diagnostic et permet de déterminer le séro groupe. Cette recherche, spécifique mais manquant de sensibilité, demeure cependant très utile en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique antérieur à la ponction lombaire. Le prélèvement sera toujours mis en culture, méthode indispensable pour la recherche de la sensibilité aux antibiotiques. Aux âges extrêmes de la vie, la méningite cérébrospinale présente des tableaux souvent atypiques. Les complications les plus fréquentes sont les paralysies périphériques, en particulier la surdité.

Les méningococcémies aiguës se traduisent le plus souvent par un syndrome septicémique d'apparition brutale associé à un purpura cutané vasculaire extensif, avec une défaillance circulatoire qui engage souvent le pronostic vital. Ce syndrome s'accompagne le plus souvent de fièvre et un coma peut apparaître rapidement. Le syndrome méningé passe au second plan. Dans ce cas, les hémocultures permettent plus souvent que le LCR d'isoler l'agent étiologique.

D'autres manifestations plus inhabituelles de l'infection méningocaccémique peuvent être observées:

- des manifestations articulaires, qui peuvent être de deux types très différents, arthrites septiques précoces ou arthrites post-méningococciques.
- des péricardites, qui peuvent présenter un aspect semblable à chacun des deux types d'arthrites précédemment décrits.
- des péritonites, qui peuvent être primitives, et constituer ainsi la première manifestation de l'infection méningococcique, ou secondaires, par surinfection d'une ascite déjà constituée.
- des bronchopneumopathies aiguës, qui peuvent survenir en l'absence de toute autre manifestation méningococcique. Elles atteindraient plus fréquemment les sujets alcool-tabagiques.

Diagnostic bactériologique

La plupart des techniques de diagnostic bactériologique de *Neisseria meningitidis* sont communes à celles des *Neisseriae* en général. L'identification des espèces du genre *Neisseria* demande de suivre attentivement un certain nombre d'impératifs techniques, ceci en raison de leurs caractéristiques de croissance.

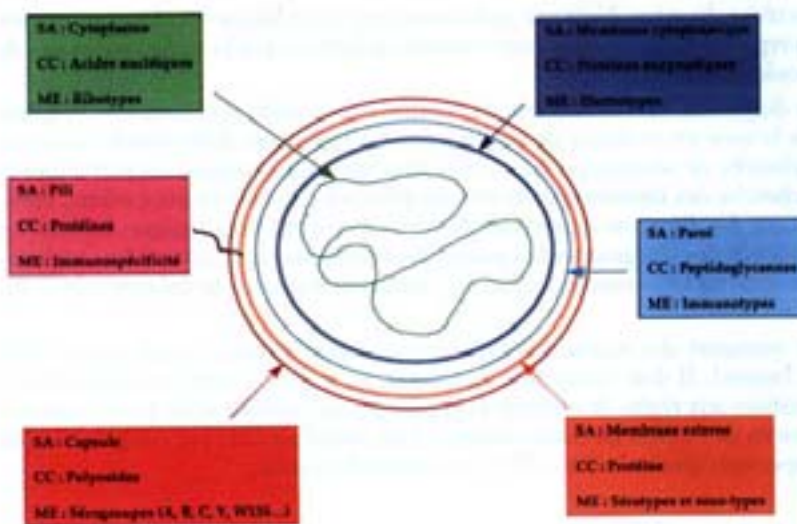


Figure 2-1 - Représentation schématique des structures antigéniques de *Neisseria meningitidis*. Localisation des marqueurs épidémiologiques (d'après Guibourdenche et Riou, 1994). SA: structure anatomique; CC: constitution chimique; ME: marqueurs épidémiologiques.

Neisseria meningitidis peut être isolée d'un site anatomique normalement stérile (LCR ou sang), mais aussi d'un site présentant une microflore. Par exemple, tout l'arbre respiratoire haut ou bas peut être le lieu d'isolement de *Neisseria meningitidis* (rhinopharynx ou expectoration). Enfin, le méningocoque peut assez fréquemment être isolé au niveau de la sphère génitale. D'emblée, le mode de prélèvement (distal protégé dans un site présentant une microflore abondante) et le choix des milieux d'isolement (qui peuvent être non sélectifs en cas de mise en culture du LCR) sont importants.

Le méningocoque présente peu de caractères phénotypiques utiles à l'identification, aussi faut-il utiliser un ensemble de caractères morphologiques (colonies et bactéries), culturels et biochimiques.

Neisseria meningitidis est de croissance relativement difficile, mais cependant beaucoup plus aisée que *Neisseria gonorrhoeae*. Elle croît en 18 à 24 heures, plus facilement sur des milieux enrichis et sous une atmosphère aérobie, supplémentée de 8 à 10 % de CO₂ (ces deux conditions ne sont toutefois pas indispensables à la croissance). La température de croissance est le plus souvent de 36 à 37°C, le méningocoque ne poussant pas à 22°C. Les cultures se présentent sous forme de colonies grisâtres à bords réguliers. Ces colonies sont fines (1 à 2 mm), nettement plus grandes que celles des gonocoques, et continuent

à croître après 1 à 2 jours. *Neisseria meningitidis*, comme toutes les bactéries du genre *Neisseria*, présentent une cytochrome-oxydase qui permet un repérage facile des colonies “ oxydase >> par la technique in situ de Gordon et MacLeod.

Le diagnostic bactériologique de *Neisseria meningitidis* sera toujours complété par la mise en évidence de ses caractères antigéniques différentiels, avec une recherche de sérotype. Les autres structures antigéniques, en particulier la recherche des immunospécificités des protéines de membrane externe, constituent des éléments importants de surveillance épidémiologique. La mise en évidence des sérotypes fait partie des techniques qui doivent être réalisées par tous les laboratoires, quand les immunosérums correspondants sont commercialisés.

Le transport des souches constitue une conservation à court terme (18 à 72 heures). Il doit toujours se faire avec un milieu adapté aux *Neisseriae* et satisfaire aux règles de sécurité d'expédition des produits selon les recommandations de l'OMS. La conservation à long terme est faite par congélation (en suspension glycérolée) à - 70°C ou par lyophilisation.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae a été identifié en 1881 par Pasteur dans la salive d'un malade atteint de rage. *Streptococcus pneumoniae*, parasite obligatoire, colonise les muqueuses de l'homme et celles de quelques mammifères. Sa niche écologique est le rhino-pharynx de l'homme avec lequel il va, dès les premiers jours de la vie, entretenir une relation commensale. Avant l'âge de deux ans, tout individu a été en contact avec le pneumocoque, mais la relation hôte-bactérie pourra évoluer vers un déséquilibre entraînant la maladie, le germe se disséminant par voie descendante à d'autres territoires de l'arbre respiratoire ou traversant la muqueuse du rhino-pharynx pour gagner la circulation via les lymphatiques cervicaux. Cette situation pathologique dépend de la diminution des défenses locales et humores de l'hôte et de la virulence du-germe qui est essentiellement due à sa capsule polysaccharidique. Ces données expliquent la localisation prédominante des infections pneumococciques dans l'arbre respiratoire.

Pouvoir pathogène

Streptococcus pneumoniae est avant tout responsable d'infections des voies respiratoires supérieures, otites moyenne aiguës de l'enfant le plus souvent, mais aussi de sinusites et de mastoïdites. L'atteinte du parenchyme pulmonaire réalise la classique pneumonie franche lobaire aiguë. *Streptococcus pneumoniae* est un des principaux germes responsables des poussées de surinfections des broncho-pneumopathies chroniques. Il est également responsable de bactériémies (20 à 30 % des pneumonies s'accompagnent d'une bactériémie). La voie hématogène représente le moyen habituel de disséminations vers les foyers métastatiques: méningite purulente, endocardite, arthrite, péricardite. Le

terrain (drépanocytose, splénectomie, agamma-globulinémie, hémopathie, chimiothérapie) favorise cette dissémination qui, dans les formes les plus graves, peut aboutir à une évolution fulminante.

Diagnostic bactériologique

L'identification débute par l'observation des caractères classiques obtenus par l'examen direct, la coloration de Gram, les cultures en bouillon et sur gélose. *Streptococcus pneumoniae* se présente sous l'aspect d'un diplocoque à Gram positif lancéolé, disposé en chaînettes relativement courtes; la culture trouble uniformément le bouillon et donne sur la gélose des colonies α -hémolytiques. L'aspect de celles-ci varie en fonction des conditions d'incubation (CO_2 , $\text{CO}_2 + \text{H}_2$, aérobiose) et de la qualité des géloses. Dans la grande majorité des cas, les colonies sont d'aspect S (smooth) ou pour quelques types (3 et 37) M (*mucoïd*), et plus rarement des colonies R (*rough*) de souches non capsulées. A ce stade, le diagnostic se limitera à différencier *Streptococcus pneumoniae* des autres streptocoques

α -hémolytiques, par la recherche de sa sensibilité à l'optochine, le test de lyse par les sels biliaires et la caractérisation de son polysaccharide capsulaire (Lund et Henrichsen, 1978; Mounier et Denis, 1987) .

La structure de *Streptococcus pneumoniae* est représentée sur la figure 2.2. Les pneumocoques présentent une épaisse capsule composée de polysaccharides complexés avec des acides aminés et de la choline associés au polymère. Les polysides capsulaires forment une couche hydrophile relativement perméable qui confère une résistance à l'opsonisation et à la phagocytose et constituent ainsi un facteur essentiel de virulence des pneumocoques.

La caractérisation immunologique de la constitution antigénique du polysaccharide capsulaire de *Streptococcus pneumoniae* et la capacité du système immunitaire du lapin à reconnaître après inoculation ces différents antigènes par la synthèse d'anticorps spécifiques constitue la base de la sérotypie. La nomenclature de Kauffman-Lund, universellement utilisée actuellement, recense 84 sérotypes, parmi lesquels 58 sont répartis en 20 sérogroupes car ils possèdent des antigènes communs (Tableau 2.I). Cette liste s'est récemment allongée avec la reconnaissance de six nouveaux sérotypes (Henrichsen, 1995) . L'agglutination de particules de latex, réalisée avec les réactifs latex du commerce fabriqués avec l'omnisérum du Statens Serum Institut qui réagit avec les 84 sérotypes, représente un moyen simple pour l'identification d'une souche de *Streptococcus pneumoniae* en bactériologie clinique.

Lors de la multiplication des pneumocoques au niveau du foyer infectieux, le polysaccharide capsulaire libéré au sein du foyer pourra gagner la circulation pour être éliminé dans les urines. L'examen du pus provenant du foyer, du sérum et des urines pour y rechercher les polysaccharides pneumococciques représente, en cas de réponse positive, un moyen indirect de faire le diagnostic d'une infection pneumococcique. Une telle recherche dans le LCR, le sérum et les urines, par contre-immuno-électrophorèse ou avec des réactifs latex, permet de diagnostiquer une méningite à pneumocoque, même après antibiothérapie. La quantité d'antigène présent et la qualité des réactifs limitent cependant la sensibilité de cette technique.

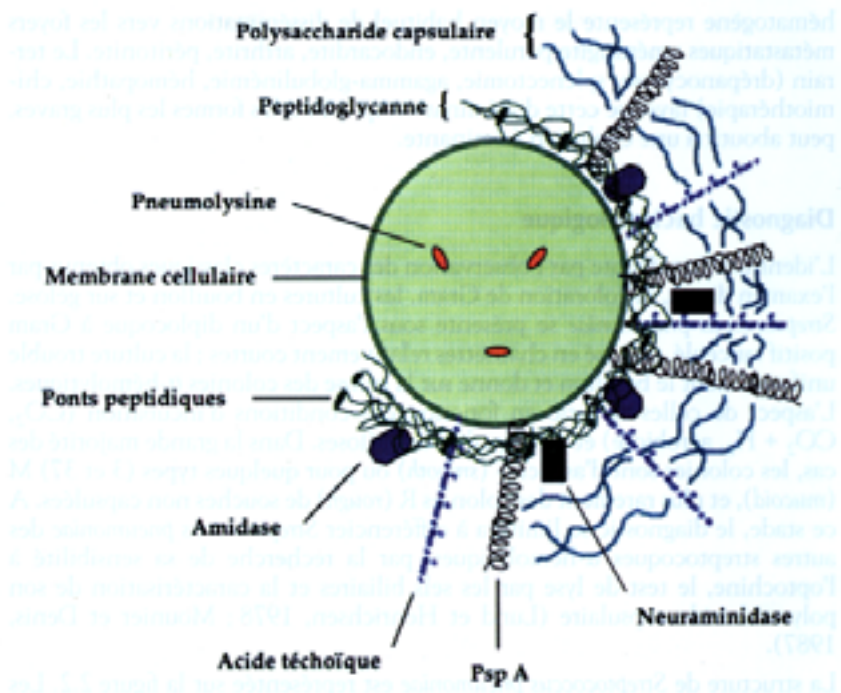
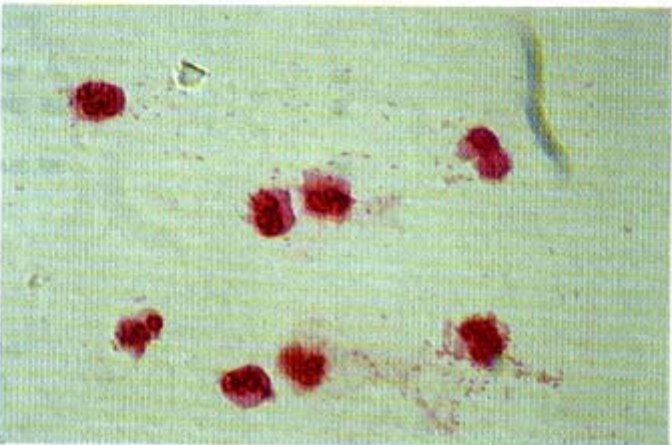
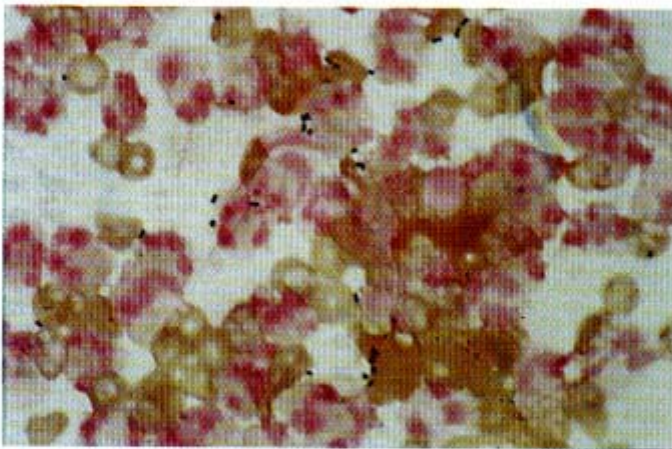
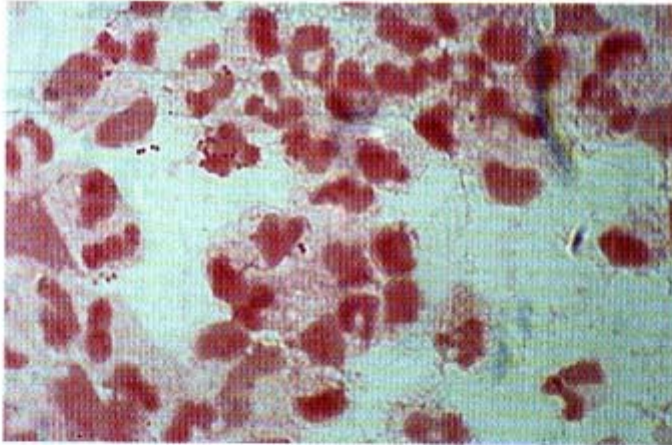


Figure 2-2 - Représentation schématique de la structure et de la localisation des composants de surface d'un pneumocoque encapsulé (d'après Gray, 1996).

PspA = Pneumococcal surface protein A.

La culture de *Streptococcus pneumoniae* peut être identifiée par une sonde d'ADN, grâce à la technique d'hybridation d'acide nucléique, avec une sensibilité et une spécificité de 100 % (Denys et Carcy, 1992).

Le transport des souches est aisé, par isolement sur une gélose au sang non incubée, et leur conservation est réalisée par congélation à -70°C d'une 26 suspension dense en bouillon cœur-cerveille additionné de 15 % de glycérol.



Coloration de Gram de l'examen direct du liquide céphalorachidien de nourrissons atteints de méningite bactérienne. De haut en bas: Méningite à *Neisseria meningitidis*; Méningite à *Streptococcus pneumoniae*; Méningite à *Haemophilus influenzae b*. (Collection Edouard Bingen, Hôpital Robert Debré, Paris).

Tableau 2.1: *Streptococcus pneumoniae*: types et groupes.

Types	Groupes	Types dans les groupes
1		
2		
3		
4		
5		
	6	6A,6B
	7	7F,7A,7B,7C
8		
	9	9A,9L,9N,9V
	10	10F,10A
	11	11T,11A,11B,11C
	12	12F,12A
13		
14		
	15	15F,15A,15B,15C
	16	16F,16A
	17	17F,17A
	18	18F,18A,18B,18C
	19	19F,19A,19B,19C
20		
21		
	22	22F,22A
	23	23F,23A,23B
	24	24F,24A,24B
25		
27		
	28	28F,28A
29		
31		
	32	32F,32A
	33	33F,33A, 33B,33C
34		
	35	35F,35A,35B,35c
36		
37		
38		
39		
40		
	41	41F,41A
42		
43		
44		
45		
46		
	47	47F,47A
48		
26	20	58

(26+58=types) ;(26+20=46 sérums de types ou de groupes disponibles)

Streptococcus agalactiae (streptocoque ,β-hémolytique du groupe B)

Le streptocoque β-hémolytique du groupe B a été isolé initialement par Norcard et Mollereau (1887) dans le lait de vaches atteintes de mammite. La substance C, polysaccharide de paroi qui caractérise le groupe B. puis les trois types spécifiques I, II et III correspondant à des polysaccharides consulaires, ont été identifiés par Lancefield (1933, 1934). En 1935, Lancefield et Hare ont isolé chez des femmes enceintes les premières souches appartenant au groupe B. En 1961, Hood a réalisé la première investigation épidémiologique de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. En France, Fret et Durieux (1965) ont publié l'une des premières études sur l'infection néonatale à streptocoque du groupe B.

Pouvoir pathogène

Les streptocoques du groupe B sont des bactéries commensales du tube digestif et des voies génitales de la femme. Ils peuvent déterminer des infections opportunistes sévères chez des sujets fragiles, avec des localisations nombreuses et variées et le plus souvent accompagnées d'une bactériémie. L'essentiel de la pathologie est cependant représentée par l'infection néonatale.

Le streptocoque du groupe B représente avec *Escherichia coli* l'un des principaux germes responsables d'infections graves du nouveau-né, avec deux tableaux d'infection: l'infection précoce (avant le 5^{ème} jour) et l'infection tardive (après la première semaine et jusqu'à un mois après la naissance).

L'infection précoce, acquise in utero, s'accompagne de troubles hémodynamiques, d'acidose et de détresse respiratoire et réalise une septicémie compliquée de méningite (30 %) ou de pneumopathie. Le taux de mortalité Observé est de 20 %.

L'infection tardive est classiquement dominée par la méningite, mais d'autres manifestations peuvent survenir, comme une ostéo-arthrite, une cellulite (inflammation du tissu conjonctif) ou une pneumopathie. Le pronostic global des formes tardives est moins sévère que celui des formes précoces mais le risque de séquelles des méningites est important.

La physiopathologie de l'infection néonatale est dominée par le portage du streptocoque du groupe B par la mère: le portage intestinal précéderait le portage vaginal et ce dernier serait persistant s'il est associé à un portage rectal. Mais la localisation significative reste celle du vagin et du col utérin, conditionnant la pénétration du streptocoque du groupe B dans le liquide amniotique et l'infection de l'enfant lors du passage dans la filière génitale.

Dans l'infection précoce, la transmission peut se faire par voie hématogène, qui réalise les formes les plus graves, par voie ascendante transcervicale après rupture de la poche des eaux ou par voie transmembranaire. Dans l'infection

tardive, la transmission proviendrait de l'environnement. L'infection n'est symptomatique que chez un faible nombre d'enfants colonisés, de nombreux facteurs doivent intervenir pour déclencher la maladie:

- densité de la colonisation maternelle;
- nombre de sites colonisés chez l'enfant;
- rupture prolongée des membranes intervenant plus de 24 heures avant la naissance;
- prématurité du nouveau-né;
 - faible taux d'anticorps anti-capsulaires. Baker et Kasper (1976) ont montré que les nouveau-nés avec risque d'infections invasives par une souche de streptocoque du groupe B de type III avaient une concentration extrêmement basse d'anticorps dirigés contre le polysaccharide de ce type.
- virulence de la souche.

Diagnostic bactériologique

Les prélèvements (gorge, anus, vagin, liquide d'aspiration gastrique et prélèvements orificiels chez le nouveau-né), hémoculture et LCR sont ensemencés en milieux liquides (bouillon Todd-Hewitt) ou gélosés (Columbia) enrichis avec 5 % de sang. Ces deux types de milieux seront rendus sélectifs par l'addition d'acide nalidixique, de colistine ou de gentamicine pour faciliter l'isolement des streptocoques du groupe B des prélèvements polymicrobiens.

L'identification repose d'abord sur l'observation des caractères morphologiques des bactéries diplocoques Gram positif, immobiles et disposés en chaînettes. Sur gélose au sang, les colonies de 2 mm de diamètre, blanc grisâtre, typiques après 18 heures d'étuve, s'entourent d'une zone d'hémolyse β . Assez étroit, ce halo d'hémolyse peut cependant être absent avec certaines souches.

Le diagnostic présomptif repose sur la recherche d'un certain nombre de caractères: catalase et oxydase l'une et l'autre négatives, absence d'hydrolyse de l'esculine, hydrolyse de l'hippurate de sodium, production d'un pigment orange en anaérobiose sur milieu solide contenant de l'amidon et production du *Camp-Factor* mis en évidence par le *Camp-Test*.

L'identification définitive d'un streptocoque β -hémolytique du groupe B repose sur la détection du polysaccharide de groupe B par différentes méthodes: précipitation (contre-immuno-électrophorèse, *ring-test*), ELISA, immunofluorescence indirecte, coagglutination ou agglutination de particules de latex sensibilisées. L'examen du LCR, du sérum et des urines pour y rechercher le polysaccharide de groupe représente, en cas de réponse positive, un moyen indirect de faire le diagnostic d'une infection à streptocoque du groupe B.

Une étude de plus en plus précise des constituants antigéniques du streptocoque du groupe B (antigène polysaccharidique de groupe B.

antigène polysaccharidique de types et antigènes protéiques) est nécessaire pour étudier les sources et les voies de l'infection et aborder l'étude des anticorps protecteurs liés aux antigènes de types.

Le streptocoque du groupe B possède un polysaccharide de paroi (substance C) qui caractérise le groupe et des polysaccharides de capsule distinctifs de types. Enfin, certaines souches portent des antigènes protéiques. Jelinkova (1977) et Henrichsen et coll. (1984) ont proposé de désigner chaque souche par sa formule antigénique complète.

Cependant, un nombre relativement important de ces souches, pouvant atteindre 10 % dans certains recrutements, sont non typables et ont motivé des recherches en vue d'identifier de nouveaux antigènes de type.

L'utilisation conjointe des techniques de double diffusion et de latex agglutinants pour la sérotypie du streptocoque du groupe B représente un instrument d'étude épidémiologique d'une grande précision pour rechercher sources et voies de contamination. Plusieurs milliers de souches (6038) provenant d'infections néonatales et du portage des mères et des nouveaux-nés ont ainsi été sérotypées: les résultats de cette étude (Geslin et coll., 1992) font apparaître une absence de différence dans la distribution des sérotypes de streptocoques du groupe B entre la colonisation du nouveau-né et le portage urogénital des femmes enceintes ou non. Les sérotypes les plus fréquents au cours des infections néonatales sont les sérotypes III, III/c, III/R, (54,6 %); Ia, Ia/c, (24,9 %); II, II/c, II/R, (10,7 %). Dans l'infection précoce, la fréquence des sérotypes III, III/c et III/R est de 51,0 % et de 70,7 % dans l'infection tardive.

Mycobacterium tuberculosis

Le bacille de Koch, de la famille des mycobactéries, est un bacille acido-alcool-résistant, coloré en rouge par la méthode de Ziehl. Il est responsable de méningites qui surviennent dans un délai variable après la primo-infection ayant donné suite à une dissémination, de 6 mois à 2 ans et parfois beaucoup plus.

Pouvoir pathogène

Les différents signes cliniques permettant de reconnaître une méningite tuberculeuse sont peu spécifiques. L'évolution de la maladie se fait en trois stades:

- le premier se caractérise par une simple modification du comportement, anorexie, apathie et une fièvre modérée;
- au cours du deuxième stade, on relève des symptômes d'hypertension intra-crânienne et des troubles neurologiques tels qu'une hémiplégie, des convulsions et des paralysies des nerfs crâniens;
- le troisième stade se caractérise par un coma et des troubles respiratoires et cardiaques. L'importance des signes parenchymateux est due à l'atteinte encéphalique associée à l'atteinte méningée.

Différentes séquelles peuvent être observées troubles du comportement,

ophtalmoplégie, hémiparésie ou tétraparésie, surdité, calcifications intracrâniennes et retard mental. Un bon pronostic dépendra de la précocité du diagnostic et de l'administration d'un traitement antibiotique approprié.

Diagnostic bactériologique

L'analyse du liquide céphalo-rachidien est d'extrême importance, comme pour toutes les méningites d'origine infectieuse. Le liquide est généralement clair. Il contient des lymphocytes (entre 50 et 300 éléments par ml) et la protéinorachie est élevée, tandis que la glycorachie et les chlorures sont abaissés. Les bacilles sont décelables à l'examen microscopique direct du culot de sédimentation dans 7 à 40 % des cas, et dans 45 à 90 % des cas après culture, c'est-à-dire au bout de 3 à 5 semaines au moins.

Etant donné la lente croissance de *Mycobacterium tuberculosis*, le malade est mis sous traitement antituberculeux avant que le diagnostic bactériologique ne soit disponible. Il est donc nécessaire de développer des tests de diagnostic plus sensibles et plus rapides, tels que l'amplification génique par PCR ou d'autres techniques d'amplification des acides nucléiques. Ces tests existent, mais ne sont pas encore assez fiables et ne peuvent être utilisés en routine par aucun laboratoire de bactériologie.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes est un petit bacille à Gram positif non capsulé, responsable de méningites lymphocytaires. Les antigènes somatiques (O) et flagellaires (H) permettent de reconnaître 16 sérotypes. Il s'agit d'un germe ubiquitaire. Le milieu extérieur est un réservoir de germes dans lequel l'homme et l'animal se contaminent indépendamment l'un de l'autre. L'infection se développe après inhalation ou ingestion de produits animaux ou de nourriture contaminée. Le portage du germe dans les voies génitales de la femme explique que la maladie puisse être acquise pendant l'accouchement.

Dans de nombreuses séries de méningites de l'adulte, *L. monocytogenes* est le troisième agent en cause. En dehors de la période néonatale et de la grossesse, la listériose affecte plus volontiers les sujets de plus de 65 ans et les immuno-déprimés. Elle détermine des atteintes neuro-méningées dans 1/3 des cas.

Escherichia coli, Proteus mirabilis...

Escherichia coli de séro-groupe capsulaire K1 et *Proteus* sont responsables de méningo-encéphalites néonatales.

D'autres germes, à Gram positifs (staphylocoques) ou à Gram négatifs (entérobactéries, *Pseudomonas*), sont exceptionnellement à l'origine de méningites, et se rencontrent essentiellement dans un contexte nosocomial.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHTMAN M, KUSECEK B. MORELLI G. EIKMANN K. JIANFU W. CROWE B. WALL RA, HASSANKING M, MOORE PS, ZOLHNGER W. A comparison of the variable antigens expressed by clone IV-1 and subgroup III of *Neisseria meningitidis* serogroup A. *J Infect Dis* 1992, **165**: 53-68.
- ACHTMAN M. Clonal spread of serogroup A meningococci: a paradigm for analysis of microe-volution in bacteria. *Microbiol* 1994, **11**: 15-22
- AURIOL J. RIOU JY. Antigènes de *Neisseria meningitidis*. Les candidats aux vaccins de demain. *Ann Inst Pasteur/Actualités* 1992, **1**: 21-33.
- BAKER CJ, KASPER DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976, **294**: 753-757.
- BAKER CJ. Immunization to prevent group B streptococcal disease: victories and vexations. *J Infect Dis* 1990, **161**: 917-921.
- BINGEN E. LAMBERT-ZECHVOSKY N. PROUX MC, BINGEN-BIDOS M. Détermination des biotypes du genre *Haemophilus* et étude de la sensibilité à l'ampicilline en pratique hospitalière. Etude de 500 souches. *Ann Biol Clin (Paris)* 1982, **40**: 597-602.
- BRET AJ, DURIEUX R. Méningite à streptocoque B du nouveau-né. Diagnostic différentiel avec le pneumocoque. *Rev Franc Gyn Obst* 1965, **60**: 785.
- CATLIN BW. Nutritional profiles of *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* and *N. lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. *J Infect Dis* 1973, **128**: 178-194.
- CAUGANT DA, FROLHOM LO, BOVRE K. HOLTEN E. FRASCH CE, MOCCA LF, ZOLLINGER WD, SELANDER RK. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, **83**: 4927-4931.
- DABERNAT H. SANSON-LE-PORS MJ *Haemophilus*. In: LE MINOR L. et VÉRON M. (Eds.) *Bactériologie Médicale*. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1990, pp 521-533.
- DENYS GA, CAREY RB. Identification of *Streptococcus pneumoniae* with a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1992, **30**: 2725-2727.
- DILLON JR, PAUZE M, YEUNG KH. Spread of penicillinase producing and transferplasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1983, **1**: 779-781.
- FIGUEROA J, ANDREONI J. DENSEN R. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993, **12**: 295-311
- FRASCH CE, ZOLLINGER WD, POOLMAN JT. Serotypes antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985, **7**: 504-510.
- FRIEDLAND IR, SHELTON S. PARIS M, RINDERKNECHT S. EHRETT S. KRISHER K. Mc CRACKEN GH. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 196-200.

- FROTTIER J. Formes cliniques des méningococcies. *Méd Mal Infect* 1991, **21**: 176- 180.
- GESLIN P. SISSIA G. SPICQ C, FRÉMAUX A. Infections néonatales à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe B (SGB). Etude coopérative multicentrique - 154cas (1987/1989): Epidémiologie, bactériologie. 11 e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse - Paris 5-6 décembre 1991; Résumé N°178/C11.
- GESLIN P. SISSIA G. JELINKOVA J. FRÉMAUX A, MOTLOVA J. Serotype distribution of group B streptococci isolated from human source in France over a 10-year period (1980-1989). G. Orefici (Ed). New Perspectives on Streptococci and Streptococcal infections. Zbl. Bakt. Suppl. 22. Gustave Fischer - Stuttgart Jena - New York. 1992.
- GIRARD JF. Prophylaxie des infections à méningocoques, circulaire DGS/PGE/1 C du 5 février 1990. *Bull Epid Heb* 1990, **7**: 25-27.
- GRAY BM. Pneumococcal infections in an era of multiple resistance. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996, **11**: 55-61
- GUR D, TUNCKANAT F. SENER B. KANRA G. AKALIN HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13**: 440-441.
- HENRICHSEN J. FERRIERI W. MAXTED WR. Nomenclature of antigens of group B streptococci. *Inter J Syst Bacteriol* 1984, **34**: 500.
- HENRICHSEN J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995; **33**: 2759-2762.
- HOOD M, JANNEYA. Beta-Hemolytic *Streptococcus* group B associated with problem of perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961, **82**: 809.
- JELINKOVA J. Group B streptococci in the human population. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977, **76**: 128-165.
- JELINKOVA J. MOTLOVA J. Worldwide distribution of two new serotypes of group B streptococci: type IV and provisional type V. *J Clin Microbiol* 1985, **21** . 361 -362.
- KILLIAN N. HEINE-JENSEN J. BULOW R *Haemophilus* in the upper respiratory tract of children. *Acta Pathol Microbiol Scand* (B) 1972, **80**: 571-578.
- LANCEFIELD RC. A serological differentiation of human and others groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933, **57** : 571
- LANCEFIELD RC, HARE R. The serological differentiation of pathogenic and non pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. *J Exp Med* 1935, **61**: 3351.
- LANCEFIELD RC. A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1934, **59** :441.
- LANCEFIELD RC, Mc CARTY M, EVERLY WN. Multiple mouse-protective antibodies directed against group B streptococci. Special reference to antibodies effective against protein antigens. *J Exp Med* 1975, **142**: 165-179
- LUND E. HENRICHSEN J. Laboratory diagnosis, serology and epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. In *Methods in microbiology*, Academic Press, London, 1978, **12**: 242-262.
- MOUNIER M, DENIS F. Les cocci Gram positif In: Carbonnelle B. Denis F. Marmonier A, Pinon G. Vargues R Eds. *Bactériologie médicale. Techniques usuelles* - Simep Paris, 1987: 105-116.
- MURPHY TF, APICELLA MA. Nontypable *Haemophilus influenzae*: a review of clinical aspects, surface antigens, and the human immune response to infection. *Rev Infect Dis* 1987, **9**: 1 15.

- NOCARD E. MOLLEREAU A. Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. *Ann Inst Pasteur*, Paris 1887, **1**: 109.
- PITTMANN M. Variation and type specificity of the bacterial species *Haemophilus influenzae*. *J Exp Med* 1931, **53**: 471-492.
- QUENTIN R. HUET H. WONG FS et coll. Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: identification of multiple virulent clone families that cause neonatal disease. *J Clin Microbiol* 1995, **33**: 2576-2581
- RIOU JY, CAUGANT DA, SELANDER RK, POOLMAN JT, GUIBOURDENCHE M, COLLATZ E. Characterization of *Neisseria meningitidis* serogroup A strains from an outbreak in France by serotype, serosubtype, multilocus enzyme genotype and outer membrane protein pattern. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, **10**: 405-409.
- RIOU JY, GUIBOURDENCHE M. Méthodes de laboratoire: *Neisseria* et *Branhamella*. Institut Pasteur, Paris 1993.
- RIOU JY, VERGEZ R Bactériologie In: Kamoun P & Fréjaville JP Eds. *Guide des examens de laboratoire*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1993: 465-502.
- ROSSAU R. VAN LANDSCHOOT A, MANNHEIM W. DE LEY J. Inter-and intragenic similarities of ribosomal ribonucleic acid cistrons of the *Neisseriaceae*. *Int J Syst Bacteriol* 1986, **36**: 323-332.
- RUBIN LR, MOXON ER. *Haemophilus influenzae* type b colonisation resulting from survival of a single organism. *J Infect Dis* 1984, **149**: 278-282.
- SCHOLTEN RJPM, POOLMAN JT, VALKENBURG HA et coll. Phenotypic and genotypic changes in a new clone complex of *Neisseria meningitidis* causing disease in Netherlands 1958-1990. *J Infect Dis* 1994, **169**: 673-676
- SPINOLA SM, PEACOCK J. DENNY FW, SMITH DL, CANNON JG. Epidemiology of colonization by nontypable *Haemophilus influenzae* in children: a longitudinal study. *J Infect Dis* 1986, **154**: 100-109.
- STACKEBRANDT E. MURRAY RGE, TUPER HG. *Proteobacteria* classis nov, a name for the phylogenetic taxon that includes the "purple bacteria and their relatives". *Int J Syst Bacteriol* 1988, **38**: 321-325.
- TAKALA AK, VAN ALPHEN L, ESKOLA J. PALMGREN J. BOL P. MAKELA PH. *Haemophilus influenzae* type b strains of outer membrane subtypes 1 and 1 c cause different types of invasive diseases. *Lancet* 1987, **2**: 647-650.
- WANG JF, CAUGANT DA, MORELLI G et coll. Antigenic and epidemiologic properties of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1993, **167**: 1320-1329
- WESSELS MR, PAOLETTI LC, PINEL J, and KASPER DL. Immunogenicity and protective activity in animals of a type V group B streptococcal polysaccharide- tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995, **171**: 879-884.

3

Données épidémiologiques

Les méningites bactériennes représentent un important problème de santé publique, en particulier chez l'enfant: plus des 2/3 des méningites surviennent avant l'âge de 5 ans. Malgré les progrès thérapeutiques, la létalité ainsi que les séquelles demeurent élevées. Dans tous les pays, qu'ils soient industrialisés ou en développement, l'apparition des foyers infectieux avec le risque d'épidémie reste un problème d'actualité. Ce risque, majeur dans les pays en développement compte tenu de la précarité des structures sanitaires, n'est pas à négliger dans les pays industrialisés. Récemment mis sur le marché, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b a modifié les données épidémiologiques. Parallèlement, l'évolution de la résistance des germes aux antibiotiques nécessite une surveillance épidémiologique rigoureuse.

Incidence des méningites bactériennes

L'incidence des méningites bactériennes varie considérablement d'un pays à l'autre, selon le développement, les conditions socio-économiques, l'âge et de nombreux autres facteurs. Le tableau 3.I indique les germes responsables de méningites les plus fréquemment rencontrés dans chaque tranche d'âge.

Dans les pays industrialisés, les méningites bactériennes affectent la population à un taux moyen de 5 à 10/100 000 habitants. La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale, avec un taux d'incidence de 0,4/1 000 naissances, soit 2 à 10 % des infections néonatales.

Une étude prospective menée sur 34 millions de personnes aux Etats-Unis en 1986 (Wenger et coll., 1990) a permis d'évaluer l'incidence des méningites et la létalité selon le germe responsable. Le germe le plus fréquemment mis en cause est *Haemophilus influenzae* b. qui représente 45 % des cas de méningites (toutefois, ces données sont antérieures à la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* b), suivi de *Streptococcus pneumoniae* (18 % des cas) et *Neisseria*

Tableau 3.1: Germes rencontrés au cours des méningites bactériennes, selon l'âge.

	Nouveau-né	Nourisson Petit enfant	Enfant Adolescent Adulte jeune	Adulte
H. influenzae b		X		x
N. meningitidis		x	x	
S. Pneumoniae		x	x	x
S. agalactiae x				
L. monocytogenes x				x
Entérobactéries x				x
M. tuberculosis x		x	x	x

meningitidis (14 % des cas). Dans la période néonatale (< 1 mois), 50 % des cas sont dus aux streptocoques du groupe B. De plus, dans cette étude américaine, il apparaît que l'incidence annuelle de la méningite à *Haemophilus influenzae b* est variable d'un état à l'autre. En France, l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* était de l'ordre de 0,9/100 000. Depuis la vaccination contre *Haemophilus influenzae b*, l'incidence des méningites causées par ce germe a considérablement chuté.

Dans les pays en développement, l'incidence des méningites bactériennes est très différente de celle des pays industrialisés, puisque le taux d'incidence global peut-être estimé à 50/100000, soit 10 fois plus que dans les pays industrialisés. Les informations sont souvent fragmentaires, en raison de la faiblesse des structures sanitaires et l'incidence est variable d'une région à l'autre et d'une année à l'autre dans le cas d'épidémies.

Quelle que soit la région, le germe le plus fréquemment en cause chez les enfants de moins de 5 ans est *Haemophilus influenzae* de type b. Dans les pays africains constituant la zone appelée "ceinture de la méningite", s'étendant entre les deux tropiques et d'Est en Ouest, de l'Érythrée à la Gambie, le second agent responsable est *Neisseria meningitidis* de sérotype A, le troisième étant *Streptococcus pneumoniae*. Dans les pays situés hors de la "ceinture de la méningite", c'est *Streptococcus pneumoniae* qui arrive en seconde position.

Des épidémies de méningites à méningocoques continuent de survenir dans certains pays d'Afrique. Trois groupes majeurs, A, B et C, sont à l'origine de plus de 90 % des cas de méningites cérébrospinales à méningocoques à travers le monde. Classiquement, leur pouvoir épidémiogène ainsi que leur répartition géographique sont différents: le séro groupe A, prépondérant en Afrique, en particulier dans la "ceinture de la méningite", est plus épidémiogène que le séro groupe C, responsable de la majorité des méningites cérébrospinales à méningocoques en Amérique, et que le séro groupe B, prédominant en Europe. En Afrique, la méningite cérébrospinale à méningocoque sévit sous le mode épidémique, alors qu'en Europe, il s'agit d'une modalité endémosporadique, à recrudescence hiverno-printanière.

Au cours de ces vingt cinq dernières années, des changements sont apparus dans cette répartition, vraisemblablement dus aux brassages de populations. Des épidémies à méningocoque A sont survenues au Brésil (1974), en Finlande (1974), en Mongolie (1975), au Népal (1983), à Cuba (1984) et en Arabie Saoudite, à la Mecque (1987). Le séro groupe C est devenu ubiquitaire, à l'origine de petites bouffées épidémiques, non seulement en Amérique, mais aussi en Afrique comme au Burkina (1979), au Viet-nam (1977), et des cas sporadiques sont de plus en plus nombreux en Europe. En France, le séro groupe C représentait 41,9 % des infections à méningocoques en 1992, 33,5 % en 1993 et 27,2 % en 1994. En revanche, pendant la même période, le pourcentage du séro groupe A n'était que de 0,6 %, 0,7 % et 0,5 % alors que le séro groupe B restait très dominant avec 54,2 %, 60,2 % et 65,5 % des souches isolées.

Onze pays ont vu éclater des bouffées épidémiques depuis 1992, les plus importantes ayant eu lieu au Niger avec plus de 49 000 cas entre 1992 et 1995 et au Cameroun avec plus de 27 000 cas en 1992. En 1995-96, le Niger, le Tchad, le Nigeria, le Mali et le Burkina ont également été touchés par une épidémie à *Neisseria meningitidis* de séro groupe A (Relevés Epidémiologiques Hebdomadaires, 1995 et 1996). Au Nigeria, 17 668 cas ont été recensés au cours de cette épidémie, avec 2 500 décès. Au Mali, le nombre de cas a atteint 2 347 et 319 décès. Le seuil d'alerte de 15 cas pour 100 000 habitants et par semaine, observé sur deux semaines consécutives, est actuellement reconnu par l'OMS. Les tranches d'âge les plus atteintes sont les personnes de moins de 30 ans (Spiegel et coll., 1994).

Létalité

Dans les pays industrialisés, la létalité diffère en fonction de l'âge et de l'agent responsable. Dans l'étude de Wenger (1990), le taux de létalité le plus élevé est retrouvé pour les méningites à *Listeria monocytogenes*. Le taux de létalité globalement élevé (19 %) observé pour les méningites à *Streptococcus pneumoniae* résulte d'un taux important de décès (31 %) chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

Dans les pays en développement, les taux de létalité peuvent atteindre 30 à 40 % pour les méningites à *Haemophilus influenzae* de type b et même 60 % chez l'adulte ayant une méningite à *Streptococcus pneumoniae*.

Séquelles

L'évaluation des séquelles se heurte à différents problèmes méthodologiques, en particulier lorsqu'on souhaite établir des comparaisons internationales. On distingue deux catégories de séquelles: les séquelles neurologiques majeures (retards mentaux sévères, encéphalopathies, quadriplégie...) et les séquelles neurologiques graves (hémiplégie, retard du développement psychomoteur, épilepsie...). Au sein de ces dernières, les séquelles auditives peuvent être isolées du fait de leur fréquence particulière.

Le pourcentage des séquelles liées aux infections à *Haemophilus influenzae* estimé à 10 % dans les pays industrialisés. D'après la méta-analyse de Baraff et coll. (1993), les enfants des pays industrialisés ne présentant pas de séquelles sont plus nombreux que ceux des pays en développement (83,6 % contre 73,5 %). Cependant, les répartitions des différents types de séquelles sont sensiblement identiques (tableau 3.II). Cette étude montre d'autre part que le pourcentage de séquelles varie en fonction du germe (tableau 3.III).

Tableau 3.I I Fréquence des différents types de séquelles dans les pays en développement et pays industrialisés (Baraff et coll., 1993).

	Fréquence (%)	
	Pays industrialisés	Pays en développement
Aucune séquelle	83,6	73,5
Retard mental	4,2	4,8
Retard profond	2,0	5,0
Paralysie	3,5	3,5
Déficit du développement	4,2	5,0
Troubles de l'audition	10,5	11,1
(dont surdité profonde)	(5,1)	(3,3)

Tableau 3.I I I : Fréquence des séquelles de méningites dans les pays industrialisés, selon l'agent pathogène en cause (Baraff et coll., 1993).

	Fréquence des séquelles (%)			
	Retard mental	Paralysie Développement	Trouble du	Surdité
<i>H. influenzae b</i>	6,1	5,1	6,1	10,2
<i>M meningitidis</i>	2,1	2,1	1,4	6,4
<i>S. pneumoniae</i>	17,0	11,5	14,3	27,7

Facteurs de risque

L'âge détermine l'incidence des méningites bactériennes pour chaque type de germe. Pour *Haemophilus influenzae* de type b et *Neisseria meningitidis*, l'incidence est maximale chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Pour *Streptococcus agalactiae* et *Listeria monocytogenes*, l'incidence est maximale chez le nouveau-né et chez la personne âgée de plus de 60 ans. Le tableau 3.IV indique pour la France l'incidence des méningites aux différents âges de la vie. Quatre vingt deux pour cent des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* ont été isolées chez des enfants âgés de 0 à 3 ans et la seule tranche d'âge 0 à 2 ans a fourni 66,7 % des souches invasives (tableau 3.V); parallèlement, 93 % des souches isolées d'otites moyennes l'ont été chez des enfants de 0 à 3 ans. Aux Etats-Unis, l'infection par *Haemophilus influenzae* b est maximale entre 6 et 9 mois (100/100 000). Pour *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, elle est maximale entre 3 et 5 mois (20/100 000), mais pour *Streptococcus pneumoniae*, cette incidence remonte à partir de 30 ans (Wenger et coll., 1990).

Tableau 3.1V: Incidence annuelle (1994) en France des méningites à différents germes, selon la tranche d'âge (Réseau EPIBAC).

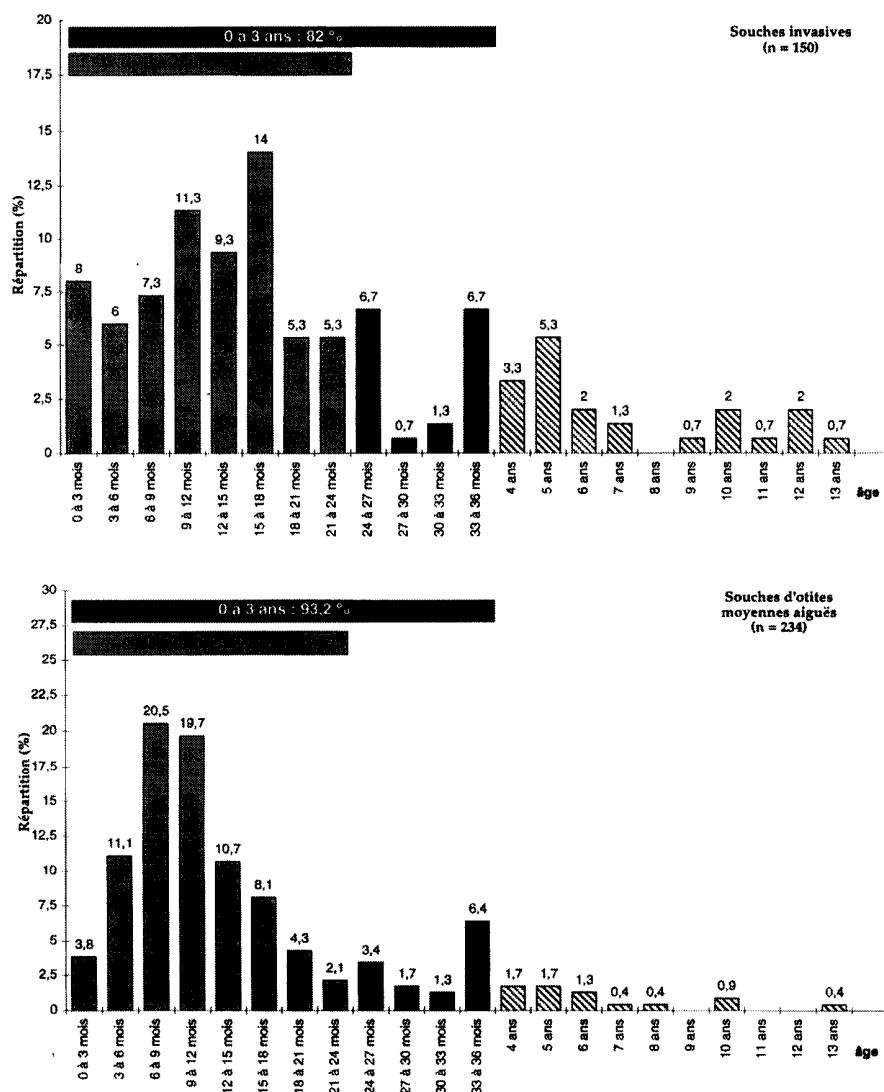
Incidence pour 100 000 habitants (nombre de cas)					
	< 5ans	5-14 ans	15-64 ans	>64 ans I	Total
H influenzae	3,2 (122)	0,23(18)	0,06 (22)	0,08(7)	0,30(169)
N meningitidis	3,15(119)	0,80(61)	0,23(85)	0,13(11)	0,49(276)
S pneumoniae	4,1(155)	0,34(26)	0,52(196)	1,33(111)	0,86(489)
L monocytogenes	0,22(8)	0(0)	0,11(40)	0,33(28)	0,14(76)

Les variations saisonnières jouent également un rôle sur l'incidence, plus élevée en automne et en hiver pour *Haemophilus influenzae* b et en hiver pour *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*.

Certaines conditions socio économiques ou ethniques sont des facteurs aggravants. Quel que soit le germe concerné, les taux d'incidence aux États Unis sont 2 à 4 fois plus élevés chez les Noirs que chez les Blancs, avec des taux intermédiaires chez les Hispaniques. Une analyse réalisée par Bijlmer et coll. (1991) a montré que l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* chez les enfants de moins de 5 ans des zones industrialisées des Etats-Unis, comprise entre 19 et 67/100 000, est de 282 chez les esquimaux et 254/100 000 chez les indiens. De même en Australie, le taux d'incidence des infections à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant de moins de 5 ans varie de 53 chez les non aborigènes à 460/100 000 chez les aborigènes. Dans ces ethnies qui sont en général les populations les plus défavorisées, la mortalité par méningite est également plus élevée. Il est toutefois nécessaire de rappeler que ces données ont été obtenues avant l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b.

Certaines pathologies sont des facteurs de risque des méningites à méningocoque (déficit en facteur du complément) et à pneumocoque (drépanocytose et certains déficits immunitaires).

Tableau 3.V: Répartition (%) des souches de pneumocoques isolées en fonction de l'âge (Centre National de Référence des pneumocoques, 1994).



Surveillance en France

Les méningites sont recensées par les Centres Nationaux de Référence (CNR), spécifiques pour chacun des germes, et par le Réseau EPIBAC, constitué de laboratoires hospitaliers coordonnés par le Réseau National de Santé Publique (RNSP). Les méningites dues aux trois agents principaux, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, recensées par EPIBAC, étaient au total de 1 614 cas en 1992. En s'appuyant sur les résultats du taux d'incidence des pays développés (5 à 10/100 000), le nombre de cas de méningites bactériennes estimé en France serait de 2 800 à 4 500 cas par an. Ces résultats montrent donc une sous-estimation des cas recensés de l'ordre de 50 %.

Jusqu'en 1992, l'incidence des méningites dues aux trois germes principaux (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) est sensiblement la même, se situant aux environs de 0,9/100 000 (tableau 3.VI). A partir de 1993, l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* b chute, en raison de la généralisation de sa prévention vaccinale. Le département pilote du Val de Marne, où la vaccination de 50 % des enfants a été introduite dès 1991, a quant à lui enregistré une baisse considérable du nombre d'infections à *Haemophilus influenzae* b dès 1992 (figure 3.1).

Tableau 3.VI: Évolution de l'incidence en France des méningites bactériennes (Réseau EPIBAC).

	Incidence pour 100 000 habitants							
	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
H influenzae	0,90	1,00	0,92	0,89	0,82	0,92	0,48	0,30
N meningitidis	1,10	0,91	0,97	0,68	0,77	0,85	0,70	0,49
S pneumoniae	0,88	1,01	1,11	0,85	1,06	0,91	0,89	0,86
L monocytogenes	0,33	0,37	0,39	0,23	0,30	0,44	0,18	0,14

Le Centre National de Référence des méningites à *Haemophilus influenzae* est au CHU Purpan de Toulouse. Le taux d'incidence est passé de 0,9 à 0,5 cas/100 000 entre 1987 et 1993, première année de la vaccination généralisée contre les infections à *Haemophilus influenzae* b chez l'enfant. Dans la tranche d'âge 0-2 ans, l'incidence a chuté de 19,1 cas pour 100 000 en 1992 à 7,3 cas pour 100 000 en 1993 et 3,1 cas pour 100 000 en 1994. Elle reste toutefois maximale chez les enfants de moins de 5 ans (RNSP 1995, 1996).

Dans un réseau de surveillance comprenant 47 centres hospitaliers, Dabernat et Delmas (1996) relevaient 34 et 21 cas de méningites à *Haemophilus influenzae* b en 1994 et 1995, respectivement, alors que le chiffre était de 71 cas en 1993 et 61 à 105 cas par an dans les neuf années précédentes (Dabernat et coll., 1994; Dabernat et Delmas, 1995).

Dans les autres pays où la vaccination a été instaurée, on observe également une diminution brutale de l'incidence, voire une disparition complète des méningites. Cette diminution de l'incidence s'accompagne d'une réduction importante du portage nasopharyngé des souches capsulées de type b (Takala et coll., 1991; Murphy et coll., 1993; Barbour et coll., 1995). La diminution de l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b ne semble pas avoir favorisé la survenue d'un plus grand nombre de cas dus aux autres agents pathogènes habituels (méningocoque et pneumocoque), ni entraîné une augmentation des cas de méningites par des types autres que le b

(Wenger, 1994). En Suisse et en Angleterre, il a toutefois été observé après l'introduction de la vaccination une discrète augmentation des manifestations invasives par des souches non capsulées (Mülhemann et coll., 1996). Une autre modification observée après la vaccination est le déplacement du pic d'incidence vers la tranche d'âge 3-5 ans.

Deux départements pilotes (Val de Marne et Haute-Garonne) ont un système plus élaboré de surveillance, basé sur un réseau permanent de surveillance active. La sensibilité du système a été évaluée à 87 % dans le Val de Marne et 94 % dans la Haute Garonne (Reinert et coll., 1993).

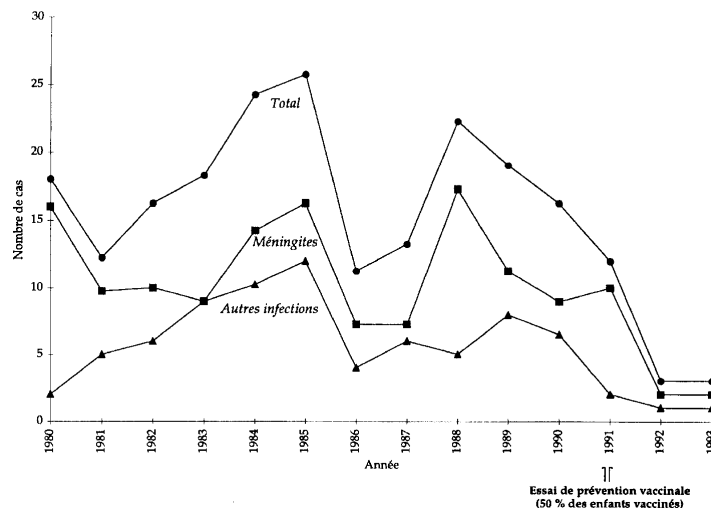


Figure 3-1 - Surveillance des infections à *Haemophilus influenzae b* dans le Val de Marne (1980-1993).

La surveillance des méningites à méningocoques est renforcée par la déclaration obligatoire (DO) effectuée par les cliniciens. Le centre National de Référence des méningites à méningocoque est situé à l'Institut Pasteur de Paris. Le sérotype B est le plus fréquemment rencontré (60% des cas) et le sérotype C atteint aujourd'hui 35%. Les sérotypes A et Y sont plus rarement mis en cause. En 1994, on note une incidence plus faible (0,49) correspondant à 276 cas méningites d'après les données du réseau EPIBAC. Ces données pourraient être sous-estimées puisque 368 souches ont été isolées au CNR à partir du LCR et du sang.

Une étude effectuée sur 2 139 cas entre 1985 et 1989 a montré que le facteur de mauvaise pronostics le plus important était le purpura fulminans, présent dans 22% des cas recensés (Olivares et coll., 1993). Sur l'ensemble des décès (10% des cas de méningites), 78% étaient dus à un purpura fulminans. En présence de purpura fulminans, l'âge inférieur à un an ou supérieur à 10 ans et la négativité des cultures sanguines et du liquide céphalo-rachidien aggravent encore le pronostic. Outre le purpura fulminans, les autres facteurs de mauvais pronostic sont le sérotype A, un sérotype rare, un âge supérieur à 50 ans ou la survenue d'une septicémie

Pour les méningites à *Streptococcus pneumoniae*, le Centre National de Référence est au Centre hospitalier Intercommunal de Créteil. La tendance évolutive des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* est demeurée stable entre 1987 et 1993. L'incidence annuelle, de l'ordre de 16/100 000 enfants entre 1 et 4 ans, diminue entre 5 et 45 ans (moins de 6/100 000), puis augmente progressivement pour atteindre une incidence maximale chez les sujets âgés de 90 à 94 ans (74 cas/100 000). Les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* se manifestent surtout par des bactériémies, sauf chez l'enfant chez qui les méningites représentent environ 20% des infections invasives. Les fluctuations saisonnières sont marquées, avec nette diminution du nombre de cas durant l'été. La fréquence des sérotypes des souches isolées est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Cinq sérotypes représentent à eux seuls 61% des souches chez l'enfant contre 38% chez l'adulte. Quatre-vingt sept pour cent des souches pour lesquelles le sérotype a été identifié entre 1991 et 1993 sont incluses dans le vaccin comportant 23 valences disponible en France.

Pour les méningites à *Listeria monocytogenes*, le Centre National de Référence est situé à l'Institut Pasteur de Paris. La tendance estimée grâce au réseau EPIBAC, stable entre 1987 et 1989, diminue depuis 1989, sauf lors de l'épidémie de 1992. L'incidence est maximale chez les enfants de moins d'un an (6/100 000) et chez les sujets âgés (3/100 000 personnes âgées de 70 à 74 ans en 1993). Les infections invasives surviennent surtout entre avril et septembre.

La tuberculose fait l'objet d'une déclaration obligatoire par les cliniciens. Des recoupements sont faits par confrontation des données des laboratoires de bactériologie. En 1993 137 cas de méningites tuberculeuses ont été déclarés contre 106 en 1992 (BEH1994). Quarante cas étaient isolés, 63 associés à une localisation pulmonaire et 33 à une autre localisation. La distribution des méningites tuberculeuses par âge est identique à celle de l'ensemble des cas déclarés de tuberculose. (Haury et Salomon, 1994). En 1994, sur 9 093 cas de tuberculose déclarés, on dénombre 178 cas de méningites: 73 isolés et 105 associés à une autre localisation. Aujourd'hui, la plupart des cas concernent des adultes (patients atteints du SIDA et personnes âgées). Le risque d'atteinte méningée est 2 fois plus important chez les sujets immunodéprimés que dans la population générale et plus de 20 % des malades ayant une forme méningée ont une sérologie positive pour le VIH, contre 6,7 % pour l'ensemble des tuberculeux. Neuf cas de méningites tuberculeuses sont survenus en 1993 chez des enfants de moins de 15 ans, (7 en 92) dont 4 chez des moins de 5 ans. On estime l'efficacité protectrice du BCG vis-à-vis des méningites tuberculeuses à 87,5 % (Schwoebel et coll., 1992, 1994).

Le Groupe d'Etudes des Infections Sévères à Staphylocoques (Biron et coll., 1994) a recensé vingt infections neurologiques à partir des données de vingt Centres Hospitaliers Universitaires. L'âge moyen des malades était de 56 ans et une tare existait pour neuf d'entre eux. Les germes isolés étaient dans dix-huit cas *Staphylococcus* et dans deux cas *Staphylococcus epidermidis*. Huit patients sont décédés dans un délai de huit jours.

Tableau 3.VII: Décès par méningites bactériennes en France, en fonction de la tranche d'âge et du germe en cause (données 1994, Service d'information sur les causes médicales de décès, INSERM SC8).

	Nombre de décès				
	<5ans	5-14ans	15-29ans	30-64ans	>65ans
H influenzae	2	0	0	0	1
N. meningitidis	2	0	6	3	3
					Total
					3
					14

S pneumoniae	8	3	3	26	27	67
L monocytogenes	0	0	0	1	9	10
S. agalactiae	13	0	0	2	1	16
M. tuberculosis	0	0	1	6	10	17
Autres bactéries	5	0	0	5	16	26
Germe non précisé	4	1	2	11	25	43
Total	34	4	12	54	92	196

Cent quatre vingt seize décès ont été recensés, dont 81 dus aux seuls *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. Les méningites à pneumocoque ont une issue particulièrement défavorable chez la personne âgée de plus de 65 ans. La chute du nombre de décès dus aux méningites à *Haemophilus influenzae* b est en accord avec la diminution importante de leur incidence. Les chiffres de mortalité présentés dans le tableau 3.VII sont probablement sous-estimés car ils ne prennent pas en compte les 58 cas de méningites d'étiologie inconnue, dont certaines pourraient être d'origine bactérienne.

En conclusion, les méningites bactériennes représentent un problème majeur de santé publique, dont l'importance en termes épidémiologiques est en pleine mutation. L'apparition récente de vaccins contre *Haemophilus influenzae* b. largement distribués dans le monde industrialisé, modifie l'incidence des infections à *Haemophilus influenzae* b chez les jeunes enfants. L'existence de vaccins contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupe A et C n'a malheureusement pas été mise à profit dans de nombreux pays en développement, dont l'Afrique, où l'on déplore encore des épidémies très importantes.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMOG R, BLOCK C, GDALEVICH M, LEV B, WIENER M, ASHKEZI S. First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israël Defence Force: Three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to Rifampicin. *Infection* 1994, **2**: 69-71
- ANDERSON EC, BEGG NT, CRAWSHAW SC et coll. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infections in England and Wales in prevaccination era (1990-2). *Epidemiol Infect* 1995, **115**: 89-100
- BARAFF LJ, LEE SI, SCHRIGER DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 389-394
- BARBOUR ML, MAYON-WHITE RT, COLES C, CROOK DWM, MOXON ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995, **171**: 93-98
- BERG S, TROLLFORS B, ALESTIG K, JODAL U. Incidence, serogroups and case fatality rate of invasive meningococcal infections in a swedish region 1975-1989. *Scand J Infect Dis* 1992, **24**: 333-338
- BIJLMER HA. World-wide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis; industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine* 1991, **9** Suppl: S 5-9
- BIRON F, BOIBIEUX A, PEYRAMOND D et le GEISS. Les infections neurologiques à staphylocoques. *Med Mal Infect* 1994, **24**: 263-270
- BOOY JR, HODGSON SA, SLACK MPE et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in the Oxford region (1985-1991). *Arch Dis Child* 1993, **69**: 225-228
- BOOY JR, KROLL S. Bacterial meningitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994, **6**: 29-35

- BOWER C, PAYNE J, CONDON R et coll. Sequelæ of *Haemophilus influenzae* b meningitis in aboriginal and non-aboriginal children under 5 years of age. *J Pediatr Child Health* 1994, **30**: 393-397
- BROUGHTON SJ, WARREN RE. A review of *Haemophilus influenzae* infections in Cambridge 1975-1981. *J Infect* 1984, **9** 30-42
- CAPEK I, SALOMON J. Méningites à méningocoque et méningococcémies en 1993. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **33**: 152-153
- CLAESSON BA. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Scandinavia. *Vaccine* 1993, **11**: 30-33
- COGGINS A, SHEPPERD CW, COCKBURN E. Epidemiology of *Haemophilus* type b invasive disease in childhood in Glasgow. *Scott Med J* 1993, **38**: 18-20
- DABERNAT H, SEGUY M, DELMAS C. Situation 1993 de la résistance aux antibiotiques chez *Haemophilus influenzae* en France (bilan du Centre National de Référence pour *H. influenzae*). *Méd Mal Infect* 1994, **24**: 1244-1247
- DABERNAT H, DELMAS C. *Haemophilus influenzae*, le sérotype b et les autres. *Méd Mal Infect* 1995, **25**: 500-503
- DABERNAT H, DELMAS C. Activité du Centre National de Référence pour *Haemophilus influenzae*, bilan 1994- 1995. Les débuts de l'après-vaccination. *Méd Mal Infect* 1996, **26**: 698-703.
- DAGAN R. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* b. *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Israël. *Isr J Med Sci* 1994, **30**: 351-355
- DAGAN R, ISAACHSON M, LANG R et coll. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Israël: a 3-year nationwide prospective study *J Infect Dis* 1994, **169**: 912-916
- DANKNER WM. Meningococcal disease in a pediatric population in San Diego County. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 98-99
- DAOUD AS, AL-SHEYYAB M, BATCHOUN RG et coll. Bacterial meningitis: still a cause of high mortality and severe neurological morbidity in childhood. *J Trop Pediatr* 1995, **41**: 308-310
- DAVIDSON M, PARKINSON AJ, BULKOW Ir, FITZGERALD MA, PETERS HV, PARKS DJ. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990. Ethnic differences and opportunities for prevention. *J Infect Dis* 1994, **170**: 368-376
- DEULOFEU F, NAVA JM, BELLA F et coll. Prospective epidemiological study of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13**: 633-638
- DURAND M, CALDERWOOD SB, WEBER DJ et coll. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993, **328**: 21-27
- ESKOLA J, TAKALA AK, KELA E, PEKKANEN E, KALLIOKOSKI R, LEINONEN M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992, **268**: 3323-3327
- FAKHIR S, AHMAD SH, AHMAD P. Prognostic factors influencing mortality in meningococcal meningitis. *Ann Trop Pediatr* 1992, **12**: 149-154
- FARLEY JD, OSEI W. Invasive meningococcal disease, British Columbia december 1991-march 1992. *Rev Canad Sante Publ* 1992, **83**: 138-140
- FARLEY M, HARVEY C, STULL T et coll. A population based assessment of invasive diseases due to group B *Streptococcus* in non pregnant adults. *N Engl J Med* 1993, **328**: 1807- 1811
- FLAESTAD T, KAARESEN PI, STOCKLAND T, GUTTEBERG T. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal disease. *Acta Pediatr* 1995, **84**: 1137-1142
- FOGARTY J, KEANE CT, CARROLL R, BYRNE M, MOLONEY AC. Meningococcal disease in childhood - a regional study in Ireland. *J Infect* 1994, **28**: 199-207
- FRANCO SM, CORNELIUS VE, ANDREWS BE. Long-term outcome of neonatal meningitis. *AJDC* 1992, **146**: 567-570

- FUNKHOUSER A, STEINHOFF C, WARD J. Haemophilus influenzae disease and immunization in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991, **13 Suppl 6**: S542-554
- GELLERT GA, WENGER JD, BRILLA A. Haemophilus influenzae type b disease in Latvia. *Lancet* 1994, **344**: 959
- GEMMILL I. An outbreak of meningococcal disease in Ottawa-Carleton december 1991 -february 1992. *Rev Canad Sante Publ* 1992, **83**: 134-137
- GERVAIX A, SUTER S. Need for prevention of invasive Haemophilus influenzae type b infections in Geneva, Switzerland. *Vaccine* 1993, **11 Suppl 1**: S34-37
- GRINWOOD K, ANDERSON VA, BOND L et coll. Adverse outcomes of bacterial meningitis in schollage survivors. *Pediatrics* 1995, **95**: 646-656
- GUPTA V. Hearing evaluation in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatrics* 1993, **30**: 1175-1179
- HARRIS A, HENDRIE D, BOWER C, PAYNE], DE KLERK N, STANLEY E. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP *Med J Aust* 1994, **160**: 483-488
- HAURY B, SALOMON J. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1993. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **44**: 203-205
- HEDFUND J, SVENSON SB, KALIN M et coll. Incidence, capsular types, and antibiotic susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae in Sweden. *Clin Infect Dis* 1995, **21**: 948-953
- HOEN B. Épidémiologie des méningites bactériennes primitives. *La revue du Praticien (Paris)* 1994, **44**: 2148-2151
- HOUCK P, PATNODE M, ATWOOD R, POWELL K. Epidemiologic characteristics of an outbreak of serogroup C meningococcal disease and the public health response. *Public Health Reports* 1995, **110**: 343-349
- HUBERT B, OLIVARES R, RIOU JY. Épidémiologie et prévention des méningococcémies en France. *Med Mal Infect* 1991, **21**: 173-175
- HUBERT B, DESENCLOS JC. Évaluation 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 Epidem et Santé Publ* 1993, **41**: 241-249
- HUGOSSON S, SILFVERDAL SA, GARPENHOLD O et coll. Invasive Haemophilus influenzae disease: Epidemiology and clinical spectrum before large-scale H. influenzae type b vaccination. *Scand J Infect Dis* 1995, **27**: 63-67
- JACKSON LA, SCHUCHAT A, REEVES MW, WENGER JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States: an emerging threat. *JAMA* 1995, **273**: 383-389
- KIRKPATRICK B, REEVES DS, MCGOWAN AP. A review of the clinical presentation, laboratory features antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994, **29**: 171-182
- DE MARCH-AYUELA P. Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of tuberculous infection. *Tuber Lung Dis* 1994, **75**: 423-428
- MARTET G, MERLIN M, DEBONNE JM. Les épidémies de méningites à méningocoques: aspects africains. *Med Trop* 1994, **54**: 355-360
- Méningites à méningocoques en Afrique. *Relevé Epidemiol Hebd* 1995, **19**: 135-137
- MICHARD V, CAPEK I, LEPOUTRE A. Méningites à méningocoque et méningococcémies en 1992. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **33**: 151-152
- MUHLEMANN K, BALZ M, AEBI S, SCHOPFER K. Molecular characteristics of Haemophilus influenzae causing invasive disease during the period of vaccination in Switzerland: analysis of strains isolated between 1986 and 1993. *J Clin Microbiol* 1996, **34**: 560-563

- MURPHY TV, PASTOR P, MEDLEY F, OSTERHOLM MT, GRANOFF DM. Decreased Haemophilus colonization in children vaccinated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993, **122**: 517-523
- NIELSON SV, HENRICHEN J. Capsular type of Streptococcus pneumonia isolated from blood and CSF during 1982-1987. *Clin Infect Dis* 1992, **15**: 794-798
- NÜRNBERGER W, PLATONOV A, STANNIGEL H et coll. Definition of a new score of generalized *Neisseria Meningitidis* infection. *Eur J Pediatr* 1995, **154**: 896-900
- OLIVARES R, HUBERT B. Épidémiologie des infections à méningocoque et principes de prévention des cas secondaires. *Ann Pediatr (Paris)* 1990, **37**: 209-218
- OLIVARES R, HUBERT B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). *Eur J Epidemiol* 1992, **8**: 737-742
- OLIVARES R, BOUYER J, HUBERT B. Risk factors for death in meningococcal disease. *Path Biol* 1993, **41**: 164-168
- PALMER SR, CORSON J, HAU R et coll. Meningococcal disease in Wales: clinical features, outcome and public health management. *J Infect* 1992, **25**: 321-328
- PATEL MS, MERIANOS A, HANNA JN, VARTTO K, MOREY P, JAYATHISSA S. Epidemic meningococcal meningitis in central Australia 1987-1991. *Med J Aust* 1993, **158**: 336-340
- REINERT P, LIWARTOVSKI A, DABERNAT H, GUYOT C, BOUCHER J, CARRERE C. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b disease in France. *Vaccine* 1993, **11 Supp 1**: S38 - 42
- RIOU JY, GUIBOURDENCHE M, HUBERT B et coll. Infections à Neisseria meningitidis du serogroupe A en France (août 1987-mars 1988). Relations avec l'épidémie de la Mecque d'août 1987. *Med Mal Infect* 1989, **19**: 305-314
- RIOU JY, GUIBOURDENCHE M. Méningococcies: épidémiologie 1987-1992. Données actuelles. *Med Mal Infect* 1992, **22 HS**: 10-17
- SAMUELSON S, GUSTAVSEN S, RONNE T. Epidemiology of meningococcal disease in Denmark 1980-1988. *Scand J Infect Dis* 1991, **23**: 723-730
- SCHOENDORK KC, ADAMS WG, KIELY JL, WENGER JD. National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 1994, **93**: 663-668
- SCHOLTEN RJPM, BIH MER HA, POOLMAN JT et coll. Meningococcal disease in the Netherlands, 1958-1990: A steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of Neisseria meningitidis. *Clin Infect Dis* 1993, **16**: 237-246
- SCHUCHAT A, WENGER JD. Epidemiology of group B streptococcal disease risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994, **16**: 374-402
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet* 1992, **340**: 611
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990: characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994, **75**: 44-48
- SPIEGEL A, MOREN A, VARAINE F, BAUDON D, REY M. Aspects épidémiologiques et contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique. *Cahiers Santé* 1994, **4**: 231-236
- STROFFOLINI T, CONGIU ME, OCCHIONERO M, MASTRANTONIO P. Meningococcal disease in 50 Italy. *J Infect* 1989, **19**: 69-74
- STROFFOLINI T, CARBONARI P. Meningococcal disease in Italy in 1989. *Eur J Epidemiol* 1992, **8**: 114-116
- TAKALA AK, ESKOLA J, LEINONEN M, KAYTHY H, NISSINEN A, PEKKANEN E, MAKELA PH. Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991, **164**: 982-986

- TANG LM, CHEN ST. *Klebsiella pneumoniae* meningitis: prognostic factors. *Scand J Infect Dis* 1994, **26**: 95-102.
- TISSOT DUPON H. Les méningites purulentes. Données épidémiologiques et mesures prophylactiques actuelles. *FMC Méditerranée médicale* 1994, 19: 24-27
- TUDOR WILLIAMS G, FRANKLAND J, ISAACS D, MAYON-WHITE RT. *Haemophilus influenzae* type b disease in the Oxford region. *Arch Dis Child* 1989, **64**: 517-519
- URWIN G, YUAN MF, FELDMAN RA. Prospective study of bacterial meningitis in North Thames region, 1991-3, during introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine. *Br J Med* 1994, 309: 1412-1414.
- VETTER R, IVERSON GR, KUZEL MD. Adult meningitis: Rapid identification for prompt treatment. *Post graduate Medicine* 1993, **93**: 99- 112
- VINCENT T, GALGANI JN, HUPPERT M, SALKIN D. The natural history of coccidioid meningitidis; VA-Armed forces cooperative studies, 1955-1958. *Clin Infect Dis* 1993, 16: 247-254
- Voss L, LENNON D. Epidemiology, management and prevention of meningococcal infections. *Curr Opin Pediatr* 1994, 6: 23-28
- Voss L, LENNON D, GILLIES M. *Haemophilus influenzae* type b disease in Auckland children 1981-1987. *NZMedJ* 1989, 102:149-151
- Voss L, LENNON D, OKESENE-GAFA K, AMERATUNGA S, MARTIN D. Invasive pneumococcal disease in a pediatric population, Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13: 873-878
- WANG JF, CAUGANT DA, LI X et coll. Clonal and antigenic analysis of serogroup A *Neisseria meningitidis* with particular reference to Epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic of China. *Infect Immun* 1992, **60**: 5267-5282
- WARD JI, LUM MK, MARGOLIS HS et coll. *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan Eskimos: characteristics of a population with an unusual incidence of invasive disease. *Lancet* 1982, **1**: 1281-1285
- WENGER JD, HIGHTOWER AW, FAGKLAM RR et coll. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990, **162**: 1316-1323
- WENGER JD. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines on the epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Agents Dis* 1994, **2**: 324-332
- WHALEN CM, HOCKIN JC, RYAN A, ASHTON F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995, **273**: 390-394
- WRIGHT JP, FORD HL. Bacterial meningitis in developing countries. *Tropical Doctor* 1995, 25: 5-8

4

Données socio-économiques : Méningites à *Haemophilus influenzae* b

Haemophilus influenzae de type b est responsable d'infections bactériennes graves chez l'enfant de moins de 5 ans. La méningite est la forme clinique la plus fréquente. L'importance de ces affections a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, réalisées aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Ces études ont, dans le même temps, montré des différences importantes en matière d'incidence selon les pays et/ou les groupes ethniques. Ces maladies revêtent des formes variées et les méningites représentent la forme clinique qui entraîne le plus souvent des séquelles graves et des décès.

Coût des méningites à *Haemophilus influenzae* b

Le système d'information mis en place dans les réseaux de surveillance français permet de connaître la nature de la prise en charge médicale (durée de l'hospitalisation, type de service où le malade est hospitalisé...) de chaque patient identifié comme atteint d'une affection à *Haemophilus influenzae* b.

Le coût de l'hospitalisation initiale liée à une infection à *Haemophilus influenzae* b peut être déterminé en valorisant ces éléments à partir des prix de journée hospitaliers. Pour les séquelles neurologiques majeures (retards mentaux sévères, encéphalopathies, quadriplégies...), représentant 1 % des séquelles enregistrées, on dispose également d'une estimation établie à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance-Maladie prenant en compte les différents modes d'accueil possible (internat, externat, soins à domicile) et le nombre de jours de présence des enfants dans les centres d'éducation spécialisés. En ce qui concerne les séquelles neurologiques graves (hémiplégie, retard de développement psycho-moteur, épilepsie...), qui constituent 10 % des séquelles observées, les coûts retenus ont été précisés dans une étude française sur l'évaluation de la prise en charge des infirmités d'origine cérébrale chez le sujet de 0 à 20 ans (Philipot, 1992). Pour les séquelles auditives (5 à 10 % de l'ensemble des séquelles), une évaluation a été réalisée par un groupe d'experts ORL en différenciant surdité appareillée et non appareillée.

Une étude (Livartovski et coll., 1996) menée à partir des données recueillies dans le Val-de-Marne, l'un des deux départements pilotes français bénéficiant d'un réseau de surveillance renforcé, a permis d'estimer à environ 9 millions (en FF 1993) le coût des 196 cas de méningites recensés durant la période 1980-1990. Le coût moyen de prise en charge d'un cas de méningite due à *Haemophilus influenzae* b a pu être estimé à 46 000 francs pour la seule phase de traitement de la maladie, la durée moyenne d'un séjour hospitalier étant de 18,4 jours. Le coût d'une infection à *Haemophilus influenzae* b non méningitique a été estimé à 34 800 francs.

Le coût des séquelles est fortement dépendant de leur gravité. Il est de 21 000 francs par an et par individu lorsqu'il s'agit de séquelles auditives, de 23 900 francs par an lorsqu'il s'agit de séquelles neurologiques graves et il atteint

301 500 francs par an pour un individu atteint de séquelles neurologiques majeures (tableau 4.I). La prise en charge de ces séquelles est intégralement supportée par le système national de l'Assurance Maladie. Les coûts indirects liés aux pertes de production imputables à la maladie peuvent difficilement être pris en compte étant donné les difficultés méthodologiques inhérentes à ce type d'approche.

Tableau 4.1: Coût d'une méningite à *Haemophilus influenzae* b (prise en charge initiale et séquelles).

	Coût (FF 1993)
Prise en charge initiale	46 000
Séquelles majeures	301 500/an
Séquelles graves	23 900/an
Séquelles auditives	21 000/an

Retentissement des séquelles sur la qualité de vie des patients

Les séquelles définitives laissées dans un certain nombre de cas par les infections à *Haemophilus influenzae* b présentent des retentissements très différents sur la qualité de vie des patients atteints. Malgré les imperfections reconnues de ce type d'approche, il est intéressant de prendre en compte une pondération de ces retentissements en utilisant la méthode classique des QALY (*Quality Adjusted Life Year*).

L'échelle élaborée par Rosser et Kind (1978) établit une pondération des différents états de santé selon deux dimensions traduisant la gêne fonctionnelle et le retentissement psychologique. En 1988, Gudex et Kind (1988) ont proposé un questionnaire simplifié et un algorithme permettant d'aboutir aux différents états de la classification de Rosser.

Une version française de ce questionnaire (Fagnani et coll., 1992) a été utilisée pour établir un classement des états de santé correspondant aux différentes expressions cliniques des infections à *Haemophilus influenzae* b et de leurs conséquences. Pour chacun des états de santé envisagés à la suite d'une infection à *Haemophilus influenzae* b, des scores ont été attribués dans chacune de ces dimensions en s'appuyant sur des avis d'experts. L'application de l'algorithme de Gudex et Kind permet alors de définir le coefficient de qualité de vie à retenir pour l'état de santé envisagé (tableau 4.II). Lorsque l'infection n'entraîne pas de séquelle permanente et ne nécessite qu'un traitement ambulatoire ou une hospitalisation de quelques jours, on peut considérer que l'impact des infections à *Haemophilus influenzae* b sur la qualité de vie des patients est négligeable (Livartovski et coll., 1996).

Les coefficients de qualité de vie retenus sont de 0,371 pour les séquelles majeures, de 0,840 pour les séquelles graves et de 0,977 pour les séquelles auditives isolées, sachant qu'un coefficient de 0 correspond à la mort et un coefficient de 1 équivaut à une parfaite santé physique et morale.

Tableau 4.11 Évaluation de l'impact des trois types de séquelles de méningites sur la qualité de vie des patients.

	Atteintes auditives partielles	Séquelles graves	Séquelles majeures
Mobilité	Indépendance totale	Aide nécessaire pour quitter La maison	Confié au lit
Soins personnels	Aucune interférence	Difficulté à assurer tout Soin personnel	Difficulté à assurer tout personnel
Activité habituelle	Aucune interférence	Légèrement affectée	Incapacité totale
Vie sociale	Aucune interférence	Tout type de vie Sociale affecté	Tout type de vie Sociale affecté
Etat moral	Très affecté	Très affecté	Très affecté
Coefficient	0,977	0,840	0,371
De quantité de vie			

BIBLIOGRAPHIE

- CLEMENTS DA, BOOY R, DAGAN R, GILBERT GL et coll. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 362-367
- FAGNANI F, LAFUMA A, SEVERO C. La mesure de la Qualité de la Vie et l'évaluation économique du médicament: présentation et discussion de l'échelle de Rosser. *J Econ Medical* 1992, **10**: 237-251
- FERRY PC, CULBERTSON JL, COOPER JA et coll. Sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis. In: Sell SH, Wright PF. (eds) *Haemophilus influenzae*. New York, Elsevier Sciences Publishing Co 1982, 111-116
- GUDEX C, KIND R The QALY Toolkit. Discussion Paper N°38 1988, Centre for Health Economics, University of York
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, DETOURNAY B, REINERT P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996, **14**: 495-500
- PHILIPOT L. Évaluation du coût du traitement de l'infirmité d'origine cérébrale chez le sujet de 0 à 20 ans Mémoire du diplôme de socio-économie de la santé 1992 juin Université Montpellier 1.
- ROSSER R, KIND R A scale of valuations of states of illness, is there a social consensus ? *Int J Epidemiol* 1978, **7**: 347-358
- TAYLOR HG, MICHAELS RH, MAZUR PM, BAUER RE, LIDEN CB. Intellectual, neuropsychological, and achievement outcomes in children six to eight years after recovery from *Haemophilus influenzae* meningitis. *Paediatrics* 1984, **74**: 198-205

II

Traitement et prévention vaccinale

Introduction

Quels sont les traitements disponibles ?

Y a-t-il des schémas thérapeutiques définis ?

Doit-on tenir compte de l'âge ?

Quels sont les vaccins actuellement mis sur le marché ?

Quelles sont leurs efficacités ?

Quelles sont les stratégies vaccinales pour chaque type de méningite ?

La méningite bactérienne est une maladie infectieuse dont la gravité implique un traitement antibiotique mis en place le plus rapidement possible. Le diagnostic ne peut-être établi avec certitude que par l'isolement de la bactérie à partir d'un prélèvement de liquide céphalo rachidien. Pour toute suspicion de méningite, la ponction lombaire est donc le premier geste médical à prévoir. Un large panel d'antibiotiques disponibles, en particulier de β lactamines, devrait rendre aisé le traitement des méningites. C'est sans compter sur la résistance de certaines souches apparue récemment. La stratégie thérapeutique doit donc être particulièrement bien choisie pour permettre une action rapide avant même l'identification du germe en cause. Trithérapie chez le nouveau-né ou bithérapie chez l'enfant et l'adulte, le traitement d'attaque doit tenir compte de cette situation. Défini par consensus au vu des données épidémiologiques actuelles, le traitement peut ensuite être adapté en fonction de la sensibilité de la souche isolée.

Face à cette émergence de souches résistantes, la prévention vaccinale prend tout son intérêt. Le potentiel vaccinal disponible pour lutter contre les méningites est loin d'être négligeable, bien qu'encore largement imparfait. Un seul vaccin, le vaccin anti-Haemophilus influenzae b. satisfait aujourd'hui à toutes les conditions d'efficacité chez le jeune enfant. Il a été introduit dans le calendrier vaccinal des nourrissons en France depuis 1994. Administré dans une formulation comprenant quatre autres vaccins (diphtérie, tétanos, coque loche, poliomyélite) il est remarquablement coût efficace. Les vaccins actuels contre le méningocoque A et C et le pneumocoque sont des vaccins non conjugués, insuffisamment efficaces chez l'enfant de moins de deux ans pour qu'une stratégie vaccinale étendue puisse être envisagée.

Les vaccins anti-méningococciques A et C sont donc proposés comme vaccination de circonstance en cas d'épidémies et pour les sujets séjournant dans les régions endémiques. Quant au vaccin anti-pneumocoque, réservé aux groupes à risque, il mériterait une plus large utilisation en particulier chez les sujets de plus de 60 ans particulièrement sensibles aux infections pneumococciques.

Enfin, il convient de souligner que la vaccination par le BCG, réalisée le plus tôt possible dans la vie avant tout contact avec le bacille tuberculeux, a permis de prévenir en grande partie la méningite tuberculeuse dans notre pays.

5

Traitement antibiotique et adjuvant

Compte-tenu de la gravité des méningites bactériennes, le traitement antibiotique est souvent instauré dès que la ponction lombaire est réalisée, avant même l'identification du germe. Même en l'absence des données microbiologiques, choix probabiliste peut être fondé sur d'éventuels éléments d'orientations étiologiques, les données épidémiologiques et la présence de signes de gravité. Le choix s'orientera:

- en faveur de *Streptococcus pneumoniae*, s'il existe des antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, en présence d'une rhinorrhée, en cas de début brutal, en présence de signes neurologiques, d'une otite, de sinusite ou d'une pneumopathie associée, en cas d'asplénie ou d'infection par le VIH;
- en faveur de *Neisseria meningitis*, en fonction des données épidémiologiques et/ou en présence d'un purpura;
- en faveur de *Listeria monocytogenes*, en cas d'immunodépression, de signes de thrombo-encéphalite ou en présence de LCR peu trouble à formule panachée;
- en faveur d'*Haemophilus influenzae* b. quand le sujet a moins de 5 ans et, bien sûr, n'est pas vacciné contre *Haemophilus influenzae* b.

Le traitement des méningites bactériennes a pour but de stériliser le plus rapidement possible le foyer infectieux afin de réduire le risque de mortalité et de séquelles neurologiques ou sensorielles. Le traitement antibiotique doit être bactéricide car, à la différence du sérum, le LCR ne possède pas de bactéricidie naturelle et ne peut donc s'opposer à la pénétration et à la multiplication des bactéries: l'activité des macrophages, des anticorps et du complément y est réduite (Scheld et Sande, 1983). La bactéricidie induite par le traitement antibiotique doit être rapide, puisqu'une bactéricidie lente et un retard à la stérilisation du LCR ont été corrélés avec une augmentation de l'incidence des séquelles chez les survivants (Lebel et Mc Cracken, 1989). En raison de la multiplication lente des bactéries dans le LCR (temps de génération du pneumocoque de 60 minutes dans le LCR, contre 20 minutes en bouillon de culture, Ernst et coll., 1983) et de la présence habituelle d'un fort inoculum bactérien (concentration fréquemment supérieure à 10^6 germes/ml de LCR, Bingen et coll., 1990) une bactéricidie rapide est cependant difficile à obtenir. Pour obtenir un effet bactéricide optimal (diminution de l'inoculum bactérien initial de 1 \log_{10} UFC (unité formant colonie)/ml/h), la concentration intra-rachidienne d'antibiotique doit être 10 fois supérieure à la concentration minimale

bactéricide (CMB) déterminée in vitro (Täuber et coll., 1984; Mc Cracken et Calfata, 1985). Pour les antibiotiques bactéricides, dont la concentration minimale inhibitrice (CMI) est très proche de la CMB, un quotient inhibiteur (QI = concentration in situ au pic/ CMI du germe en cause) supérieur ou égal à 10 au niveau du LCR est donc un préalable à l'obtention d'une activité bactéricide maximale. Le traitement antibiotique doit également présenter une bonne activité bactéricide systémique, car une phase de dissémination sanguine précède ou est associée à l'envahissement des méninges.

La résistance aux antibiotiques sera le plus rapidement possible déterminée par le résultat des investigations bactériologiques demandées en urgence: antibiogramme par diffusion sur disque d'oxacilline (β -lactamines) ou en gélose et détermination de la CMI. La valeur de la CMI par rapport aux concentrations critiques (concentrations sériques minimale et maximale pour un antibiotique) permet de définir la sensibilité de chaque souche: si la CMI est supérieure à la concentration critique maximale, on parle de souche de haut niveau de résistance; si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques, la souche est de résistance intermédiaire; enfin, les souches sensibles ont une CMI inférieure à la concentration critique minimale.

Antibiothérapie d'attaque

Le traitement antibiotique d'attaque mis en route dès que la ponction lombaire est effectuée doit tenir compte de l'âge du sujet lorsque l'étiologie n'est pas connue et l'examen direct négatif. Le tableau 5.1 indique les antibiotiques recommandés pour ce traitement de première intention (9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 1996).

Antibiothérapie chez le nouveau-né

Trois germes sont responsables en France de 90 % des méningites néonatales: le streptocoque du groupe B, généralement de sérotype III (60 %), *Escherichia coli* K1 (20 %) et *Listeria monocytogenes* (5 %). De façon exceptionnelle, d'autres bactéries peuvent être en cause (entérocoques, entérobactéries, *Haemophilus influenzae*...). Le traitement initial des méningites néonatales peut-être orienté par l'examen direct du LCR et des prélèvements périphériques, la positivité des antigènes solubles dans le LCR, le sang ou les urines, et par l'anamnèse materno-fœtale. Ce traitement comprend classiquement une association β -lactamine + aminoside. Bien que la pénétration méningée des aminosides soit faible, leur addition aux

β -lactamines permet d'accélérer la vitesse de bactéricidie et de faire chuter rapidement l'inoculum bactérien.

Traitement antibiotique et adjuvant

Tableau 5.1: Antibiothérapie d'attaque des méningites.

Antibiothérapie			
Nouveau-né	Amoxicilline	C3G (céfotaxime,ceftriaxone)	Aminoside
Nourrisson	Vancomycine	C3G (céfotaxime,ceftriaxone)	
Enfant			
Adulte			

Cependant, aucune β -lactamine n'est efficace à la fois sur les trois principaux germes. Les céphalosporines, y compris celles de 3^{ème} génération (C3G), sont toujours inactives vis-à-vis de *Listeria monocytogenes* et des entérocoques. D'autre part, 30 à 50 % des *Escherichia coli* sont résistants à l'amoxicilline, par production de pénicillinase plasmidique de type TEM. Le streptocoque du groupe B est par contre toujours sensible à l'amoxicilline et aux C3G. Ainsi, lorsqu'aucune étiologie bactérienne particulière n'est suspectée, une trithérapie initiale associant amoxicilline, une C3G et un aminoside sera instaurée jusqu'à obtention du résultat des cultures bactériennes. Parmi les C3G, la préférence va actuellement à la céfotaxime, qui bénéficie d'un recul important d'utilisation chez le nouveau-né, est faiblement excrétée dans la bile et donc modifie peu la flore fécale. L'adaptation du traitement se fera secondairement en fonction du germe isolé:

- s'il s'agit d'un streptocoque du groupe B. le traitement consistera en une association amoxicilline ou C3G + aminoside pendant 10 jours, puis en une monothérapie par une β -lactamine pour une durée totale de 15 jours.
- s'il s'agit de *Listeria monocytogenes*, une bithérapie amoxicilline + aminoside sera indiquée pendant 10 jours, relayée par une monothérapie par amoxicilline pour une durée totale de 3 semaines.
- s'il s'agit d'*Escherichia coli*, une bithérapie par C3G + aminoside sera instaurée pendant 10 jours et suivie d'une monothérapie par céfotaxime pour une durée totale de 3 semaines. En cas de suspicion d'infection à bacille à Gram négatif, notamment d'*Escherichia coli*, l'adjonction à la bithérapie initiale d'une fluoroquinolone (ciprofloxacine) pendant les 3 premiers jours de traitement a été proposée pour diminuer le risque potentiel de localisations cérébrales (Aujard et coll., 1994).

Les posologies et le rythme d'administration de ces antibiotiques doivent être adaptés à l'âge gestationnel du nouveau-né (tableau 5.II). L'efficacité du traitement est contrôlée par une nouvelle ponction lombaire, effectuée après 24 à 48 heures de traitement. Le LCR doit être stérile et la glycorachie s'être normalisée. La persistance d'une glycorachie basse évoque une ventriculite.

Tableau 5.11: Antibiothérapie des méningites néonatales: posologie de la trithérapie associant amoxicilline, céphalosporines de 3ème génération (C3G) et aminosides.

		Nouveau-nés	
≤ 7 jours		>7 jours	
	dose (mg/kg/j)	nombre d'injections	dose(mg/kg/j) nombre d'injection
<u>β-lactamines</u>			
Amoxicilline	200	2	200 3
<u>C3G</u>			
Cefotaxime	150	2	150 3
Ceftriaxone	150	1	100 1
<u>Aminosides</u>			
Gentamicine	4	2	6* 2
Netilmicine	4-6	2	4-6 3
Amikacine	10-15	2	10-15 3

*La dose est de 4mg/kg/; en cas de prématurité.

Antibiothérapie chez l'enfant et l'adulte

Le traitement de première intention le mieux adapté semble être une bithérapie C3G + vancomycine qui permet d'agir sur les trois principales bactéries (*Haemophilus influenzae* b. *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*), y compris sur des souches de pneumocoques de moindre sensibilité aux C3G (CMI $> 0,5$ mg/1). Les posologies chez l'enfant et l'adulte sont indiquées dans le tableau 5.III. Dès que le diagnostic de méningite à pneumocoque est éliminé ou lorsque la CMI du pneumocoque est $\leq 0,5$ mg/1, une monothérapie classique par C3G peut être prescrite chez le nourrisson et l'enfant, et un traitement par amoxicilline ou C3G chez l'adulte.

Antibiothérapie après identification du germe

Trois bactéries prédominent dans les méningites du nourrisson et de l'enfant: *Haemophilus influenzae* b. *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Chez l'adulte, *Haemophilus influenzae* est quasi absent, alors que *Listeria monocytogenes* est fréquemment retrouvée.

Méningites à *Haemophilus influenzae* b

Haemophilus influenzae b est une bactérie naturellement très sensible à de nombreux antibiotiques, en particulier à l'amoxicilline et au chloramphénicol, qui ont constitué pendant très longtemps les antibiotiques de choix dans le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae*. Cependant, l'apparition d'une résistance acquise à l'amoxicilline par production de β -lactamase de type TEM, qui atteint actuellement 50 % des souches isolées du LCR (Schoendorf et coll., 1994), ne permet plus de préconiser l'utilisation d'amoxicilline en première intention. Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G: ceftriaxone, céfotaxime), bien tolérées, très actives sur *Haemophilus influenzae* b producteur de β -lactamase et ayant un QI de l'ordre de 500 dans le LCR, sont donc indiquées dans le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae* b chez le nourrisson (âgé de 3 mois à 3 ans). Un index inhibiteur 50 fois plus élevé par rapport à l'amoxicilline et une vitesse de bactéricidie plus rapide sont en faveur du maintien de l'administration de C3G, même si la souche est sensible à l'amoxicilline.

Tableau 5.III : Posologie de l'antibiothérapie d'attaque chez l'enfant et l'adulte.

Posologie (mg/kg/j)		
	Enfant	Adulte
<u>C3G</u>		
Céfotaxime	200-300/4 perfusions	200-300/4 perfusions
Ceftriaxone	70-100/1 à 2 injections IV	70-100/1 à 2 injections IV
<u>Vancomycine</u>	40-60/4 perfusions	

Les posologies actuellement recommandées sont

- pour la céfotaxime, 200 mg/kg/j répartis en quatre injections intra-veineuses, la première injection étant de 100 mg/kg de manière à obtenir le plus rapidement possible une concentration efficace dans le LCR (dose de charge);
- pour la ceftriaxone, 50 à 80 mg/kg en une ou deux injections intra-veineuses, précédées d'une dose de charge de 100 mg/kg.

La durée du traitement parentéral est de 10 jours, tout au moins pour les formes sans complications. L'adjonction d'un aminoside pendant les premiers jours du traitement pourrait présenter un intérêt, malgré le faible passage méningé de ces molécules. En effet, l'étude in vitro de la bactéricidie en présence de faibles concentrations d'aminosides, analogues à celles retrouvées dans le LCR au cours du traitement des méningites, montre une augmentation de la vitesse de bactéricidie par rapport à celle de la céfotaxime seule (Bingen et coll., 1988). La libération du lipo-oligosaccharide (LOS), en partie responsable des lésions observées au cours des méningites, serait par ailleurs inhibée lors de l'utilisation de cette association, par un mécanisme d'adsorption (Bingen et coll., 1992). Une étude clinique multicentrique a par ailleurs montré l'efficacité clinique et la tolérance de cette bithérapie (Autret et coll., 1993).

Méningites à *Neisseria meningitidis*

Les méningites à *Neisseria meningitidis* ne posent pas pour le moment de problèmes thérapeutiques. Elles sont traitées par une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime à la même posologie que dans les méningites à *Haemophilus influenzae* b). La durée du traitement intraveineux est de 5 à 7 jours.

Le traitement de choix des méningites à méningocoques a longtemps été fondé sur l'administration de pénicilline G. Toutefois, une résistance modérée de souches de méningocoques à la pénicilline G, définie par une augmentation des CMI entre 0,12 et 1 mg/l, a été rapportée dès 1985 en Espagne (Saez-Nieto et coll., 1987), où leur incidence atteint actuellement 30 %. En France, 18 souches présentant cette moindre sensibilité à la pénicilline ont été caractérisées par le Centre National de Référence des Méningocoques depuis 1991 (Bray et coll., 1995). Bien que ce phénomène demeure encore très limité, il est préférable actuellement de traiter directement les méningites à méningocoques avec une C3G.

L'apparition de résistance du méningocoque est liée à l'acquisition des mêmes plasmides que les *Neisseria gonorrhoeae* producteurs de pénicillinase (NGPP) ou à une diminution progressive de la sensibilité à la pénicilline. Ces souches résistantes sont en partie le fait de recombinaisons génétiques à partir des *Neisseriae* commensales, constitutionnellement de sensibilité diminuée à la pénicilline, en particulier *Neisseria cinerea* (Spratt et coll., 1992). Le mécanisme moléculaire responsable de la diminution d'activité de la pénicilline G est analogue à celui décrit pour les pneumocoques et met en jeu des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) dont l'affinité est diminuée (Spratt et coll., 1992).

Méningites à *Streptococcus pneumoniae*

Naturellement très sensible à un grand nombre d'antibiotiques, tout particulièrement à la pénicilline G. *Streptococcus pneumoniae* ne posait pas de problèmes thérapeutiques jusqu'à l'émergence et la brusque dissémination de souches de sensibilité anormale.

Etant donné l'augmentation de l'incidence des souches de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) isolées du LCR, le traitement de ces méningites a dû être reconsidéré. En effet la pénétration réduite de la plupart des antibiotiques dans le LCR et l'augmentation du niveau des CMI des antibiotiques utilisés risquaient de ne pas réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation du LCR, à savoir la nécessité d'obtenir un titre bactéricide du LCR $\geq 1:10$ (Mc Cracken et Sakata, 1985). Des recommandations ont donc été énoncées à l'issue de la 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse en 1996.

Chez l'enfant âgé de plus de 3 mois et chez l'adulte avec facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et/ou signes de gravité, la bithérapie d'attaque comportant une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) associée à la vancomycine est maintenue jusqu'à l'obtention des CMI. L'antibiothérapie est ensuite adaptée en fonction de la sensibilité de la souche:

- si la souche présente une sensibilité normale (CMI de la pénicilline G $< 0,1$ mg/l), il apparaît logique de revenir à une posologie classique d'amoxicilline (150-200 mg/kg/j);
- si la souche présente une sensibilité diminuée aux β -lactamines avec une CMI des C3G $< 0,5$ mg/l, le maintien de la céfotaxime ou de la ceftriaxone semble préférable à la prescription d'amoxicilline, du fait de leur CMI généralement plus faible et d'une meilleure diffusion méningée. La vancomycine peut être arrêtée.
- si la souche présente une CMI des C3G $\geq 0,5$ mg/l mais < 1 mg/ml, la poursuite du traitement par la bithérapie céfotaxime + vancomycine pour laquelle les études en modèle expérimental ont montré un effet synergique sur de telles souches (Friedland et coll., 1993) semble justifiée. Un protocole multicentrique d'étude de l'association céfotaxime + vancomycine en pédiatrie est actuellement en cours (Bingen et coll., 1994).
- si la CMI de la céfotaxime est > 1 mg/l, le traitement repose sur l'association vancomycine + rifampicine (Friedland et Istre, 1992; Friedland et coll., 1993; Astruc, 1994).

De nombreux auteurs insistent sur l'impérieuse nécessité de vérifier par ponction lombaire l'état du LCR à 24 h/36 h (Friedland et coll., 1993; Friedland, 1993; Kleiman et coll., 1993). En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de la seconde ponction lombaire, la CMI des antibiotiques et le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotique dans le LCR. A ce jour, il ne peut être codifié, l'association la plus appropriée étant choisie après concertation avec le microbiologiste, parmi les quelques solutions restantes (Doit et coll., 1994):

- l'association C3G + rifampicine, bien qu'antagoniste in vitro, est efficace dans le modèle expérimental (Friedland et coll., 1993) et ex vivo: en effet, une étude a montré que le LCR d'enfant traités par l'association ceftriaxone + rifampicine présentait la même activité que ceux traités par ceftriaxone + vancomycine (Klugman et coll., 1995).
- l'association C3G + fosfomycine, qui est synergique dans le modèle du caillot de fibrine sous cutané (Chavanet et coll., 1995)
- l'imipénème, qui garde des CMI extrêmement faibles vis-à-vis des souches présentant un haut niveau de résistance à la pénicilline. Les données cliniques concernant son efficacité sont très limitées, mais lors d'échecs enregistrés avec les C3G, certains patients ont été traités avec succès par l'imipénème. Cependant, cet antibiotique présente le risque d'induire des convulsions.

Chez l'adulte sans facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ni signe de gravité, le traitement de première intention doit comporter de préférence une C3G. L'amoxicilline est une option (posologie de 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions) notamment dans les régions où la prévalence de la résistance à la pénicilline des pneumocoques responsables d'infections invasives est de faible niveau. Après réévaluation clinique à 36 ou 48 heures, si l'évolution est favorable, et si la souche est de sensibilité normale à ces β -lactamines, la posologie de la C3G peut être réduite ou le traitement relayé par l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j). Lorsque la CMI de la C3G est $\geq 0,5$ mg/l, une ponction lombaire de contrôle est indispensable pour confirmer l'amélioration biologique et permettre la poursuite du traitement initial. En cas d'échec clinique et/ou biologique, le traitement doit être modifié en ajoutant, en première approche, la vancomycine.

Compte tenu de la gravité habituelle des méningites à pneumocoque, la tentation de raccourcir la durée du traitement comme dans les autres méningites bactériennes est moins forte. La durée préconisée pour le traitement est de 10 à 14 jours et peut être prolongée en cas de réponse lente au traitement et/ou de souches de sensibilité diminuée.

SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE DES PNEUMOCOQUES

En France, le Centre National de Référence des pneumocoques a mis en place depuis 1984 un réseau hospitalier multicentrique de surveillance de la résistance et une trentaine de centres hospitaliers lui ont adressé, de 1984 à 1994, 18 095 souches de pneumocoque dont l'étude a permis le suivi permanent de l'évolution de la résistance aux antibiotiques (tableau 5.IV). Jusqu'en 1980, seules sont observées des résistances aux tétracyclines (incidence > 25 % dans certains hôpitaux), aux sulfamides et au cotrimoxazole. Après cette date, apparaissent une résistance à l'érythromycine, qui touche 20 % des isollements en 1984 et progresse régulièrement et une résistance à la pénicilline (souches PRP), observée depuis 1979 (Peyrefitte et coll., 1979; Dublanchet et Durieux, 1979) et en augmentation régulière depuis 1985 (Geslin, 1995, figure 5.1). Les souches de haut niveau de résistance (CMI de la pénicilline G supérieure à 1 mg/ml) représentent aujourd'hui 63,7 % des PRP alors qu'elles n'atteignaient que 12,9 % en 1988 et 50,3 % en 1991; cette évolution vers des hauts niveaux de résistance survenant parallèlement à l'augmentation d'incidence des PRP aggrave encore le phénomène. En 1994, les CMI des PRP s'échelonnent de 0,125 à 4 mg/l de pénicilline.

Cette tendance à l'augmentation des souches résistantes est retrouvée dans d'autres pays d'Europe comme l'Espagne et la Hongrie et, plus récemment, certains pays d'Europe de l'Est (Millar et coll., 1991; Gur et coll., 1994) et l'Islande (Kristinsson et coll., 1992).

Tableau 5.1V: Incidence en 1994 des résistances à différents antibiotiques dans l'étude de 18 095 souches de *Streptoroccus pneumonies* isolées en France.

Antibiotiques	Résistance(%)
B lactamines	32
Chloramphénicol	28,5
Tétracyclines	30,3
Erythromycine	40,9
Cotrimoxazole	34,9
streptogramines et rifampicine	~ 0
glycopeptides	0
pénicilline + multirésistance	0

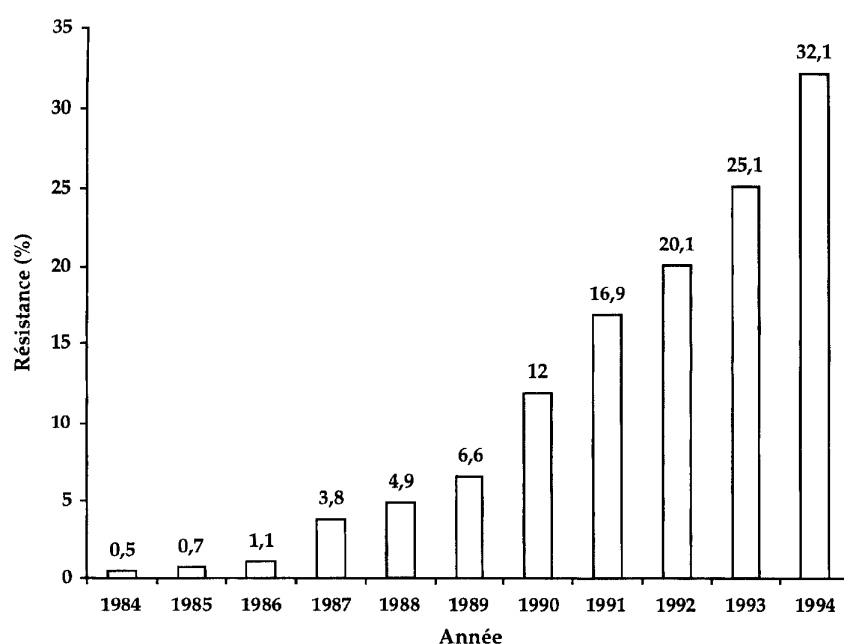


Figure 5-1 - Résistance (%) des souches de *Streptoroccus pneumonies* à la pénicilline G: évolution en France de 1984 à 1994 (Geslin, 1995).

La résistance des pneumocoques aux β -lactamines provient d'échangés génomiques avec des streptocoques commensaux du rhinopharynx, qui affectent les séquences nucléotidiques codant pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) et entraînent une diminution de l'affinité de ces PLP pour les β -lactamines. La résistance des pneumocoques aux autres antibiotiques est également d'origine chromosomique.

Méningites à autres germes

La sensibilité de *Streptococcus agalactiae* aux antibiotiques facilite le traitement. La gravité de l'infection et les concentrations importantes de germes observées, particulièrement dans le LCR, justifient la recherche d'une synergie bactéricide basée sur l'association ampicilline plus gentamicine. Cette association est, de plus, particulièrement indiquée lors d'infections à SGB tolérants à la pénicilline, occasionnellement rapportées (Siegel et coll., 1981).

Sur 154 souches de SGB isolées d'infections du nouveau-né en France (Geslin et coll., 1991), les pourcentages de souches résistantes aux antibiotiques étaient les suivants: gentamicine haut niveau (0 %), streptomycine haut niveau (3,2 %), kanamycine haut niveau (4,5 %), macrolides (2,6 %), pristinamycine (0 %), tétracyclines (84,4 %), chloramphénicol (1,9 %), pénicilline G (0 %). Les CMI de la pénicilline G étaient comprises entre 0,032 et 0,064 mg/1 (résultats identiques sur 75 souches étudiées en mars 1996).

Le traitement de référence des méningites à *Listeria monocytogenes* est constitué par la pénicilline G ou l'amoxicilline (200 mg/kg/j). Il est usuel d'associer dans les premiers jours un aminoside (gentamicine ou netilmicine), qui agit en synergie in vitro comme in vivo. L'alternative en cas d'allergie vraie aux β -lactamines est limitée à l'administration de chloramphénicol ou de cotrimoxazole.

Comme dans le cas des tuberculoses pulmonaires “ classiques ”, le traitement des méningites à *Mycobacterium tuberculosis* est fondé sur l'administration de quatre antibiotiques (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) pendant deux mois, suivie d'un traitement de quatre mois comportant la rifampicine et l'isoniazide. Il s'agit là du traitement standard, appliqué lorsque les souches bacillaires ne portent pas de résistance aux antibiotiques et que le malade supporte bien le traitement. Dans le cas des méningites, on associe aux antibiotiques des corticoides pour lutter contre le processus inflammatoire, dans la phase précoce du traitement. Ce traitement est donc lourd et de longue durée. Des toxicités peuvent apparaître, en particulier chez les patients atteints de SIDA. Le pronostic (troubles neurologiques) est d'autant plus mauvais qu'il s'agit d'un jeune enfant et que le stade de la maladie est avancé.

Corticothérapie

Malgré une antibiothérapie adaptée aux modifications épidémiologiques et les progrès effectués dans la prise en charge symptomatique, les séquelles à long terme des méningites purulentes restent sévères et de fréquence élevée.

Dans une enquête réalisée sur une série française en 1993, et confirmée en 1994 (Olivier et coll., 1995), il apparaissait que 20 % des enfants développaient une surdité de perception (souvent bilatérale sévère) et un enfant sur huit conservait des séquelles neurologiques (épilepsie, déficit moteur). La surdité serait secondaire à une atteinte corticale directe ou à un exsudat enveloppant les nerfs auditifs lors de leur entrée dans l'ethmoïde. Dans 2/3 des cas, la surdité est associée à une ataxie. Ainsi a-t'il pu être suggéré que le processus inflammatoire et/ou l'extension de l'inflammation pouvaient détruire l'organe de corti, les canaux semi-circulaires et/ou les axones préganglionnaires du nerf auditif. Les atteintes corticales cérébrales paraîtraient surtout secondaires à un processus ischémique lié à la baisse du débit sanguin régional.

Pour réduire la fréquence, en particulier des atteintes neurosensorielles, une corticothérapie a été préconisée depuis les travaux de Lebel et Mc Craken (1989). La complexité des études princeps et les données souvent difficiles à interpréter conduisent à des résultats souvent imprécis et contradictoires qui ne permettent pas, à l'heure actuelle, de guider une attitude consensuelle.

Données expérimentales

In vitro, la dexaméthasone (DXM) inhibe la production de TNF lorsqu'elle est administrée avant la libération d'endotoxine. Elle est inefficace lorsque la synthèse de TNF a déjà débuté. Elle diminue également la synthèse d'interleukine (IL-1) par les macrophages, en particulier en inhibant la transcription du gène d'IL 1 et en altérant la stabilité de son ARN messager. Elle semble, de plus, inhiber l'activité de la phospholipase A2, ce qui entraîne une diminution de la production des prostanoïdes et des leukotriènes. Cette action est observée lorsque la dexaméthasone précède les toxines dans le milieu de culture.

La corrélation entre le taux d'IL-1 et de TNF et le pronostic a été étudiée par Mustafa et coll. (1990), en prenant le cas de 200 enfants traités par céfuroxime et ceftriaxone associés à un corticoïde ou à un placebo. Lors de l'examen de contrôle du liquide céphalo-rachidien réalisé 18 à 30 heures après le début du traitement, le taux d'IL 1 est significativement réduit dans le groupe traité par la dexaméthasone, alors que les variations du TNF ne sont pas significatives.

Évaluation clinique de l'efficacité de la corticothérapie

Différentes études cliniques sur l'efficacité des corticoïdes dans les méningites purulentes peuvent être schématiquement individualisées:

- Les premières discutent de la prévention séquellaire éventuelle de la dexaméthasone dans les méningites purulentes de l'enfant, tous germes confondus. Toutes ces études comportent des cas numériquement limités de méningites à pneumocoque. Les antibiotiques proposés diffèrent d'une série à l'autre, par leur nature, leur posologie et leur mode d'administration. La sensibilité du pneumocoque n'a la plupart du temps pas été évaluée. Cette série s'échelonne de 1969 à 1992, dans une période où la probabilité d'une résistance était plus faible qu'elle ne l'est actuellement. Prenant en compte les conclusions de ces travaux, les Guidelines américaines (*Committee on Infectious Diseases, 1990*) comme les recommandations françaises de 1992 (Conférence de consensus, 1993) ne proposaient aucune conclusion formelle sur l'intérêt éventuel des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes à pneumocoque.

- Dans les méningites à *Haemophilus*, l'étude de Lebel et Mc Cracken (Lebel et coll., 1989) analysant les résultats d'un traitement par la cefuroxime associé ou non à la dexaméthasone, mettent en évidence une réduction non significative, de 6 % à 3 %, des surdités sévères par le traitement à la dexaméthasone.

- le troisième groupe d'étude concerne exclusivement les méningites à pneumocoque. Dans des analyses rétrospectives, Brady et coll. (1981) rapportent deux cas de méningites à pneumocoque sensible traités par ampicilline-chloramphénicol ou pénicilline chloramphénicol et ayant reçu de la dexaméthasone à la dose de 1 mg/kg/jour, l'un pour surdité précoce constatée à 48 heures, l'autre pour non contrôle hémodynamique à J1. Les deux enfants ont eu une surdité définitive. Dans une autre étude, Kennedy et coll. (1991) analysent 97 enfants issus de plusieurs essais (47 hors protocole...). Dans cette étude, les enfants sont jeunes (82 % sont âgés de moins de 2 ans) et ont été atteints d'une méningite initialement sévère (choc septique initial présent dans 1/3 des cas). La dexaméthasone semble avoir eu des effets favorables dans la réduction des séquelles neurologiques et sensorielles regroupées de façon globale. Schaad et coll. (1993), dans une étude prospective regroupant 115 enfants traités par ceftriaxone (5 mg/kg/jour) associée à la dexaméthasone (60 cas) ou à un placebo (55), ont mis en évidence une réduction significative du taux de glucose dans le liquide céphalo-rachidien chez les enfants traités par la dexaméthasone, sans incidence cependant de ce traitement sur les autres marqueurs de l'inflammation. Des examens séquentiels effectués à 3, 9 et 15 mois ont permis d'identifier trois cas de séquelles neurologiques ou auditives chez les enfants traités

par la dexaméthasone contre 9 cas chez les enfants non traités du groupe placebo. Il a été conclu à un effet favorable de la dexaméthasone à la posologie proposée (0,4 mg/kg, dix minutes avant la première dose d'antibiotique, puis toutes les 12 heures pendant 48 heures). Kanra et coll. (1995) ont utilisé une méthodologie rigoureuse pour une étude prospective de 53 enfants traités en double aveugle versus placebo. Il faut relever cependant dans cette étude que tous les enfants sont âgés de plus de 2 ans, que le score de Glasgow est plus bas dans le groupe traité par la dexaméthasone et que le germe est sensible. Avec ces réserves, seules les séquelles auditives apparaissent significativement diminuées à 3 mois avec la dexaméthasone. Les séquelles neurologiques ne sont pas significativement diminuées. Ni les décès ni la surdité immédiate ne sont, par ailleurs, influencés.

Dans l'état actuel des études, l'analyse des données de la littérature montre qu'aucune ne répond encore à la globalité des paramètres permettant une évaluation correcte:

- Étude d'un seul type de germe;
- Évaluation d'un groupe d'âge homogène excluant le nouveau-né et l'adulte en séparant nourrisson et enfant;
- Définition précise des critères de gravité initiale, permettant une distribution équilibrée entre les groupes traités et le placebo;
- Antibiothérapie identique dans sa nature, sa posologie, son mode d'administration et sa durée;
- Traitement symptomatique (restriction hydrique et anticonvulsivant) codifié et identique entre les groupes;
- Définition précise des séquelles et rigueur dans les dates et techniques d'évaluation;
- Évaluation clinique, homogène des enfants sur le court comme sur le moyen terme;
- Corticothérapie homogène dans sa nature, son mode d'administration, son délai par rapport à l'antibiothérapie, sa posologie et sa durée.

Implications thérapeutiques immédiates

La situation actuelle semble devoir être examinée selon les réponses liées à la question suivante: si l'effet bénéfique de la dexaméthasone dans la prévention notamment des séquelles auditives des méningites purulentes ne paraît pas établi de manière déterminante, ce traitement n'est-il pas susceptible d'avoir des effets néfastes ? Quelques éléments de réponse peuvent déjà être apportés:

- Il a été établi que la dexaméthasone ne complique pas l'évolution des méningites virales;
- Dans une étude concernant les méningites bactériennes utilisant des souches résistantes à CMI élevée, Paris et coll. (1994) ont mis en évidence une diminution nette du taux de pénétration de la ceftriaxone et de la vancomycine dans le liquide céphalorachien en présence de dexaméthasone, alors que ni le taux de pénétration ni la concentration n'étaient modifiés pour la rifampicine. Ce fait avait conduit à proposer de ne pas utiliser la dexaméthasone dans les protocoles thérapeutiques des méningites purulentes à pneumocoque résistant, utilisant l'association céfotaxime à forte dose (300 mg/kg/jour) + vancomycine à forte dose (60 mg/kg/jour), alors que le recours à ce corticoïde restait ouvert dans les protocoles associant la céfotaxime à forte dose à la rifampicine (Bingen et coll., 1994). Une récente étude menée par Klugman et coll. (1995) montre que même sous dexaméthasone, la concentration de vancomycine dans le liquide céphalorachidien reste supérieure ou égale à 3 mg/l, ce qui autorise les recommandations les plus récentes à proposer le maintien de l'association de la dexaméthasone pour les différentes stratégies antibiotiques proposées, en tenant compte de la résistance du pneumocoque aux pénicillines.

Ainsi, l'intérêt corticoïdes ne semble pas strictement prouvé dans le contexte actuel, même si une tendance favorable semble devoir être retenue en faveur de leur éventuelle prévention des séquelles auditives. L'intérêt de ces stratégies doit être réévalué par des protocoles multicentriques, prospectifs, rigoureux et répondant aux 7 critères définis ci-dessus. De leurs conclusions pourra éventuellement apparaître l'impact d'une stratégie dans la prévention des séquelles des méningites purulentes du petit

enfant, dont on connaît la gravité pour le devenir et les lourdes menaces de handicaps entravant, notamment, l'intégration scolaire.

BIBLIOGRAPHIE

- APPELBAUM PC. World-wide development of antibiotic résistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987, 6: 367-377.
- ASTRUC J. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Propositions thérapeutiques. *Méd Mal Infect* 1994, **24**, spécial: 982-985.
- AUJARD Y, DE CREPY A, RENIER D, BEDU A, BINGEN E. Abscès du cerveau et méningites néonatales. 14ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, ter et 2 Décembre 1994. Abstract 340/C18.
- AUTRET E. AUJARD Y, et le groupe d'étude des méningites à *Haemophilus* de l'enfant. Méningites à *Haemophilus* influencée: essai thérapeutique multicentrique randomisé en double aveugle céfotaxime + amikacine versus céfotaxime + placebo. 13ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2-3 Décembre 1993. Abstract 297/P15.
- BERRON S. VASQUEZ JA. Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship ? *Clin Infect Dis* 1994, **18**: 161-165
- BINGEN E. LAMBERT-ZECHOVSKY N. AUJARD Y, LEMER G. SAUZEAU C, MATHIEU H. Early synergistic killing activity at concentrations attainable in CSF of amoxicillin or cefotaxime and aminoglycosides against *Haemophilus influenzae*. *Infection* 1988, **16**: 121-125.
- BINGEN E. LAMBERT-ZECHOVSKY N. MARIAN-KURKDJIAN P. DOIT C, AUJARD Y, FOURNERIE F, MATHIEU H. Bacterial count in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990, **9**: 278-281.
- BINGEN E. GOURY V, BENNAMII H. LAMBERT-ZECHOVSKY N. AUJARD Y, DARBORD JC. Bactericidal activity of β -lactams and amikacin against *Haemophilus influenzae*: effect on endotoxin release. *J Antimicrob Chemother* 1992, 30: 165- 172.
- BINGEN E. COHEN R. BOURRILLON A. Traitement des méningites à *Streptococcus pneumoniae* du nourrisson. *Arch Fr Pédiat* 1994, **11**: 756-758.
- BINGEN E. BOURRILLON A. Pneumocoque résistant en pédiatrie: incidences thérapeutiques. *Presse Med* 1995, 24: 137-142
- BRADY MT, KAPLAN SL, TABER LH. Association between persistence of pneumococcal meningitis and dexamethazone administration *Pediatrics* 1981, 99: 924-926
- BRAY P. LOMPRESZ F. GUIBOURDENCHE M, RIOU JY. Emergence de souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France. *Press Med* 1995, **24**: 1910
-
- CABELLOS C, VILADRICH PF, VERDAGUER R et coll. A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: experience with 84 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995, **20**: 1164-1168
- CHAVANET P. BELOEIL H. PECHINOT A, DUIGOU F. BUISSON JC, DUONG M, NEUWIRTH KAZMIERCZAK A, PORTIER H. In vivo activity and pharmacodynamics of cefotaxime or ceftriaxone in combination with fosfomycin in fibrin clots infected with highly penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39: 1736-1743.
- COHEN R. VARON E. GESLIN R. Résistance du pneumocoque en pédiatrie. *Presse Med* 1993, **22**: 893-895
- Committee on Infectious Diseases. Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children *Pediatrics* 1990, **86**: 130-33
- Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: Les méningites purulentes communautaires. Le Masne A. *Rev Int Ped* 1996, **267**: 23-26
- DOIT C, BONACORSI S. FREMAUX A, SISSIA G. COHEN R. GESLIN P. BINGEN E. In vitro killing activities of antibiotics at clinically achievable concentrations in cerebrospinal fluid against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, **38**: 2655-2659.

- DOIT C, BINGEN E. Détection de la résistance du pneumococque et choix du traitement optimal. *J Pédiatr Puer* 1995, **7**: 419-423
- DOIT C, DENAMUR E, PICARD B, GESLIN P, ELION J, BINGEN E. Mechanisms of the spread of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains causing meningitis in children in France. *J Infect Dis* 1996, **174**: 520-528.
- DUBLANCHET A, DURIEUX R. Isolement d'une souche de *Streptococcus pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques. *Nouv Presse Med* 1979, **8**: 872.
- ERNST JD, DECAZES JM, SARIDE HA. Experimental pneumococcal meningitis: role of leukocytes in pathogenesis. *Infect Immun* 1983, **41**: 275-279.
- FRIEDLAND IR, ISTRE GR. Management of penicillin-resistant Pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992, **11**: 433-435.
- FRIEDLAND IR. Therapy of penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal infections. *Ann Med* 1993, **25**: 451-455.
- FRIEDLAND IR, SHELTON S, PARIS M, RINDERKNECHT S, EHRETT S, KRISHER K, Mc CRACKEN GH. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 196-200.
- FRIEDLAND IR, PARIS M, EHRETT S, HICKEY S, OLSEN K, Mc CRACKEN GH. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, **37**: 1630-1636.
- GESLIN P, SISSIA G, SPICQ C, FRÉMAUX A. Infections néonatales à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe B (SGB). Étude coopérative multicentrique - 154cas (1987/1989): Epidémiologie, bactériologie. 11e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse - Paris 5-6 décembre 1991; Résumé N° 178/C
- GESLIN P, BUU-HOI A, FRÉMAUX A, ACAR JE. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992, **15**: 95-98.
- GESLIN P. Bêta-Lactamines et pneumocoques multirésistants isolés en France (1984-1994). *Med et Hyg* 1995, **53**: 2111-2118.
-
- GESLIN P, COHEN P, FREMAUX A, SISSIA G, SPICQ C, GEORGES S. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR. 9ème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Saint Etienne, 7 février 1996.
- GUÉRON G, GAGEY V, BRISSE E. Traitement des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant. *Méd Urg* 1993, **9**: 100-105
- GUR D, TUNCKANAT F, SENER B, KANRA G, AKALIN HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13**: 440-441.
- JACOBS MR, KOORNHOF HJ, ROBINS-BROWNE RM, STEVENSON CM, VERMAAK ZA, FREIMAN I, MILLER GB, WITCOMB MA, ISAACSON M, WARDJ, AUSTRIAN R. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978, **299**: 735-740.
- JOHN CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994, **18**: 188-193.
- KANRA GY, OZEN H, SECMEER G et coll. Beneficial effects of Dexamethazone in children with pneumococcal meningitis. *Ped Infect Dis J* 1995, **14**: 490-494
- KENNEDY WA, HOYT JM, Mc CRACKEN Jr GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child* 1991, **145**: 1374-78
- KLEIMAN MB, WEINBERG GA, REYNOLDS JK, ALLEN SD. Meningitis with beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*, the need for early repeat lumbar puncture. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 782-784.
- KLUGMAN KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990, **3**: 171-196.
- KLUGMAN KP, FRIEDLAND IR, BRADLEY JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, **39**: 1988-1992.
- KRISTINSSON KG, HJALMARSDOTTIR MA, STEINGRIMSSON O. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet* 1992, **339**: 1606-1607.
- LAURITSEN A, OBERG B. Adjunctive corticosteroid therapy in bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1995, **27**: 431-434
- LEBEL MH, HOYT JM, Mc CRACKEN Jr GH et coll. Comparative efficacy of Ceftriaxone and Cefuroxime for treatment of bacterial meningitis *J Pediatr* 1989: 1049-1054

LEBEL MH, MC CRACKEN GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989, **83**: 161-167.

MC CRACKEN GH JR, SAKATA Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, **27**: 141-145.

MILLAR M, GROVER M, OSBOURNE F, ANTONIOU A. Control of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Romania. *Lancet* (letter) 1991, 338: 323.

MUNOZ M, VALDERRABANOS ES, DIAZ E et coll. Appearance of resistance to beta-lactam antibiotics during therapy for *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Pediatr* 1995, **127**: 98-99

MUSTAFA MM, RAMILO O, SAEZ-LLORENS X, OLSEN KD, MAGNESS RR, MC CRACKEN GH. Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin beta, and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients. *Am J Dis Child* 1990, 144: 883-887

Neuvième Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Texte court. *Med Mal Infect* 1996, **26**: Suppl Février.

OLIVIER C, THIBAUT H, COHEN R et coll. Epidémiologie comparée (1993-1994) des méningites à *Streptococcus pneumoniae* de l'enfant (1 mois - 18 ans) en France. *Réunion Interdisciplinaire en chimiothérapie Anti-Infectieuse* 1995

PAAP CM, Bosso JA. Treatment options for the pharmacological therapy of neonatal meningitis. *Drugs* 1992, **43**: 700-712

PARIS MM, MICKEY SM, USHER MI et coll. Effect of Dexamethazone on therapy of experimental penicillin and cephalosporine resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, **38**: 1320-1324

PELTOLA H, KILPI T, ANTTILA M. Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340**: 592-594.

PEYREFITTE F, GALLAND A, MALHURET C, GOLDSTEIN FW, BOUVET A. Les pneumocoques aussi sont résistants aux antibiotiques. *Nouv Presse Med* 1979, **8**: 872.

PRERE MF, PAILLISSON J, GUIBOURDENCHE M, RIOU JY. Résistance à la tétracycline et production de bêta-lactamase chez les Neisseria commensales pharyngées. *Path Biol* 1988, **36**: 643-646.

QUAGLIARELLO V, SCHELD WM. Adjunctive therapy in bacterial meningitis. What make sense ? *Infect Agents Dis* 1992, **1**: 167-171

RIOU J, GUIBOURDENCHE M. Méningococcies: Epidémiologie 1987-1992. Données actuelles. *Med Mal Infect* 1992, **22 HS**: 10-17.

SAEZ-NIETOJA, FONTANALS D, GARCIA DEJALON J, MARTINEZ DE ARTOLA V, PENA P, MORELA MA, VERDAGUER R, SANFELIU I, BEHO BLASCO C, PEREZ SAENZ JL, CASAL J. Isolation of Neisseria meningitis strains with increase of penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect* 1987, **99**: 463-469.

SCHAAD VB, LIPS V, GNEHM HE et coll. Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993, **342**: 457-460

SCHELD WM, SANDE MA. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *J Clin Invest* 1983, **71**: 411-419.

SCHOENDORF KC, ADAMS WG, KIELY J L, WENGER J D. National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 1994, **93**: 663-668.

SCHREIBER JR, JACOBS MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am* 1995, **42**: 519-537

SIEGEL JD, SHANNON KM, DE PASSE BM. Recurrent infection associated with penicillin tolerant group B streptococci: a report of two cases. *J Pediatr* 1981, **99**: 920.

SPRATT BG, BOWLER JD, ZHANG QY, ZHOU J, MAYNARD SMITH J. Role of interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal Neisseria species. *J Mol Evol* 1992, **34**: 115-125.

TAUBER MG, DOROSHOW AC, HACKBARTH CJ, RUSNAK MG, DRAKE TA, SANDE MA. Antibacterial activity of β -lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984, **149**: 568-574.

TÄBER MG, ZAK O, SCHELD WM, HENGSTLER B. SANDE MA. The post-antibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. J Infect Dis 1984, 149: 575-583.

THABAUT A, DUROSOIR J L, SALIOU P. DOLIVO M , LECAM J Y, WEINMAN J M, MARTIN-BOUYER G. Premier isolement en France d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* productrice de pénicillinase. *Nouv Presse Méd* 1979, **8**: 2903-2904.

TUNKEL AR, SCHELD WM. Acute meningitis. In Mandel, Douglas, Benett, DOLIN (Eds.) *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill-Livingstone New York 1995: 831-863.

YURKOWSKI PJ PLAISANCE KI. Prevention of auditory sequelæ in pediatric bacterial meningitis: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1993, **13**: 494-499

6

Antibioprophylaxie

L'annonce d'un cas de méningite en milieu scolaire est toujours un événement sensible. En novembre 1994, la déclaration d'un cas de méningite à méningocoque de séro groupe C dans une école maternelle de la région parisienne sème la panique. Les mesures prophylactiques mises en place avec rapidité et efficacité par le médecin scolaire du secteur et les équipes du Service de Promotion en Faveur de la Santé des Elèves (en accord avec la Direction Générale de la Santé et le Centre national de référence des méningocoques de l'Institut n'auront pas raison de l'inquiétude des parents et des enseignants - les médias s'en font l'écho et mobilisent l'opinion publique.

Pourtant, la conduite à tenir en cas de suspicion de méningite a été parfaitement définie par les pouvoirs publics ayant en charge la santé des populations. Dans les pays développés, une antibioprophylaxie est systématiquement appliquée aux cas contacts, pour juguler les épidémies à *Neisseria meningitidis* et à *Haemophilus influenzae b*. On entend par “ cas contact ” toute personne ayant eu chaque jour plus de 4 heures de contact avec le cas index, et cela durant la semaine ayant précédé la maladie du cas index.

Haemophilus influenzae b

La prévention est justifiée par le fait que le risque pour un sujet contact exposé de présenter une infection invasive à *Haemophilus influenzae b* est estimé à 5 %. En fait, ce risque est variable selon la période de l'année et l'importance de la collectivité.

On recommande l'administration de rifampicine à la dose de 20 mg/kg/jour, sans dépasser la dose quotidienne de 600 mg, en une seule prise pendant 4 jours pour tous les sujets d'une famille où se trouve le cas index et comportant des enfants de moins de 5 ans autres que le cas index (Granoff et Ward, 1984; Moxon, 1985).

Quant à la prophylaxie chez les contacts en crèche, garderie, école, elle est discutée et la prophylaxie systématique n'est pas recommandée, tout au moins si le cas index est unique.

L'efficacité de cette chimioprophylaxie est discutée, d'autant qu'elle a pu induire une résistance à la rifampicine (Nicolle et coll., 1982), mais on peut obtenir dans plus de 95 % des cas la disparition d'*Haemophilus influenzae* b du naso-pharynx des contacts.

Rappelons que la vaccination avec un vaccin conjugué est recommandée pour l'entourage chez les enfants de moins de 5 ans, un taux d'anticorps protecteurs pouvant être obtenu en 2 à 3 semaines.

Neisseria meningitidis

La prévention de la dissémination du méningocoque à partir du malade requiert d'isoler le malade, bien qu'il soit rapidement non contagieux sous antibiothérapie, et de l'écarter du milieu scolaire jusqu'à sa guérison clinique. En France, la prévention chez les sujets contacts, tels qu'ils sont définis par la circulaire de la Direction Générale de la Santé du 5 février 1990 (figure 6.1), fait appel à la rifampicine, administrée pendant 2 jours à la dose de 600 mg deux fois par jour chez l'adulte, 10 mg/kg/jour répartis en 2 prises quotidiennes chez l'enfant âgé de 1 mois à 12 ans et 5 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant âgé de moins de 1 mois. Cependant, certaines souches du méningocoque sont résistantes à la rifampicine. En cas de contre-indication à la rifampicine (hypersensibilité, grossesse, maladie hépatique grave, alcoolisme, porphyrie...), la prévention repose sur la prise de spiramycine pendant 5 jours, à la dose de 3 000 000 d'UI deux fois par jour chez l'adulte, et de 75 000 UI/kg deux fois par jour chez l'enfant.

D'autres antibiotiques ont pu être utilisés, telle la ceftriaxone à la dose de 250 mg en une seule injection intramusculaire. L'utilisation de rifampicine risquant d'augmenter le nombre de souches résistantes de pneumocoques, il conviendrait de rechercher une autre antibioprophylaxie.

La prévention par vaccination s'adresse aux sujets ayant eu des contacts proches et répétés avec un malade atteint d'une méningite à méningocoque de séro groupe A ou C, et aux collectivités d'enfants en bas âge où la promiscuité est grande. Cette prophylaxie vaccinale est envisagée dès l'âge de 3 mois en présence d'un séro groupe A, et dès l'âge de 1 an en cas de séro groupe C. L'immunité apparaît dès le 10^{ème} jour après la vaccination.

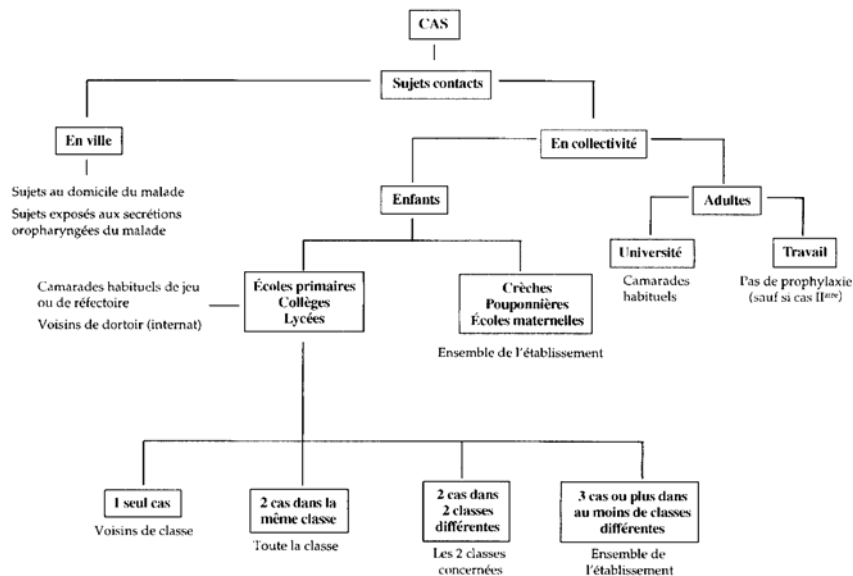


Figure 6-1-Personnes concernées par les mesures de prophylaxie des infections à méningocoques (circulaire de la DGS, 05.02.90).

Mycobacterium tuberculosis

La vaccination BCG entraîne la positivité des réactions tuberculiniques. Ce faisant, elle prive d'un moyen diagnostique des primo-infections, dont la manifestation essentielle est également la positivisation des réactions tuberculiniques. Tel est l'argument de certains pour contrer le BCG. De fait, lors des enquêtes effectuées chez des enfants autour d'un cas contagieux, le problème de l'interprétation d'une réaction tuberculinique positive peut se poser. Les directives sont claires à ce sujet: une intradermo réaction (à 5 unités de tuberculine PPD ou de 2 unités de tuberculine RT23) de plus de 5 mm doit entraîner un traitement antibiotique préventif, quels que soient les antécédents vaccinaux.

Le dépistage des primo infections dans le contexte de la vaccination généralisée a été défini (Schwoebel et coll., 1995). Il se fait chez les personnes en contact étroit avec un cas contagieux grâce à l'IDR à 10 UI (ainsi que la radiographie pulmonaire d'emblée chez les enfants de moins de 5 ans). La primo-infection est mise en évidence chez les vaccinés soit sur une augmentation de 10 mm ou plus entre deux tests effectués à moins de 2 ans d'intervalle, soit sur une induration de plus de 10 mm chez un vacciné ancien. Si l'induration est inférieure à 10 mm, il convient de répéter le test deux mois plus tard. Si l'induration au 2ème test a augmenté d'au moins 10 mm, il s'agit d'une primo infection récente.

Chez les personnes infectées par le VIH:

- si le taux de lymphocytes CD4 est $> 500/\text{mm}^3$, la démarche décrite ci- dessus, chez le sujet sain, est appliquée;
- si le taux de CD4 est $< 500/\text{mm}^3$, la primo-infection récente est probable si l'induration est > 10 mm au premier test chez une personne vaccinée depuis moins de 15 ans, ou > 5 mm chez une personne non vaccinée ou vaccinée depuis plus de 15 ans;

• si l'induration est < 5 mm et si les lymphocytes D4 sont $< 200/\text{mm}^3$, on recherchera une anergie en pratiquant les tests cutanés avec au moins deux autres antigènes (Multitest Mérieux). Si les réactions sont négatives, la primo-infection récente est possible et la chimioprophylaxie est indiquée pour une personne, vaccinée ou non, en contact avec un cas contagieux.

La chimioprophylaxie antituberculeuse est le traitement de sujets contacts qui n'ont pas de maladie évolutive patente. Classiquement, l'antibioprophylaxie de l'enfant et de l'adulte est fondée sur l'administration d'isoniazide (INH) à la dose de 5 mg/kg/j, avec un maximum de 300 mg par jour, pendant une durée de 6 mois (International Union against Tuberculosis, 1982; Grosset, 1989).

BIBLIOGRAPHIE

BÉGUÉ R. Traitement préventif de la tuberculose chez l'enfant contact. Éléments décisionnels et modalités thérapeutiques. *Med Mal Infect* 1995, 25: 384-387

Direction Générale de la Santé. Prophylaxie des infections à méningocoques. Circulaire du 5 février 1990. *Arch Fr Pédiatr* 1990, 47: 399-401

GRANOFF DM, WARD JI. Current status of prophylaxis for *Haemophilus influenzae* infections. In: Mc Graw-Hill Inc. (Ed.) *Current clinical topics in infectious diseases*. New York 1984, 290-315

GROSSET JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Relu Infect Dis* 1989, 11: S347-S352

International Union against Tuberculosis, committee on prophylaxis. Efficacy of various duration of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five-years follow up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982, 60: 555-564

MOXON ER. *Haemophilus influenzae*. In: *Principles and practice of infectious diseases*. 2nd édition. Wiley and sons Inc. John, Ed. NY, 1985, 1274-1279

NICOLLE LE, POSTE B, LOTELEWTZ E et coll. Emergence of rifampicin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982, 21: 498-500

PERRONNE C. Tuberculose: traitement de l'adulte contact. Éléments décisionnels et modalités thérapeutiques. *Med Mal Infect* 1995, 25: 388-391

SCHWOEBEL V, HUBERT B, DESENCLOS JC. Quel dépistage conduire auprès des personnes en contact avec un cas de tuberculose. *Med Mal Infect* 1995, 25: 377-383

7

Haemophilus influenzae b : évaluation de la stratégie vaccinale

Jusqu'à l'avènement récent de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b, cette bactérie représentait un des agents les plus importants d'infections bactériennes chez le nourrisson et le jeune enfant, responsable de la plupart des méningites purulentes, de la presque totalité des épiglottites, engageant toujours le pronostic vital et de nombreuses autres infections systémiques (ostéomyélites, arthrites septiques, pneumonies, péricardites et septicémies).

La fréquence et la gravité de ces infections d'une part, l'apparition de souches résistantes à l'ampicilline d'autre part (Istre et coll., 1984) ont rendu prioritaire la recherche d'un vaccin efficace.

Genèse du vaccin

En 1933, Fothergil et Wright ont montré que de nombreux sérums, en particulier la quasi totalité des sérums des adultes, présentaient une activité bactéricide vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae* b et que l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* b était inversement proportionnelle à cette activité bactéricide. En 1944, Alexander a dosé ces anticorps bactéricides: élevés avant l'âge de 30 mois (anticorps maternels transmis), leur taux s'abaissent rapidement par la suite pour remonter progressivement. Ces résultats sont à corrélérer au pic de fréquence des infections à *Haemophilus influenzae* b entre 6 et 8 mois, période pendant laquelle les nourrissons n'ont pratiquement pas d'anticorps spécifiques.

Ces anticorps bactéricides sont dirigés contre la capsule d'*Haemophilus influenzae* b qui est, comme toutes les capsules bactériennes, de nature polyosidique et dont la constitution chimique du polyoside est responsable de la spécificité antigénique du sérotype b.

L'efficacité protectrice de ces anticorps a été parfaitement démontrée en particulier après administration d'immunoglobulines hyperimmunes à des enfants à haut risque pour les protéger contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b (Santosham et coll., 1987).

Il convenait donc de préparer un vaccin polyosidique contre *Haemophilus influenzae* b selon la même technique qui avait permis de mettre au point d'autres vaccins de même nature contre les méningocoques des sérogroupes A et C et contre certains sérotypes de pneumocoques: à partir de culture d'*Haemophilus influenzae* b. "décapage" de la capsule bactérienne grâce à un détergent, le cetavlon, puis purification du polyoside, en l'occurrence un polymère de polyribosylribitol phosphate (PRP) (Crisel et coll., 1975).

Ce premier vaccin constitué de PRP purifié a été largement utilisé en Finlande (Peltola et coll., 1977): il s'est avéré bien toléré et efficace chez les enfants de plus de 2 ans, confirmant ainsi définitivement le rôle protecteur des anticorps anti-PRP. Son efficacité était constante entre 18 et 24 mois et pratiquement nulle avant 18 mois. Il s'agissait là d'un obstacle majeur pour l'utilisation en routine de ce vaccin, car l'épidémiologie montre qu'il est nécessaire de protéger les enfants avant l'âge de 6 mois.

En fait, ces mauvais résultats avant 18 mois n'étaient pas surprenant. En effet, il est bien connu que les polyosides induisent une réponse immunitaire de type thymo-indépendant, ne mettant en jeu que les lymphocytes de type B. caractérisée par sa restriction de l'isotype IgM et ne stimulant pas la mémoire immunitaire. Or, le système lymphocytaire B n'est complètement mature qu'à partir de 2 ans. Le PRP, comme tous les polyosides, n'est donc pas immunogène chez l'enfant de moins de 15 mois.

Avant d'envisager une vaccination pleinement efficace contre *Haemophilus influenzae* b. il fallait donc contourner l'absence d'immunogénicité du polyoside capsulaire chez le nourrisson. Les travaux de Schneerson et Robbins ont montré que la liaison covalente du polyoside à un antigène protéique T dépendant conférait au premier les caractéristiques d'un antigène thymodépendant (Schneerson et coll., 1980). Le système lymphocytaire T étant mature dès la naissance, le polyoside conjugué est alors capable d'entraîner, chez le nourrisson, une réponse immunitaire identique à celle induite par les antigènes protéiques. Elle est essentiellement composée d'anticorps IgG et elle permet d'établir la mémoire immunitaire.

A la suite de ces travaux, plusieurs protéines de conjugaison ont été utilisées pour préparer des vaccins contre *Haemophilus influenzae* b: l'anatoxine diphtérique (PRP-D), une protéine de génie génétique d'un mutant non toxique de *Corynebacterium diphtheriae* (PRP-CRM 197), un complexe protéique de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP) et l'anatoxine tétanique (PRP-T). C'est ce dernier vaccin qui a été développé en France. Il se présente sous forme lyophilisée, en flacon unidosé, à reconstituer par 0,5 ml de solvant 84 et s'administre par voie intramusculaire.

Immunogénicité, tolérance et efficacité

Après une première étude de tolérance chez les adultes sains en 1985, des enfants de 6 à 30 mois ont été vaccinés à partir de 1987. La tolérance du vaccin s'étant montrée excellente, les études d'immunogénicité chez le nourrisson ont débuté en 1988.

En France, les études cliniques ont associé, à 2, 3 et 4 mois, le PRP-T au vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP), soit simultanément (deux injections en 2 sites différents), soit de manière combinée (une seule injection après reprise de lyophilisat PRP-T par le vaccin liquide DTCP). Bien sûr, l'hypothèse à tester était que les réponses immunitaires à toutes les valences seraient aussi bonnes pour la combinaison que pour l'association simultanée, sans majoration des effets secondaires.

Il est à noter que dans les pays utilisant le vaccin poliomyélitique oral, les études ont été conduites en association avec le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), selon les calendriers recommandés par les autorités sanitaires nationales respectives.

L'immunogénicité du vaccin a été contrôlée par 5 études, réalisées en association avec le vaccin DTCP en France pour 3 d'entre elles et avec le vaccin DTC pour les 2 autres, l'une au Chili et l'autre en Israël.

VALENCE HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Le seuil minimum de protection naturelle contre *Haemophilus influenzae* b est de 0,15 µg/ml d'anticorps. Le seuil de 1 µg/ml est celui associé à une protection clinique prolongée après vaccination. Les dosages ont été réalisés par radio-immunologie.

L'immunogénicité du PRP-T a été étudiée selon le schéma français de 3 injections à 1 mois d'intervalle chez le nourrisson de 2 à 3 mois, lorsqu'il était associé au vaccin DTCP, et selon un schéma de vaccination à 2, 4 et 6 mois lorsqu'il était associé au vaccin DTC.

Tous les enfants sauf un avaient un titre d'anticorps supérieur à 0,15 µg/ml un mois après la 3ème dose, 89 % d'entre eux ayant un titre supérieur à 1 µg/ml, sans différence significative entre l'association simultanée et la combinaison.

L'étude de la cinétique des anticorps a montré un accroissement significatif du taux des anticorps après chaque dose, l'effet le plus net étant noté après la 2ème dose. Un an après la primo-vaccination, près de 90 % des enfants avaient encore un taux d'anticorps supérieur à 0,15 mcg/ml, une injection de rappel provoquant un accroissement de la moyenne géométrique des taux d'un facteur de l'ordre de 50.

VALENCE ANTI-TÉTANIQUE

Les dosages d'anticorps anti-toxine tétanique ont été réalisés par radio-immunologie. Après la primo-immunisation, dans toutes les études, tous les enfants ont présenté des taux protecteurs supérieurs à 0,05 UI/ml, les moyennes géométriques étant comprises entre 2,68 et

5,58 UI/ml en fonction des études, sans différence significative entre les groupes.

VALENCE ANTI-DIPHTÉRIQUE

Les dosages d'anticorps anti toxine diphtérique ont été réalisés par radio immunologie. Au total, dès la primo-immunisation, plus de 95 % des enfants ont présenté des titres protecteurs supérieurs à 0,002 UI/ml, les moyennes géométriques étant comprises entre 0,184 et 0,426 UI/ml en fonction des études, sans différence significative entre les groupes.

VALENCE ANTI-COQUELUCHEUSE

La réponse à cette valence a été mesurée dans l'étude chilienne et l'étude israélienne. Le pourcentage d'enfants ayant un titre en agglutinines supérieur à 320 était respectivement de 69,4 % et de 80 % après la primo-immunisation. Comparativement aux taux de pré-immunisation, 76,6 % des enfants chiliens et 93,2 % des enfants israéliens ont présenté un accroissement d'un facteur 4 de leur titre en agglutinines. Cependant, il a été observé une moyenne géométrique des titres significativement supérieure lorsque le PRP-T était administré en un site différent du DTC.

VALENCE ANTI-POLIOMYÉLITIQUE

Lors des études françaises, seul un enfant n'a pas atteint, pour le type 3 seulement, le titre 5 en anticorps neutralisants considéré comme protecteur. Tous les autres ont présenté une séro-conversion vis-à-vis des 3 types (1, 2 ou 3) du virus. Aucune différence significative n'a été notée entre deux groupes.

Ces études ont démontré une excellente immunogénicité du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b constitué par le PRP T conjugué à la protéine téta nique. De plus, les réponses sérologiques aux 4 valences *Haemophilus influenzae* b. D, T et P n'ont pas été modifiées lors de l'administration combinée des vaccins par comparaison aux vaccins administrés seuls. Certes, l'amplitude de la réponse à la valence coquelucheuse s'est trouvée diminuée après administration de la combinaison, mais plusieurs observations suggèrent que cette diminution ne modifie pas la protection contre la maladie.

En ce qui concerne la tolérance du vaccin, toutes les études ont montré que l'incidence des réactions locales au site d'injection du PRP-T (douleur, rougeur, induration) est significativement moins élevée que celle observée avec les vaccins DTC ou DTCP et que, lorsque les vaccins sont combinés, la fréquence des réactions locales (aux alentours de 30 %) est comparable à celle observée après injection des vaccins DTC ou DTCP seuls.

Il en est de même pour les réactions générales: une réaction fébrile (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) est rapportée chez environ 40 % des nourrissons, que les vaccins soient combinés ou injectés en deux sites différents. Il est à noter que lorsque le 86 PRP-T est injecté seul, la fréquence des réactions fébriles n'est que de 10 %.

En somme, le vaccin PRP-T est très bien toléré, ne majorant pas les effets secondaires observés habituellement avec les vaccins DTC et DTCP quel que soit son mode d'association à ces vaccins.

L'efficacité clinique du vaccin a été parfaitement démontrée au cours d'études contrôlées. La première a commencé en Finlande, en janvier 1990, selon un schéma de vaccination à 4, 6 et 14 mois. Plus de 250 000 enfants ont reçu le vaccin PRP T combiné au vaccin DTC. Le groupe d'enfants vaccinés a été comparé au groupe contrôle historique: 2 cas d'infection à *Haemophilus influenzae b* ont été diagnostiqués après l'administration d'une seule dose de vaccin et aucun cas n'est survenu après administration de deux doses ou après rappel, alors que 21 cas ont été observés dans le groupe contrôle (Peltola et coll., 1992).

Une seconde étude a été conduite en Angleterre dans la région d'Oxford: les enfants des districts d'une moitié de la région ont été vaccinés par le PRP-T à 2, 3 ou 4 mois. Les enfants des autres districts n'ont reçu que le vaccin DTC. Un seul échec du vaccin a été enregistré alors que 11 cas sont survenus chez les enfants non vaccinés (Booy et coll., 1994).

Enfin, lors d'un essai de prévention dans le Val de Marne mené entre avril 1991 et avril 1993, aucun cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae b* n'est survenu chez les 23 000 enfants vaccinés à 2, 3 et 4 mois en association avec le DTCP (Boucher et coll., 1996).

Ces études prouvent que l'efficacité du vaccin est remarquable. Elle est confirmée par les données de pharmacovigilance recueillies depuis que ce vaccin est utilisé en routine. En France, en particulier, aucun cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae b* n'a été rapporté chez les enfants ayant reçu les 3 doses de vaccin en primo vaccination.

Stratégie vaccinale

Les résultats du développement clinique du vaccin PRP T ont permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en février 1992 (Act-HIB® HibEST®). La vaccination contre *Haemophilus influenzae b* est recommandée dans le calendrier vaccinal français depuis 1993, en association avec le vaccin DTCP à 2, 3 et 4 mois, suivie d'un rappel un an plus tard.

Les résultats obtenus après combinaison des vaccins ont abouti à l'AMM d'un vaccin pentavalent en avril 1993 (Pentacoq®, PENT-HibEST®) se présentant sous forme de “ kit ” vaccinal contenant dans la même boîte un flacon de lyophilisat PRP-T à reprendre dans une seringue pré-remplie du vaccin liquide quadruple DTCP. Ce vaccin pentavalent facilite incontestablement l'acceptabilité de la vaccination: injection unique pour les enfants, facilité de manipulation pour le vaccinateur.

En conclusion, la vaccination systématique des enfants contre *Haemophilus influenzae* b est aujourd'hui réalisée dans la plupart des pays développés et permet ainsi le contrôle des infections bactériennes les plus graves des nourrissons dont l'incidence ne cesse de diminuer. Ces infections à *Haemophilus influenzae* étant universelles, il faut souhaiter que la vaccination puisse être incluse dans le Programme Elargi de Vaccination des Pays en voie de développement. Des études de faisabilité sont actuellement en cours, en particulier en Gambie. Mais cette inclusion risque de se heurter à des problèmes économiques.

En France, afin de faciliter les manipulations, le vaccin pentavalent a été développé dans une seringue à double compartiment qui sera très prochainement mise à la disposition du corps médical.

Évaluation médico-économique de la vaccination en France

Depuis quelques années, la mise à disposition de vaccins efficaces a suscité un certain nombre d'évaluations médico-économiques réalisées dans des contextes variés (Clements et coll., 1993). L'apparition récente de vaccins combinés protégeant dans le même temps contre 5 maladies (tétanos, poliomyélite, coqueluche, diphtérie, infections à *Haemophilus influenzae* b) relance l'intérêt pour les évaluations médico économiques car elle modifie assez largement les données économiques du problème.

Une étude a été menée sur l'ensemble de la population française d'enfants âgés de moins de 5 ans, en 1990, sur le prix de la campagne de vaccination *anti-Haemophilus influenzae* b.

Le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b conjugué est combiné au vaccin DTCP déjà utilisé en routine et il n'exige pas d'actes médicaux supplémentaires, ni de consommables particuliers. La vaccination est réalisée dès les 2ème, 3ème et 4ème mois pour les premières injections, avec un rappel à 1 an. Les hypothèses retenues sont que l'efficacité de cette vaccination est proche de 100 % (Booy et coll., 1994) et qu'elle n'entraîne pas d'augmentation des effets secondaires habituellement rencontrés lors de l'injection avec le DTCP. Ces considérations permettent de supposer que le coût de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b se réduit à la différence entre le coût du vaccin pentavalent et celui du vaccin tétravalent, soit 108 F 50 par injection (valeur 1994). Le taux de remboursement de cette vaccination étant de 65 % et la vaccination complète nécessitant 4 injections, le coût complet d'une vaccination pour le système national d'assurance maladie français s'établit à 282 F 10. Le coût restant à la charge des ménages est de 151 F 90.

Le taux de couverture vaccinale par ce vaccin a été considéré optimal (100 %). Cette hypothèse se justifie car le taux actuel de couverture vaccinale contre la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos et la coqueluche dépasse 90 % sur le territoire français (Unicef, 1995).

La population prise en compte correspond à la population des enfants de moins de 5 ans en France en 1990, soit 3 746 000 individus. Il a été considéré que le nombre de naissances (762 407 en 1990) et

l'espérance de vie des individus restaient stables sur la période étudiée. En supposant le vaccin efficace à 100 % et le taux de couverture optimal (100 %), l'éradication des infections à *Haemophilus influenzae* b sera obtenue à partir de la dixième année du programme.

Moyennant les hypothèses explicitées précédemment, le programme se traduira au bout de 10 ans dans cette population par 9 731 cas évités, 252 décès évités, 60 séquelles majeures et 1 190 séquelles graves et auditives évitées. En prenant en compte l'espérance de vie à chaque âge des enfants, les résultats en termes de mortalité évitée correspondent à un gain de 18 904 années de vie. L'intégration des résultats de mortalité et du retentissement des séquelles en termes de qualité de vie aboutit à un gain de 30 026 QALY.

Le coût du programme systématique de vaccination contre *Haemophilus influenzae* b envisagé s'établirait à 215,08 millions de FF la première année pour le seul système d'assurance-maladie national français. Sur une période de 10 ans, le rapport coût efficacité du programme s'établit, si l'on prend en compte le coût brut du programme, à 113 775 FF par année de vie gagnée et 71 631 FF par QALY et, si l'on considère le coût net du programme, à 54 084 FF par année de vie gagnée et 34 050 FF par QALY. En tenant compte également de la part du programme financée par le patient, le ratio coût net rapporté à l'efficacité est de 102 748 FF par année de vie gagnée et 64 688 FF par QALY.

Le coût net du programme s'établit au bout de 10 ans à 1 022 ME pour le système d'assurance-maladie et 920 ME pour les patients. Ce coût net est à mettre en regard des 18 904 années de vie sauvées et des conséquences des séquelles évitées, non traduisibles d'un strict point de vue économique. L'analyse de sensibilité permet de conclure à la robustesse du modèle.

On peut penser que les ratios coût/efficacité et coût/utilité obtenus constituent des estimations très conservatrices. Ce point est également renforcé par le fait que les coûts indirects associés aux séquelles n'ont pas été pris en compte et que le bénéfice de la mise en place du programme de vaccination est probablement en partie sous évalué. En effet, le fait de mettre en œuvre un tel programme aura pour conséquence de diminuer rapidement de nombre de porteurs d'*Haemophilus influenzae* b et donc le risque encouru par les individus non vaccinés.

L'intérêt principal des études coût/efficacité de stratégies de prévention réside dans la comparaison des résultats avec d'autres stratégies. Ces comparaisons constituent une aide essentielle dans la prise de décision ou dans la justification à posteriori des choix effectués. Malheureusement, peu d'études de ce type ont été effectuées à ce jour en France. On est donc conduit de ce fait à utiliser des données étrangères. Cette attitude se heurte cependant à de multiples difficultés: les éléments pris en compte dans la partie économique ne sont pas toujours identiques, les tarifs pratiqués pour les services de santé varient considérablement selon les pays. Le tableau 7.1, tiré d'une revue de la littérature (Gudex et Kind, 1988), présente des exemples de coûts par années de vie pour différentes interventions médicales aux États-Unis. Comparé à ces résultats, la

vaccination contre *Haemophilus influenzae* b apparaît remarquablement coût-efficace, même si l'on double le chiffre de 102 748 FF par année de vie sauvée obtenu dans notre étude pour tenir compte des différences de coûts unitaires entre la France et les États-Unis.

Tableau 7.1: Coût-efficacité de la vaccination par *Haemophilus influenzae* b. Comparaison avec quelques programmes médicaux aux États-Unis.

Nature de l'intervention	Coût par année de vie sauvée (FF)
Vaccination contre <i>Haemophilus Influenzae</i> B	102 748
Transplantation hépatique	1 185 000
Mammographie systématique chez les femmes de Moins de 50 ans	1 160 000
Cholestyramine dans l'hypercholestérolémie	890 000
Utilisation routière de produits de contraste non Ionique	360 00 à 1 170 00
Captopril dans l'hypertension modérée	413 000
Dialyse rénale à domicile	210 000 à 401 500
Mammographie systématique chez les femmes de plus De 50 ans	100 000 à 250 000
Pontage coronaire gauche	87 000
Conseils anti-tabagiques chez les hommes	6 500

Les résultats obtenus se situent également nettement en-dessous de la limite supérieure d'acceptabilité des interventions de santé proposée par Laupacis et coll.(1992) au Canada, qui est de 100 000 can\$ (334 000 FF 1992) par QALY. Au total, ces résultats justifient la décision récente prise par les autorités françaises d'autoriser la mise sur le marché du vaccin pentavalent et son utilisation à grande échelle dans la population française, ce qui devrait permettre d'obtenir une quasi éradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b (Livartowski et coll., 1996).

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS WG, DEEVER KA, COCHI SI et coll. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the vaccine era. *Jama* 1993, **269**: 221-226.
- ASENSI F, OTERO MC, PEREZ-TAMARIT D et coll. Economic aspects of general vaccination against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) via the experience of the children's hospital La Fe, Valencia, Spain. *Vaccine* 1995, **13**: 1563-1566
- AVENDANO A, FERRECCIO C, LAGOS R et coll. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when coadministered in the same syringe with

- diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 638-643
- BARBOUR ML, MAYON-WHITE RT, COLES C et coll. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995, **171**: 93 -98
- BEGG NT, MILLER E, FAIRLEY CK, CHAPEL HM et coll. Antibody response and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunisation by separate or mixed injection. *Vaccine* 1995, **16**: 1547-1550
- BOOY R, HODGSON S, CARPENTER L, MAYON-WHITE RT et coll. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994, **344**: 362-366
- BOUCHER J, ETHEVENAUX C, GUYOT C et coll. Essai de prévention par la vaccination PRP-T des infections graves à *Haemophilus influenzae* type b dans le département du Val de Marne. *Archives Pédiatrie*, à paraître
- BOUCHER J, GUYOT C, DABERNAT H et coll. Epidémiologie des infections à *Haemophilus influenzae* b dans 2 départements français. *Bull Epidemiol hebdomadaire* 1992, **1**: 1-3
- CARLSSON RM, CIAESSON BA, IWARSON S et coll. Antibodies against *Haemophilus influenzae* type b and tetanus in infants after subcutaneous vaccination with PRP-T/diphtheria, or PRP-OMP/diphtheria-tetanus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1994, **13**: 27-33
- CRISEL M, BAKER RS, DORMAN DE. Capsular polymer of *Haemophilus influenzae* type b. *J Biol Chem* 1975, **250**: 4629-4930
- GILBERT GL, CLEMENTS DA, BROUGHTON S. *Haemophilus influenzae* type b infections in Victoria, Australia 1985-87. A population based study to determine the need for immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990, **9**: 252-257
- GUDEX C, KIND P. The QALY Toolkit. Discussion Paper N°38 1988, Centre for Health Economics, University of York
- HUSSEY GD, LASSER ML, REEKIE WD. The costs and benefits of vaccination program for *Haemophilus influenzae* type b disease. *S Afr Med J* 1995, **85**: 20-25
- ISTRE G, CONNER J.S, GLODE M, HOPKINS RS. Increasing ampicillin resistance rates in *Haemophilus influenzae* meningitis. *AJCD* 1984, **138**: 366-369
- LAUPACIS A, FEENY D, DETSKY A, TUGWELL P. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization ? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Ass J* 1992, **146**: 476-481
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, DETOURNAY B, REINERT R. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine*, 1 1996, **14**: 495-500
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, GUYOT C et coll. Epidémiologie des infections non méningitiques à *Haemophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Arch Fr Pédiatr* 1989b, **46**: 181-185

- LIVARTOWSKI A, GUYOT C, DABERNAT H et coll.
Epidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Arch Fr Pédiatr* 1989a, **46**: 175-179
- MOHLE-BOETANI JC, AJELLO G. BRENNEMAN E et coll.
Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 589-593
- PELTOLA H. KAYUTY H. SIVONEN A, MAKELA P.
Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100 000 vaccinees 3 months to 5 years in Finland. *Pediatrics* 1977, **60**: 730-737
- PELTOLA H. KILPI T, ANTILLA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340**: 592-594
- SANTOSHAM M, REID R. AMBROSINO DM, WOLFF MC et coll.
Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections in high risk infants treated with bacterial polysaccharide immun protein. *N Engl J Med* 1987, **317**: 923-929
- SCHNEERSON R. BARRERA O, SUTTON A, ROBBINS JB.
Preparation, characterization and immunogenicity of haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugated. *J Exp Med* 1980, **152**: 361-376
- TAKALA AK, ESKOLA J. PELTOLA H. MAKELA PH.
Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989, **8**: 297-302
- TAKALA AK, SANTOSHAM M, ALMEIDO HILL J et coll.
Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12**: 593-599
- TAYLOR HG, LEAN D, MICHAELS R. MILLS E.
Neurodevelopmental consequences of H-flu meningitis in children. American Psychological Association Meeting. August 1987 New-York: 28-31
- TROLLFORS B. Cost-benefit analysis of general vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994, **26**: 611 -614
- UNICEF. The State of the World's Children 1995

8

Neisseria meningitidis : vaccins actuels et stratégies vaccinales

Pour lutter contre les épidémies de méningites cérébrospinales à méningocoques (MCSm), et essentiellement contre les grandes épidémies africaines, des vaccins à germes entiers tués ont été préparés dès le début du siècle. Depuis les premiers essais de Chalmers et O'Farrel en 1915 au Soudan, il y eut de nombreuses tentatives de vaccination se soldant finalement par des échecs. Ces vaccins n'étaient pas efficaces (on sait maintenant que la chaleur dégradait les polysides immunogènes) et très réactogènes du fait de leur teneur en endotoxine bactérienne.

Pour juguler les épidémies extensives de méningites cérébrospinales à méningocoque A en Afrique ou pour éviter les cas secondaires à méningocoques B ou C, la chimioprophylaxie par sulfamides était très efficace jusqu'au début des années 1960. En 1963, la résistance des méningocoques B puis C aux sulfamides apparut et augmenta rapidement aux États Unis, en particulier chez les militaires. Des souches résistantes africaines du groupe A furent également signalées. Il devenait urgent de développer des vaccins efficaces contre les infections méningococciques.

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

L'étape suivante pour la préparation de vaccins fut donc d'isoler et de purifier les polysides de haut poids moléculaire des groupes A, B et C. En 1969, Gotschlich et coll. eurent l'idée d'utiliser un détergent, le cetavlon, pour les extraire des corps bactériens. Les polysides A et C purifiés se révélèrent parfaitement immunogènes chez l'homme, à l'inverse du polyside B. vraisemblablement du fait d'une communauté antigénique avec des polysides du soi.

Immunogénicité, tolérance et efficacité vaccinales

En France, un vaccin méningococcique bivalent A + C est disponible. Il contient 50,ug de polyside purifié de chacune des 2 valences, lyophilisés en excipient lactosé, à remettre en suspension dans 0,50 ml de solvant (soluté tamponné isotonique). Il se conserve au moins 3 ans entre + 2° C et + 8° C. La durée de l'immunité conférée, apparaissant 5 à 10 jours après

une seule injection, est d'au moins 3 ans lorsque le vaccin est administré après l'âge de 2 ans. Comme tous les antigènes polysidiques, le vaccin A + C n'est parfaitement immunogène qu'à partir de l'âge de 2 ans (Gold et coll., 1979). En effet, la réponse immunitaire induite est de type thymo indépendante, mettant en jeu le système lymphocytaire B dont la maturité n'est totale qu'à partir de 2 ans (au contraire des vaccins protéiniques dont la réponse immunitaire dépend du système lymphocytaire T, thymo-dépendant, mature dès les premières semaines de la vie). Certes le polyside A induit des anticorps dès l'âge de 3 mois, mais à un taux faible, non protecteur, et peu durable (Peltola et coll., 1977). Quant au polyside C, il faut attendre l'âge de 6 mois pour que la vaccination fasse apparaître des anticorps qui ne sont d'ailleurs qu'éphémères.

Il est à noter que les polysides méningococciques des groupes Y et W135, possédant également un excellent pouvoir immunogène, ont été également purifiés. Un vaccin tétravalent A + C + Y + W135 a donc pu être préparé. Commercialisé aux États-Unis, il pourrait être disponible en France en cas de nécessité épidémiologique.

Il n'existe malheureusement pas encore de vaccin contre *Neisseria meningitidis* du groupe B, qui est l'origine de la grande majorité des méningites cérébrospinales à méningocoques en Europe.

Le vaccin antiméningococcique A + C est très bien toléré. Depuis 1975, plusieurs centaines de millions de doses de vaccin ont été administrées. Des études contrôlées de tolérance (Roberts et Bryett, 1988; Novelli et coll., 1989; Yergeau et coll., 1996) ont rapporté quelques effets secondaires locaux (environ 1 %) à type de rougeur, tuméfaction ou douleur, et généraux (environ 1 %O) à type de fièvre, vomissement ou diarrhées. Quelques réactions de type allergique ont été signalées. Cependant, lors d'une campagne de vaccination récente au Québec (1996), globalement, moins d'une réaction secondaire pour 1 000 doses administrées a été enregistrée.

Les premiers essais vaccinaux avec le polyside C furent réalisées en 1969 et 1970 dans des centres d'entraînement de l'armée américaine où sévissaient régulièrement des épidémies (Artenstein et coll., 1970). L'efficacité du vaccin fut excellente, évaluée à 90 %. Puis un vaccin fut préparé à partir du polyside A et utilisé avec succès en Egypte (1972) et au Soudan (1973). Des essais contrôlés confirmèrent l'efficacité du vaccin anti-sérogroupe A au Mali en 1975 (Saliou et coll., 1978) et en Finlande (1976).

La vaccination méningococcique obtint ses lettres de noblesse en jugulant en 1975 l'épidémie brésilienne de méningite cérébrospinale à méningocoque. En quelques mois, plus de 80 millions de personnes furent vaccinés contre les deux sérogroupe A et C. Les polysides A et C furent ensuite combinés afin de pouvoir être administrés en une seule injection.

Stratégie vaccinale

La stratégie vaccinale n'est pas la même dans les zones endémo-épidémiques à méningocoques A et C et dans les régions où le méningocoque B prédomine, comme en Europe.

Dans les zones endémo-épidémiques, l'absence d'efficacité du vaccin avant 2 ans empêche de l'inclure dans le programme de vaccination des nourrissons. En revanche, si les conditions logistiques et économiques sont favorables, une “ vaccination de circonstance préventive ” systématique des enfants au-dessus de 2 ans, des adolescents et des jeunes adultes des régions à haut risque, délimitées par des études épidémiologiques rétrospectives, est indiquée. Si cette vaccination préventive n'est pas pratiquée, une “ vaccination de circonstance urgente ” massive doit être mise en place lorsqu'une épidémie se déclare, afin de la juguler.

En Europe, les indications du vaccin doivent être bien posées. N'étant efficace que contre 25 à 35 % des méningites méningococciques, il n'aurait pas été réaliste d'envisager une vaccination systématique. Elle doit être appliquée avec discernement afin de ne pas être discréditée auprès du public.

En France, ces conditions d'application sont précisées dans la circulaire du Directeur Général de la Santé du 5 février 1990 (Girard, 1990). Bien évidemment, la prophylaxie vaccinale doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après l'apparition d'un ou plusieurs cas de méningites cérébrospinales à méningocoque de séro groupe A (très rarement) ou C (beaucoup plus fréquemment). Cette condition implique une sensibilisation des microbiologistes pour obtenir un diagnostic biologique rapide et complet de la bactérie responsable. Il est préconisé de vacciner les sujets contacts des malades, a priori exposés au risque:

- En ville, il s'agit des personnes vivant au domicile du malade ou ayant pu être exposées à ses sécrétions oropharyngées dans les 10 jours précédant la maladie;
- Dans les collectivités d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes, il faut distinguer la stratégie à adopter dans les pouponnières, les crèches et les écoles maternelles d'une part et dans les écoles primaires, les collèges, les lycées et les universités d'autre part. Les pouponnières, les crèches et les écoles maternelles sont des collectivités caractérisées par une étroite promiscuité favorisant la transmission entre les enfants et entre enfants et personnel. Il est souhaitable de vacciner toute la collectivité, personnel et enfants à partir de 3 mois s'il s'agit d'un méningocoque du groupe C. Dans les écoles primaires, les collèges, les lycées et les universités, la vaccination doit concerner les sujets exposés à des contacts proches et répétés: outre les camarades habituels du sujet atteint de méningite, seront vaccinés ses camarades de classe et, dans les internats, les élèves qui appartiennent au même dortoir.
- Dans les collectivités d'adultes (entreprises, usines...), la vaccination n'est recommandée que lorsqu'apparaît au moins un cas secondaire et ne doit s'appliquer qu'aux sujets ayant des contacts fréquents avec l'un des cas. Il est nécessaire de noter que la vaccination ne se substitue pas à l'antibioprophylaxie, dont elle relaie l'effet protecteur et qu'il convient d'appliquer selon les recommandations de la circulaire du 5 février 1990. En France, seules les jeunes recrues du service national reçoivent une vaccination systématique anti-méningococcique A + C. Elle est réalisée dans les 48 heures qui suivent l'incorporation, afin de développer le plus précocement possible l'immunité spécifique. Cette attitude a été dictée par les raisons suivantes: de 1978 au 30 octobre 1992, la stratégie " de vaccination de circonstance " (vaccination de toute l'unité dans laquelle survenait 1 cas de méningococcie A ou C) était en vigueur afin d'éviter l'apparition de cas secondaires. Jusqu'en 1990, les méningites cérébrospinales à méningocoque B étaient prédominantes (24 cas de méningites à méningocoque en 1990, dont 16 B et 8 C). La modification du profil épidémiologique de la maladie et surtout l'augmentation du taux de létalité (24 cas, dont 12 C avec 7 décès, et 8 B en 1991; 26 cas, dont 18 C avec 2 décès, et 4 B durant les 9 premiers mois de 1992) ont conduit à introduire la vaccination systématique A + C dans le calendrier vaccinal des jeunes recrues à partir du 30 octobre 1992 (Meyran et coll., 1993). Depuis cette date, aucun cas de méningites cérébrospinales à méningocoque C n'est survenu en milieu militaire chez les sujets vaccinés. Enfin, la vaccination méningocoque A + C est actuellement fortement conseillée pour les expatriés et les voyageurs de moins de 30 ans devant séjourner dans les zones endémiques. Il est à noter que cette vaccination est obligatoire pour les pèlerins se rendant à La Mecque depuis l'épidémie qui y est survenue en Août 1987.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG, WYLE FA, SCHNEIDER H, HASKIN C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970, **282**: 417-420
- CADOZ M, ARMAND J, ARMINJON F, GIRE R, LAFAIX Ch. Tetravalent (AC. YW. 135) meningococcal vaccine in children: immunogenicity and safety. *Vaccine* 1985, **3**: 340-342.
- CEESAY SJ, ALLEN SJ, MENON A. Decline in meningococcal antibody levels in african children 5 years after vaccination and the lack of effect of booster immunization. *J Infect Dis* 1993, **167**: 1212-1216
- GIRARD JE Prophylaxie des infections à méningocoque (circulaire DGS/PGE/1C du 05/02/90) *Bull Epidemiol Hebdo* 1990, **7**: 25-27.
- GOLD R, LEPOW ML, GOLDSCHNEIDER I, DRAPER TF, GOTTSCHLICH EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Inf Dis* 1979, **140**: 690-697.
- GOTTSCHLICH EC, LIU TY, ARTENSTEIN MS. Human immunity to the meningococcus: preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969, **129**: 1349-1366.
- JACKSON LA, SCHUCHAT A, GORSKY RD, WENGER JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease ? A cost-benefit analysis. *Am J Public Health* 1995, **85**: 843-845
- LAFAIX CH, BLONDEAU CH, DJEBOURG-LEVY S, NASLET BONNOTE V, FAIBIS F, EDMOND JP. Immunité naturelle humorale vis à vis des méningocoques A et C en France. *Med Mal Infect* 1995, **25**: 636-641.
- MERIEUX C. Une aventure des temps modernes, la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Info Chimie* 1976, **157**: 173-177.
- MEYRAN M, DESFONTAINE M, LAROCHE R. Méningocoques en milieu militaire: émergence du sérotype C. Vaccination anti-méningococcique A + C systématique dès l'incorporation. *Med Mal Infect* 1993, **22 HS**: 18-19.
- NOVELLI VM, DAWOD S, ALI M, AL-KUWARI A, AL-JABER K. Febrile seizures after immunization with meningococcal A + C vaccine. *Ped Infect Dis J* 1989, **8**: 250-251.
- OLIVARES R, HUBERT B. Epidémiologie des infections à méningocoque et principe de prévention des cas secondaires. *Sem Hôp Paris* 1990, **66**: 1971-1980.
- PEARCE MC, SHERIDAN JW, JONES DM et coll. Control of group C meningococcal disease in Australian aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 1995, **346**: 20-23
- PELTOLA H, MAKELA PH, KAYHTY H. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977, **297**: 686-691.
- RIEDO FX, PLIKAYTIS BD, BROOME CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995, **14**: 643-657.
- ROBERTS JSC, BRYETT KA. Incidence of reactions to meningococcal A and C vaccine among UK school children. *Public Health* 1988, **102**: 471-476.
- SAHOU P, STOECKEL Ph, LAFAYE A, REY JL, RENAUDET J. Essais contrôlés du vaccin antiméningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest Sahélienne (Haute Volta et Mali). *Develop Biol Standard* 1978, **41**: 97-108.

SALIOU P. LE CAM N. CADOZ M. Application pratique de la vaccination méningococcique. *Med Mal Infect* 1991, **21**: 205-208.

SPIEGEL A, GREINDL Y, LIPPEVELD T et coll. Effet de deux stratégies de vaccination sur l'évolution de l'épidémie de méningite à méningocoque A survenue à N'Djamena (Tchad) en 1988. *BullOMS* 1993, **71**: 311-315

TRIAU R. ROUMIANTZEFF M. La vaccination antiméningococcique. *Med Mal Infect* 1984, **14**: 85-95

YERGEAU A, ALAIN L, PLESS R. ROBERT Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996, **154**: 503-507.

9

Streptococcus pneumoniae : vaccins actuels et stratégies vaccinales

La difficulté de développer des vaccins pneumococciques est liée à la multiplicité des sérotypes (90 sont aujourd'hui mis en évidence). Idéalement, pour obtenir un vaccin possédant une couverture optimale, il faudrait combiner dans un seul vaccin les polysides capsulaires de tous les sérotypes. En pratique, ceci s'avère impossible, et il a donc été nécessaire de se limiter aux sérotypes les plus fréquemment rencontrés. Le développement du vaccin pneumococcique s'est donc fait parallèlement à l'amélioration des connaissances sur la répartition des sérotypes isolés dans les infections pneumococciques.

Genèse des vaccins

La prévention de l'infection pneumococcique par la vaccination est apparue possible dès les travaux de G et F Klemperer en 1891, qui ont démontré qu'en injectant du pneumocoque tué à un lapin, celui-ci développait une immunité vis-à-vis du pneumocoque et que son sérum était protecteur. Les premières tentatives de vaccination contre les infections par le pneumocoque ont été effectuées, dès 1914, par Wright, chez des travailleurs des mines d'or d'Afrique du Sud, en utilisant un vaccin préparé à partir de bactéries entières tuées par la chaleur. Elles se soldèrent par des échecs.

Après la découverte de l'immunogénicité des polysides capsulaires pneumococciques, de leur hétérogénéité antigénique et de l'importance du pouvoir protecteur des anticorps dirigés contre ces polysides capsulaires (Francis et Tillett, 1930), un vaccin tétravalent (sérotypes 1,2,5 et 7) fut préparé par McLeod et coll. en 1945. En 1950, 2 vaccins hexavalents (1,2,3,5,7,8 et 1,4,6, 14, 18, 19) ont été commercialisés.

De 1950 à 1965, l'avènement du traitement très efficace des infections pneumococciques par la pénicilline a entraîné une baisse d'intérêt pour la vaccination. Cependant, dès 1964, Austrian a mis en évidence l'importance de la morbidité et de la mortalité résiduelles des infections à pneumocoques. L'étude des différents sérotypes responsables d'infections bactériémiques à pneumocoque l'a conduit à proposer en 1967 une formule vaccinale à 14 valences permettant de couvrir 80 % des sérotypes de souches invasives.

Après que Gotschlich et coll. (1969) aient mis au point l'extraction des polysides des méningocoques des groupes C et A par un détergent, le Cetavlon, cette technique fut utilisée pour la préparation de vaccins polysidiques pneumococciques disponibles aujourd'hui.

Un vaccin tétradécavalent a été mis à la disposition du corps médical aux États-Unis en 1977, puis en France, en 1981. Il contenait les sérotypes 1, 2,3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F et 25 et sa couverture vaccinale concernait environ 70 à 80 % des infections pneumococciques sévères. De puis, l'amélioration des connaissances épidémiologiques sur les pneumococcies et la mise en évidence de propriétés biochimiques et immunologiques communes à certains polysides capsulaires pneumococciques (en particulier la possibilité de réactions immunitaires croisées), ont permis de développer une nouvelle formulation de vaccin pneumococcique.

Cette seconde génération de vaccins commercialisée aux États Unis en 1983, puis en France en 1987, contient maintenant 23 valences (sérotypes 1, 2,3, 4, 5, 6B,7F,8, 9N, 9V, 10A,11A, 12F,14,15B, 17F,18C,19A, 19F, 20, 22F,23F, et 33F) qui représentent entre 85 et 90 % des sérotypes isolés dans les formes invasives de la pathologie pneumococcique humaine.

Compte tenu du nombre de sérotypes inclus dans le vaccin, la quantité de polyside pour chaque sérotype a été réduite de 50 µg à 25 µg par dose. Ceci a contribué à diminuer les réactions locales liées à la quantité totale de polysides administrés, sans affecter notablement les résultats sérologiques.

Immunogénicité, tolérance et efficacité vaccinales

Le vaccin polysaccharide à 23 valences induit des anticorps spécifiques du sérotype de chacun des polysaccharides contenus dans le vaccin, qui participent à l'opsonisation des pneumocoques. Les essais cliniques réalisés avec le vaccin pneumococcique actuel contenant 23 valences ont montré une excellente réponse immunitaire chez les adultes jeunes et en bonne santé: à l'issue d'une injection unique, plus de 80 % d'entre eux multiplient par 2 au moins leur titre d'anticorps pré-vaccinal pour toutes les valences. Ces anticorps protecteurs anti-polyosides capsulaires apparaissent à partir du 10-15^{ème} jour après la vaccination. Leur maintien à un taux protecteur pendant 5 ans et peut - être davantage reste discuté. Ces anticorps ne sont spécifiques que des sérotypes des polysaccharides contenus dans le vaccin et n'assurent pas d'immunité croisée vis- à vis des autres sérotypes de pneumocoques. Ces limites imposent une étude initiale des sérotypes devant être contenus dans le vaccin afin de définir une formule sérotypique “ couvrant ” la population à protéger, sérotypes à choisir parmi les 90 aujourd'hui connus.

Plusieurs études ont confirmé que les réponses en anticorps des sujets âgés en bonne santé sont comparables à celles des adultes jeunes. Il est à noter que l'administration simultanée du vaccin anti-grippal en un point d'injection

différent ne modifie ni l'immunogénicité du vaccin anti-pneumococcique, ni celle du vaccin anti-grippal. En revanche, chez les sujets souffrant de maladie pulmonaire chronique, la réponse immunitaire est moins bonne (Forrest et coll., 1987).

Chez les sujets immunodéficients à haut risque d'infection pneumococcique (splénectomisés, maladie de Hodgkin, lymphomes, myélome multiple, leucémie, séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine...), de nombreuses études montrent qu'il existe une réponse en anticorps après la vaccination, même si elle est parfois diminuée par rapport à celle des sujets sains (Rodriguez-Barradas et coll., 1992).

Chez les enfants, la réponse aux vaccins anti-pneumococciques est médiocre avant l'âge de 2 ans. A partir de cet âge, elle varie en fonction du sérotype: très bonne pour le type 3 (qui répond même à partir de 6 mois), elle est relativement bonne pour les types 4, 8 et 18 C, variable pour les types 9V, 14 et mauvaises pour les autres sérotypes. En fait, il faut attendre l'âge de 8 à 10 ans pour que l'immunogénicité du vaccin soit comparable chez l'enfant et chez l'adulte (Paton et coll., 1986). Cependant, il convient d'insister sur le fait que les enfants à haut risque d'infection pneumococcique (splénectomisés, drépanocytaires...) répondent aussi bien à la vaccination que les enfants normaux.

Le vaccin anti-pneumococcique actuellement disponible est en général bien toléré. Des réactions indésirables d'ordre local et transitoires (douleur, érythème, induration, œdème au point d'injection) ont été observées chez environ 60 % des sujets vaccinés lors des études cliniques. Mais leur bénignité est telle qu'elles ne sont quasiment jamais notifiées lors de l'utilisation du vaccin en routine. De très rares cas de réactions locales plus sévères, souvent liées à un phénomène d'Arthus, ont été rapportées. Elles surviennent principalement chez des sujets ayant un titre d'anticorps antipneumococciques initialement élevé. Elles sont réversibles sans séquelle à long terme. Une hyperthermie modérée et transitoire est enregistrée chez environ 2 % des sujets vaccinés. Les hyperthermies supérieures à 39°C sont rares; elles surviennent le plus souvent très précocement après la vaccination et cèdent en 24 heures.

L'efficacité du vaccin pneumococcique polysidique a été démontrée dès les années 1970 dans une population de mineurs en Afrique du Sud, avec 82 % d'efficacité sur les bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal, 78,5 % d'efficacité si on y associe les pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal et 53 % contre l'ensemble pneumonies diagnostiquées radiologiquement, toute étiologie confondue.

En France, un essai contrôlé randomisé effectué chez des sujets âgés vivant en institution (âge moyen 74 ans) suivis pendant 2 ans (Gaillat et coll., 1985), a montré que l'incidence des pneumopathies était significativement réduite dans le groupe des sujets vaccinés, l'efficacité vaccinale étant évaluée à 77 %. Pourtant, le doute s'est ensuite installé dans la communauté médicale devant les résultats peu probants de deux études d'efficacité

américaines . Cependant, ces études ont été vivement critiquées: leurs résultats, en fonction de problèmes méthodologiques fondamentaux, n'auraient pas dû permettre de conclure à l'inefficacité du vaccin (Shapito, 1987). En fait, la notion de polyvalence du vaccin pneumococcique (23 valences) est un élément déterminant dans l'interprétation de son efficacité cumulée. Pour Fedson (1993), si l'on considère que la vaccination induit chez la personne âgée un taux d'anticorps protecteurs pendant au moins 5 ans, que cette personne est exposée au risque de pneumocoques sévères dues à 4 sérotypes vaccinaux au cours de cette même période et que l'efficacité vaccinale contre chacun d'eux est de 90 %, alors l'efficacité cumulée de la vaccination pneumococcique serait de 66 % (c'est à dire $0,9^4$). Ce raisonnement est tout à fait compatible avec les résultats de plusieurs études américaines (études cas témoin, études de cohorte, méta-analyse) montrant chez la personne âgée de plus de 65 ans, immunocompétente, une efficacité cumulée du vaccin pneumococcique à 23 valences d'au moins 60 à 80 % (Shapiro et coll., 1991; Sims et coll., 1988; Butler et coll., 1993). L'étude cas témoin de Shapiro a également montré que la protection variait de 21 à 61 % en fonction de l'immunocompétence des sujets.

Aucune étude contrôlée prospective n'a pu être réalisée pour juger de l'efficacité du vaccin contre les méningites à pneumocoque du fait de leur trop faible incidence. Cependant, lors d'une étude de cohorte indirecte aux Etats-Unis (Bolan et coll., 1986), les sujets immunocompétents étaient protégés à 63 % contre la méningite.

Stratégie vaccinale

En France, la vaccination antipneumococcique est sous-utilisée alors que l'infection pneumococcique vient au premier rang des infections bactériennes

en milieu communautaire et que la résistance des pneumocoques aux antibiotiques est en extension. Le nombre de cas annuels de pneumocoques est évalué à 450 000, dont 120 000 pneumonies entraînant environ 10 000 décès. Les méningites à *Streptococcus pneumoniae* sont les plus fréquentes des méningites bactériennes actuellement en France, tous âges confondus, et surviennent essentiellement aux 2 extrémités de la vie (avant 5 ans et après 64 ans).

Une analyse coût/avantage de deux stratégies de vaccination contre les maladies à *Streptococcus pneumoniae*, chez l'enfant âgé de 18 mois et chez l'adulte partit de 60 ans, effectuée en France sur la base des données 1986, a montré que l'élargissement des indications du vaccin antipneumococcique permettrait d'éviter un nombre non négligeable de pneumonies, septicémies et méningites pneumococciques. À partir d'une incidence des différentes formes de pneumocoques évaluée en 1986 à 200/100 000 pour les pneumonies, 1,4/100 000 pour les bactériémies et 1,5/100 000 pour les méningites, 120 000 pneumonies, 775 septicémies et 830 méningites à pneumocoque étaient attendues en France en 1986. Ces pathologies devaient entraîner la mort de 6 000 personnes par an, dont 5 000 sujets âgés de plus de 60 ans à la suite d'une pneumonie. Sur la base d'une efficacité vaccinale et d'une couverture vaccinale respectivement estimées à 70 % et 100 %, il a

été estimé qu'un programme de vaccination antipneumococcique fondé sur l'administration aux personnes âgées de plus de 60 ans du vaccin à 23 valences pourrait éviter en 10 ans 87 964 pneumonies, 594 septicémies, 422 méningites à pneumocoque et 11 508 morts. Si la durée d'immunisation est de 5 ans, l'augmentation de la durée de vie pourrait coûter à la société une charge financière supplémentaire de 700 francs par an et par sujet âgé de plus de 60 ans. Si ce programme vaccinal était appliqué aux enfants de plus de 2 ans (âge à partir duquel le vaccin est efficace), les auteurs estiment qu'en 10 ans, 104 639 pneumonies, 418 septicémies, 469 méningites et 233 décès pourraient être évités. Une année de vie gagnée apporte une charge supplémentaire de 14 000 francs par enfant et par an. L'analyse coût-avantage confirme que la vaccination anti-pneumococcique peut sauver des années de vie pour les personnes âgées de plus de 60 ans à faible coût pour la société, alors que la situation concernant les enfants demande à être étudiée plus avant (Boucher et coll., 1992).

La formulation officielle du calendrier vaccinal de 1996 reste très restrictive: cette vaccination est indiquée “ tous les 5 ans chez les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrétique ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée. De plus, elle est recommandée aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et les patients ayant un terrain alcool-tabagique ”.

Ces indications mériteraient certainement d'être élargies aux enfants de plus de 2 ans et aux adultes exposés aux autres situations associées à une immuno-dépression (maladie de Hodgkin, lymphome, myélome multiple, leucémies, séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine) et, comme aux États-Unis, du fait des bonnes données d'efficacité actuellement disponibles contre les infections pulmonaires, aux sujets âgés de plus de 65 ans.

Actuellement, moins de 1 % des sujets potentiellement à risque sont vaccinés en France, contre environ 20 % aux États-Unis. Le problème aujourd'hui n'est plus d'effectuer des études économiques sur la vaccination antipneumococci que, mais de la promouvoir.

BIBLIOGRAPHIE

- AUSTRIAN R. DOUGLAS R. SHIFFMAN G et coll. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976, **89**: 184-194
- BOLAN G. BLOOME C. FLACKLAM R et coll. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986, **104**: 1-6
- BOUCHER J, GUYOT C, LIVARTOWSKI A. Analyse coût-avantage du vaccin antipneumococcique. Rapport d'étude 1992. Département de Santé Publique. Faculté de médecine de Créteil, université Paris XII.

BUTLER J, BREIMAN R, CAMPBELL J et coll. Pnenmococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993, **270**: 1826-1831

FEDSON D. Pneumococcal vaccination in the prevention of community-acquired pneumonia: an optimistic view for cost-effectiveness. *Sem Respirat Infect* 1993, 8: 285-293

FEDSON D, MUSHER D. Pnenmococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr (eds) *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994, 517-563

FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA et coll. Efficacy of pnenmococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154: 2666-2677

FORRESTER HL, JAHNIGEN DW, LAFORCE FM. Inefficacy of pnenmococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987, 83: 425-430

FRANCIS T, TILLET W. Cutaneous reactions in pnenmonia. The development of antibodies following intradermal injection of type-specific polysaccharide. *J Exp Med* 1930, 52: 573-585

GAILLAT J, ZMIROU D, MALLARET M et coll. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol et Santé Publ* 1985, 33: 437-444

GIBB D, SPOULOU V, GIACOMELLI A et coll. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 129-135

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

HIRSCHMANN JV, LIPSKY BA. The pnenmococcal vaccine after 15 years of use. *Arch Intern Med* 1994, 154: 373-377

KOSKELA M, LEINOWEN M, HAIVA V, TIMONEN M, MAKELA H. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dir* 1986, 5: 45-50

LEE HJ, KANC JH, HENRICHSEN W et coll. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine* 1995, 13: 1533-1538

LEINONEN M, SAKKINEN A, KALLIOKOSKI R, LUOTONEN J, TIMONEN M, MAKELA H. Antibody response to 14 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986, 5: 39-44

LEOPHONTE P, MICOUD M, PORTIER H, BERCHE P et coll. In: *Infection et vaccination pneumococciques*. Pasteur Vaccins Ed, 1996.

MC LEOD C, HEIDELBERGER M, BERHARD W. Prevention of pneumococcal pnenmonia by immunisation with specffic capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945, 82: 445-465

PATON J. TOOGOOD I, COCKINGTON R. HANSMAN D. Antibody response to pneumococcal vaccine in children aged 5 to 15 years. *Am J Dis Child* 1986,140:135-138

RAO SP, RAJKUMAR K. SCHIFFMAN G et coll. Antipneumococcal antibodies levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. *J Pediatr* 1995,127:590-592

ROBBINS J. AUSTRIAN R. LEE C et coll. Consideration for formulating the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983,148:1136-1159

RODRIGUEZ-BARRADAS MC, MUSER DM, LAHART C et coll. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23 valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992,165:553-556

SHAPIRO E. Pneumococcal vaccine failure. *N Engl J Med* 1987,316:1272-1273

SHAPIRO E. BERG A, AUSTRIAN R et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991,325:1453-1460

SIMBERKOFF; M, CROSS A, AL-IBRAHIM M et coll. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients; results of a Veteran Administration Cooperation Study. *N Engl J Med* 1986,315: 1318-1327

SIMBERKOFF M. Pneumococcal vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia: skeptical view of cost-effectiveness. *Semin Respir Infect* 1993,8:294-299

SIMS R. STEINMANN W. Mc CONVILLE J et coll. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988,108:653-657

10

Mycobacterium tuberculosis: BCG et stratégies vaccinales

Le vaccin BCG ou bacille de Calmette Guérin a été obtenu à partir d'une culture de *Mycobacterium bonis* atténué par 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée, réalisés pendant 13 ans. La base moléculaire rendant compte de l'atténuation de *Mycobacterium bonis* n'a pas été établie, mais de récentes études ont montré des délétions majeures dans le génome bactérien (*European commission Cost/STD initiative*, 1996). La souche, stable, a été appliquée pour la première fois à l'homme en 1921 et admise par la Ligue des Nations en 1928. La vaccination BCG a été depuis lors largement utilisée, et l'est toujours puisque son administration est obligatoire dans 64 pays et recommandée dans 118 autres. En 1995, la couverture vaccinale mondiale était estimée à 87 %.

La vaccination par le BCG a un effet protecteur individuel et n'a pas d'impact sur les formes contagieuses. Les mesures les plus efficaces pour les réduire sont bien entendu le dépistage et le traitement des cas, en priorité des cas contagieux.

Efficacité et tolérance vaccinales

Le BCG est le vaccin le plus utilisé dans le monde mais également le plus controversé (Bloom et Fine, 1994). Les estimations de l'effet protecteur du BCG contre la tuberculose pulmonaire varient de 0 à 80 %. Cette variabilité est attribuée à de très nombreux facteurs (préparation du BCG, différences génétiques et nutritionnelles des populations, environnement, contact préalable avec des mycobactéries, position géographique latitudinale...). Il ne semble pas légitime de parler d'un effet “ moyen ” protecteur du BCG, qui ne traduirait pas cette extrême variation des valeurs d'efficacité. Aussi compliqué que cela puisse être, et quel que soit son mécanisme, l'hétérogénéité de l'efficacité du BCG est un élément essentiel dans la connaissance des réactions immunes (ou de l'immunologie) de la tuberculose.

La meilleure méthode pour évaluer le pouvoir protecteur du BCG est l'étude prospective, randomisée en double aveugle, du devenir d'enfants

vaccinés et non vaccinés. Ces études sont difficiles à organiser et coûteuses, donc rarement réalisées. Depuis 1980, l'OMS a parrainé des évaluations du pouvoir protecteur de la vaccination BCG chez les nouveau-nés et les enfants par deux méthodes moins onéreuses: études cas-témoins et études d'enfants au contact de malades tuberculeux contagieux.

L'analyse complète des résultats de ces études (Milstien, 1989; Colditz et coll., 1994) conclut que les taux de protection les plus élevés sont retrouvés dans la prévention des méningites et des miliaires tuberculeuses. Chez l'enfant, le pouvoir protecteur du BCG vis-à-vis de ces deux formes de manifestations tuberculeuses varie de 60 à 90 % (Fine, 1989; Milstien et Gibson, 1990; Rodrigues et coll., 1993). Il ne semble pas exister de différence entre les préparations de vaccins dans les conditions des essais, et tous les essais ont été menés après vaccination par voie intradermique. Il n'y a donc aucune raison valable de choisir une préparation plutôt qu'une autre.

Une étude de Sirinavin et coll. en 1991 à Bangkok a montré que le taux de protection global était de 83 %, mais que des variations existaient selon la précision du diagnostic de tuberculose, les formes cliniques, le délai depuis la vaccination et l'intensité de la contamination.

Le *Medical Research Council Trial* a montré en 1972 que la protection des adolescents par le BCG durait 10 ans au moins. En 1972 à Chicago, Rosenthal a conclu à une durée de protection de 23 ans après vaccination avant l'âge de 3 mois (Rosenthal, 1980). Ces données tendraient à suggérer qu'un rappel n'est pas nécessaire pour maintenir la protection induite par le BCG, lorsqu'il est administré à la naissance. Un travail effectué en Australie (Patel et coll., 1991) n'a montré qu'un effet protecteur modeste après vaccination entre 12 et 14 ans. Les résultats en Irlande (Johnson, 1993) ont montré un risque de tuberculose 3,8 fois plus élevé chez les enfants de moins de 15 ans non vaccinés à la naissance par rapport à ceux vaccinés systématiquement. Des études semblent indispensables pour mesurer le pouvoir protecteur d'un rappel et apprécier l'efficacité des vaccinations itératives. Cependant, ces études sont rendues difficiles par de nombreux facteurs (faible incidence de la tuberculose dans les pays développés, même en l'absence de BCG, longue durée de l'évaluation, difficulté d'apprécier l'effet protecteur au résultat du test tuberculinique...). La seule étude disponible, qui concerne la Finlande, a conclu à l'inutilité de la revaccination (Tala-Heikkila et coll., 1991). Les vaccinations de l'adulte, effectuées seulement chez les professionnels de santé dans certains pays, mériteraient d'être évaluées; une étude de Brewer et Colditz (1995)

suggère que la revaccination du personnel de santé pourrait réduire l'incidence des épisodes tuberculeux.

En France, l'efficacité protectrice du BCG a été évaluée sur l'incidence des méningites tuberculeuses chez des enfants du Bas-Rhin. Le risque

moyen de méningite a été en 20 ans de 7,3 pour 1 000 chez 2 174 enfants primo-infectés

et jamais vaccinés, et de 1,1 pour 1 000 chez 3 606 enfants atteints d'infection tuberculeuse primaire mais antérieurement vaccinés. Le taux de protection est alors de 85 % (Lotte et coll., 1988). En 1990, l'efficacité protectrice du BCG contre les méningites chez les enfants de moins de cinq ans a été estimée à 87,5 % (95 % IC: 30-98) et le taux de couverture vaccinale par le BCG dans cette tranche d'âge était de 80 %. Quatorze cas de méningites tuberculeuses pourraient avoir été prévenus par la politique actuelle de vaccination (Schwoebel et coll., 1994a).

Le BCG étant un vaccin vivant atténué, on peut en attendre de rares complications. Les complications les plus fréquentes sont locorégionales (adénites), les plus graves étant les ostéites et les infections généralisées à BCG. Romanus a analysé les effets secondaires en Suède chez les enfants de moins de 6 ans vaccinés avec la souche Copenhague 1331 (Romanus et coll., 1993). L'analyse rétrospective de 139 000 enfants vaccinés entre 1979 et 1991 a montré une incidence d'effets secondaires de l'ordre de 1,9 pour 1 000 vaccinés: 1,4/1 000 sont des adénites suppurées ou non et 4 BCGites généralisées ont été retrouvées chez des enfants vaccinés à la naissance, dont 3 chez des enfants ayant un déficit immunitaire majeur non diagnostiqué au moment de la vaccination. En 1975, une incidence d'ostéites de l'ordre de 29/100 000 a incité la Suède à interrompre son programme de vaccination généralisée des nouveau-nés, le réservant exclusivement aux enfants étrangers, à haut risque d'infection tuberculeuse.

Les données de l'OMS en matière de réactions secondaires à la vaccination BCG sont présentées dans le tableau 10.I. La fréquence des accidents locorégionaux est dose dépendante et liée également au type de souche utilisée. De plus, certaines caractéristiques de l'hôte influencent la fréquence des complications:

- l'âge: il y a beaucoup plus d'adénites lorsque la vaccination est effectuée chez le nouveau né et l'enfant de moins de 2 ans que plus tard;
- l'état immunitaire: il y a beaucoup plus de complications généralisées et éventuellement locales chez les enfants souffrant de déficit immunitaire portant sur le système à médiation cellulaire T.

Tableau 10.1: Réactions secondaires observées après vaccination par le BCG (OMS, 1983).

Réactions secondaires	Taux (pour 100 000 vaccinés)
BCG disséminés	< 0,1
Ostéites	> 0,1-30
Adénites suppuratives chez l'enfant de moins de 2 ans	200-4 300

En termes pratiques, le risque majeur concerne les dysfonctionnements des cellules T consécutifs à une infection par le VIH, qui est toutefois exceptionnel à la naissance chez les enfants nés de mères infectées par le

VIH. Plusieurs études ont d'ailleurs montré l'absence de risque de la vaccination à la naissance (Lallemand-Le Cœur et coll., 1991, Dabis et coll., 1994), et ces constatations justifient la politique de vaccination des nouveau nés des pays en développe ment à forte incidence de tuberculose (O'Brien et coll., 1995), préconisée par l'OMS. Cependant, en raison du risque connu des disséminations de l'infection par le BCG chez les enfants ayant un déficit immunitaire confirmé, en particulier liés à l'infection par le VIH, l'OMS déconseille la vaccination des enfants ayant des signes cliniques de SIDA (*Special Programm on AIDS*, 1987). Enfin, il a été rapporté à plusieurs reprises que l'efficacité du BCG pouvait varier en fonction de l'état nutritionnel (*Fourth Report to Medical Research Council* 1982). On sait que la malnutrition entraîne une réduction de la réponse à la tuberculine, mais celle-ci n'est pas le seul facteur impliqué dans la réponse au BCG. En l'état actuel des connaissances, la vaccination des enfants dans les pays à forte endémie tuberculeuse devrait être pratiquée avant l'apparition des malnutritions graves.

Stratégies vaccinales

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est cependant largement admis que le BCG doit être utilisé dans les pays où la tuberculose continue de représenter un important problème de santé publique (Levy-Brubl et Guérin, 1995).

L'OMS recommande une dose par voie intradermique à la naissance ou au premier contact de l'enfant avec une équipe de santé. Elle a récemment insisté sur l'inutilité des contrôles tuberculiniques et des revaccinations.

La plupart des pays (182) dans le monde utilisent la vaccination BCG. Les exceptions sont certains pays d'Europe et les États-Unis. En Europe, les calendriers varient d'un pays à l'autre (tableau 10.II), y compris dans des régions où l'incidence de la tuberculose et les conditions socio-économiques sont comparables (par exemple, Danemark, Norvège, Suède et Pays-Bas).

Ces politiques vaccinales dépendent plus des traditions et habitudes que d'une réelle analyse coût avantage ou coût-efficacité. Six pays, dont le taux d'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants varie entre 7,9 et 23,9, n'utilisent pas le BCG. Six autres, dont le taux d'incidence est compris entre 7,2 et 17,5, vaccinent seulement les enfants à risque à la naissance, après 6 mois ou même à 13 ans. Le reste des pays vaccine toute une cohorte d'enfants, à la naissance, à 6 ou à 12 ans, avec ou sans revaccinations, faisant précéder les vaccinations à 6 ou 12 ans d'une vaccination à la naissance des enfants à risque. A l'âge de 12 mois, 80 %

des enfants de la région européenne de l'OMS sont vaccinés par le BCG (OMS, 1995).

Tableau 10.11: Politiques vaccinales relatives au BCG en Europe et incidence pour 100 000 habitants en 1993 (source : OMS).

Abandon de la vaccination par le BCG	
	Italie (8,3), Danemark (p,9), Luxembourg (8,9), Belgique (15), Espagne (23,9), Islande (?), San Marin (12,5)
Vaccination des enfants “ à risque ”, uniquement	
• à la naissance	Autriche (16,1), Suisse (13,2)
• après l'âge de 6 mois	Pays-Bas (10,5), Allemagne (17,5)
à 13 ans	Israël (8), Suède (7,2)
Vaccination d'une cohorte d'enfants	
• à la naissance	Finlande (10,7)
à la naissance + une revaccination	Albanie (18,8), Arménie (16,8), Irlande (17,9), Lituanie(37,2), Moldavie (41,8)
• à la naissance + plusieurs revaccinations	25 pays de la CEI et d'Europe de l'Est
• à la naissance pour les groupes à risque	
+ enfants de 6 ans	France (16,1)
+ enfants 12 ans	Grande-Bretagne (11,3)
• à 12ans (5,9)	Grèce (?), Malte (7,2), Norvège

L'incidence des épisodes tuberculeux pour 100 000 habitants est indiquée pour chaque pays, entre parenthèses.

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) a proposé récemment des critères pour l'arrêt du BCG, basés sur un risque infectieux annuel de moins de 0,1%, une incidence des tuberculoses pulmonaires à expectoration positive de moins de 5/100

000 et une incidence des méningites tuberculeuses chez l'enfant de moins de 5 ans inférieure à 1 cas pour 10 millions (UICMR, 1994). La situation épidémiologique de la tuberculose en France était, au début des années 90, proche de ces critères, alors que la politique de vaccination BCG restait l'une des plus lourdes qui soit, en raison de la pratique de revaccination systématique des sujets tuberculino-négatifs jusqu'à l'âge adulte. Compte tenu de l'évolution épidémiologique d'une part et d'études coût bénéfiques et coût-efficacité d'autre part, une simplification a été proposée pour la France (CIE, CNRVE, 1994).

Un décret et un arrêté en date du 5 septembre 1996 ont ainsi défini les nouvelles modalités d'application de la vaccination par le BCG. La vaccination, par voie intradermique, ou par multipuncture avant l'âge de 3 ans, reste obligatoire pour tous les enfants avant leur entrée en collectivité, au plus tard à l'âge de 6 ans. La vaccination précoce, dès la naissance, est réservée aux nouveau nés vivant dans des milieux à risque. Quant aux adultes soumis à cette vaccination obligatoire, leur liste s'est sensiblement réduite: ainsi, les personnels travaillant dans des entreprises industrielles ou commerciales, ou dans l'administration, ne doivent plus systématiquement être vaccinés. Une deuxième modification des modalités de cette vaccination concerne le nombre de contrôles effectués et le nombre maximum des vaccinations obligatoires: un premier contrôle par intradermoréaction intervient dans l'année suivant la primovaccination (et au plus tôt 3 mois après), puis entre 11 et 13 ans. En cas de négativité du test tuberculinique, les sujets sont revaccinés. Les sujets ayant subi deux vaccinations par le BCG par voie intradermique, même s'ils ont un test à la tuberculine négatif, sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales. La séropositivité au VIH représente une contre-indication. Chez le nourrisson né de mère séropositive, la vaccination ne pourra intervenir qu'après disparition des anticorps de la mère et confirmation de la séronégativité de l'enfant.

Évaluation économique de différentes stratégies de vaccination

Le Centre International de l'Enfance a effectué en 1993 l'évaluation économique de différentes stratégies de vaccination pour la France. Cinq stratégies alternatives ont été comparées:

- maintien de la stratégie (vaccination de tous les enfants à l'entrée en collectivité, puis revaccination (jusqu'à trois fois) des sujets négatifs aux cinq contrôles tuberculiniques);
- limitation à deux BCG par sujet;
- limitation à un seul BCG par sujet;
- vaccination limitée aux seuls groupes à risque;
- arrêt de toute activité de tests et de vaccinations.

Pour les trois stratégies intermédiaires, en plus du ou des contrôles post vaccinaux immédiats, trois tests tuberculiniques, effectués à 6, 10 et 15 ans, ont été retenus.

L'incidence de la maladie a été estimée pour les différentes stratégies, à partir d'un modèle mathématique. La validation du modèle a été effectuée en comparant les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose qu'il fournissait avec les résultats des données de la déclaration obligatoire. Le modèle aboutit à une incidence de 12 842 cas, très proche de l'incidence pour 1991 estimée autour de 13 500 cas, en tenant compte d'un taux de sous-notification proche de 60 % (Lévy-Brubl et coll., 1994).

Toutes les stratégies modélisées aboutissent à une diminution progressive de l'incidence de la maladie, y compris en cas d'arrêt complet de la vaccination. Vingt ans après le changement de stratégie, le maintien de la stratégie vaccinale actuelle aboutirait à une incidence annuelle de 9 558 cas, contre 11 145 cas attendus en cas d'arrêt complet de la vaccination. Cependant, la suppression de toute revaccination des sujets tuberculino-négatifs et surtout l'arrêt complet de la vaccination entraîneraient une augmentation proportionnelle importante du nombre de cas chez les enfants de moins de 15 ans (30 % en l'absence de revaccination et 125 % en cas d'arrêt, au bout de 20 ans).

L'étude économique a consisté en une analyse coût-avantage et une analyse 2 coût-efficacité. L'étude coût-avantage a permis de déterminer l'impact des changements de stratégie en termes monétaires: le solde entre le bénéfice lié à la réduction des activités de vaccination et les dépenses liées à l'augmentation du coût de traitement des cas a été calculé. L'étude coût-efficacité a permis de pondérer ces conclusions posées en termes purement économiques par la prise en compte de données épidémiologiques. Le ratio entre le solde financier et le nombre de cas supplémentaires induits par chaque stratégie a été calculé. Cet indicateur d'efficience mesure ainsi l'économie par cas supplémentaire consenti. Seuls les coûts directs ont été pris en compte. Ils incluent les coûts de la vaccination et des tests tuberculiniques (produits et actes d'administration), les coûts de prise en charge des effets secondaires du BCG et les coûts de traitement des cas de tuberculose. Les coûts ont été actualisés avec un taux annuel de 5 %.

Le coût total de la politique de vaccination BCG en 1993 a été estimée à 751,2 millions de francs (MF) par an. Les coûts du suivi ultérieur de la primo-vaccination s'élèvent à 665,6 MF (soit 88,6 % du total) dont 517,8 MF (soit 68,9 % du total) correspondant aux coûts d'administration des tests. Les contrôles post-vaccinaux apparaissent peser très lourdement sur le coût de la politique actuelle de vaccination.

L'économie réalisée par l'arrêt d'un élément du programme de vaccination est toujours largement supérieure au coût de traitement des cas supplémentaires induits. Le bénéfice est d'autant plus grand que l'on supprime plus d'éléments du programme de vaccination, et donc

particulièrement important lors de la suppression des revaccinations multiples (146MF après Mans). Le gain apparaît également intéressant pour la transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt total de la vaccination (99 MF après 20 ans).

Des conclusions analogues peuvent être tirées de l'analyse coût efficacité: après vingt années, l'économie réalisée lors de la suppression des revaccinations multiples est de 0,76 MF pour chaque cas supplémentaire consenti. Ceci est la traduction du fait que la seconde revaccination présente un coût marginal très élevé, pour une faible efficacité. La transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt de la vaccination correspondrait également à un gain d'efficacité intéressant (0,54 MF par cas supplémentaire consenti).

Cette analyse a conclu que la stratégie la plus favorable consiste à maintenir la primo-vaccination et une unique revaccination des sujets tuberculino-négatifs, après des contrôles systématiques effectués dans l'année qui suit la vaccination ainsi qu'à 6, 10 et 15 ans. L'arrêt complet des activités de vaccination, qui semble également intéressant au terme de l'analyse économique, doit être écarté en raison de ses conséquences épidémiologiques, en particulier de l'augmentation des cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans.

Ces résultats ont été pris en compte dans la nouvelle stratégie définie dans le décret et l'arrêté du 5 septembre 1996, stipulant que “ après 2 vaccinations par le BCG pratiquées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considéré comme ayant satisfait aux obligations vaccinales ”.

Il est possible que de nouvelles estimations de l'efficacité de la revaccination puissent également conduire à proposer la suppression de toute revaccination et le maintien, conformément aux récentes recommandations de l'OMS, d'une unique vaccination BCG. Des estimations plus fiables du pouvoir protecteur du BCG en fonction de l'âge apparaissent cependant nécessaires avant d'envisager de telles mesures.

BIBLIOGRAPHIE

BÉGUÉ P., GUÉRIN N. CHIPPAUX A et coll, DGS, CNAM, CFES. Guide des vaccinations 1995. Paris: CFES.

BLOOM BR, FINE PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. In Bloom BR Eds. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington DC: Amer Soc Microbiol. 1994: 531-557

BREWER TF, COLDITZ GA. Bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clin Infect Dis* 1995, 20: 136-142

CIE Cnrve. Évaluation économique de la vaccination par le BCG en France: analyse coût-bénéfice, analyse coût-efficacité *Rapport définitif* novembre 1994

COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prévention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, 27 1: 698-702

DABIS F. LEPAGE P. MSELLATI P et coll. Vaccination de routine et infection par le VIH de l'enfant et de l'adulte. *Cahiers d'études et de recherches francophones Santé* 1994, 4: 173-181

European Commission Cost/STD Initiative. Vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 1996, 14: 701-716

FINE PEM. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1989, 11: S353-S359

FINE PEM. Bacille Calmette-Guérin vaccines: a rough guide. *Clin Infect Dis* 1995, 20: 11-14

FINE PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995, 346: 1339-1345

FINE PEM, RODRIGUES LC. Modern vaccines: mycobacterial diseases. *Lancet* 1990, 335: 1016-1020

Fourth Report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. BCG and vole bacilles vaccines in the prévention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull WHO* 1982, 46: 371-385.

GUÉRIN N. LEVY-BRUHL D. Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement. *Med Trop* 1996, 56: 173-176

JOHNSON H. Neonatal BCG policy and childhood tuberculosis in the Republic of Ireland. *Commun Dis Rep* 1993, 3: R132-R134.

LALLEMANT LE COUR S. LALLEMANT M, CHEYNIER D et coll. Bacillus Calmette-Guerin immunisation in infants born to HIV-1-seropositive mothers. *AIDS* 1991, 5: 195-199.

LÉVY-BRUHL D, GUÉRIN N. DE CHAMPEAUX A. Évaluation économique de la vaccination par le BCG en France: analyse coût-bénéfice, analyse coût-efficacité. *Rapport définitif* Nov 1994. Paris: CIE, 1994.

LÉVY-BRUHL D, GUÉRIN N. Les stratégies vaccinales par le BCG dans les pays européens *Santé Publique* 1995, 7: 283-291.

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N. DUMITRESCU N. VERRON M, COUVET E. BCG complications estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics; In: *Adv Tuber Res* Karger 1984, 21: 107 193

LOTTE A, BURCHARD G. PETITJEAN R et coll. Diminution du risque de méningite tuberculeuse chez les enfants en France. Influence de la vaccination par le BCG. *Bull UICTMR* 1988, 63: 55-59.

MEHTA KP, MERCHANT SM, KORDE U. Environmental influence on immunity due to BCG vaccination. *Indian J Pediatr* 1976, 13: 525-532.

MILSTIEN JB, GIBSON J. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990, 68: 93-108

MILSTIEN J. The immunological basis for immunization tuberculosis WHO/EPI/GEN/93.15

O'BRIEN KL, RUFF AJ, LOUIS MA, DESORMEAUX J, DELOURDES JJ, MCBRIEN M, COBERLY J. BOULOS R. HAISEY NA. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1 infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995, 95: 414-418

O'BRIEN RJ. Preventive therapy for tuberculosis. In: Tuberculosis back to the future: Ed Porter JDH and McAdam KPW *The London School of Hygiene and Tropical Medicine Third annual Public Health Forum*.

OMS. EPI Newsletter 1983.

OMS. Programme mondial de lutte contre la tuberculose et programme mondial des vaccins. Déclaration sur la revaccination par le BCG pour la prévention de la tuberculose. *Weekly Epidemiol Rec* 1995, 70: 229-231.

PATEL A, SCHOFIELD F. SISKIND V, ABRAHAMS, PARKER J. Case-control evaluation of a school-age BCG programme in subtropical Australia. *Bull OMS* 1991, 69: 425-433.

PHAROAH PDP, WATSON JM, SEN S. Selective or universal neonatal BCG immunization: what policy for a district with a high incidence of tuberculosis ? *Public Health* 1996, 110: 179-183

RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, 22: 1154- 1158

ROMANUS V, FASTH A , TORDAI P. WI HOLM E . Adverse reactions in healthy and immuno compromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, 82: 1043-1052.

ROSENTHAL SR. BCG Vaccine: Tuberculosis-Cancer. Littleton, Mass: PSG Publishing Company ;1980.

SCHWOEBEL V, HUBERT B. GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990: characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuberc Lung Dis* 1994a, 75: 44-48.

SCHWOEBEL V, HUBERT B. DESENCLOS JC. Investigations à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente. *Bull Epidemiol Hebd* 1994b, 9: 39-42.

SIRINAVIN S. CHOTPITAYASUNONDH T, SUWANJUTHA S. et coll. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Pediatr Infec Dis J* 1991, 10: 359-365.

Special Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunisation. Joint Statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunisation. *Weekly Epidemiol Rec* 1987, 62: 297-299.

TALA-HEIKKILA M, NURMELA T, TALA E., TUOMINEN J. Évaluation du programme de revaccination par le BCG des écoliers en Finlande. *Bull UICTMR* 1991, 66: 61-64.

The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996, 45: 1-18

UICTMR (IUATLD). Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberc Lung Dis* 1994, 75: 79-80

WUNSCH-FILHO V, CAJADO MONCAU JE, NAKAO N. Methodological considerations in cas-control studies to evaluate BCG vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 1993, 22: 149-155

III

Perspectives pour un “ vaccin des méningites ”

Introduction

Peut-on espérer un vaccin unique contre toutes les méningites bactériennes ?

Quelles sont les étapes pour y parvenir ?

Quels sont les obstacles à vaincre ?

L'idéal serait de pouvoir disposer d'un vaccin unique efficace contre toutes les méningites bactériennes, pouvant s'intégrer dans le calendrier vaccinal des nourrissons. Même si elle est réaliste, cette perspective ne s'inscrit pas dans le court terme. Contre les trois principaux germes responsables de méningites, seulement un vaccin, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* b. est particulièrement efficace.

Contre *Neisseria meningitidis*, le vaccin combiné contre les sérogroupe A et C deviendra protecteur dans la tranche d'âge de 0 à 2 ans par conjugaison à une protéine porteuse, permettant de le rendre immunogène chez l'enfant au-dessous de 2 ans. Plusieurs vaccins conjugués sont en cours de développement.

Un vaccin contre le sérogroupe B, sérogroupe le plus fréquemment rencontré en France, est toujours à l'étude, l'antigène vaccinant étant encore à définir. La recherche s'oriente vers l'une des protéines de la membrane externe, mais leur grande variabilité ne facilite pas le choix. La mise au point d'un vaccin unique dirigé contre les trois sérogroupe de *Neisseria meningitidis* représente un enjeu important puisque ces germes sont responsables d'épidémies très meurtrières dans les pays en développement et toujours redoutées, même si beaucoup moins spectaculaires, dans les pays industrialisés. Une vaccination systématique ne pourra donc être développée que lorsqu'un vaccin contre le sérogroupe B sera disponible.

Contre *Streptococcus pneumoniae*, le vaccin actuel constitué de 23 polysaccharides de type n'est malheureusement pas efficace chez les enfants de moins de 2 ans. Pour le rendre efficace dans cette tranche d'âge, envisager la conjugaison des 23 valences paraît hors de portée. Le

développement d'un vaccin hepta-valent conjugué encourage tous les espoirs pour une bonne couverture dès les premiers mois de la vie. Efficace contre la méningite mais également contre les otites qui représentent souvent la porte d'entrée du germe, ce vaccin prend

toute son importance par le fait que le nombre de souches résistantes aux antibiotiques progresse rapidement depuis quelques années.

Bien qu'en très nette diminution dans les pays développés, les infections par *Mycobacterium tuberculosis* restent un problème majeur dans les pays en développement. La vaccination garde donc toute sa valeur dans ces régions, de même que dans les populations défavorisées des pays industrialisés où la méningite tuberculeuse est encore à redouter. De nouveaux types de vaccins dont la recherche s'est récemment intensifiée viendront-ils remplacer le traditionnel BCG?

III

Perspectives pour un “ vaccin des méningites ”

Introduction

Peut-on espérer un vaccin unique contre toutes les méningites bactériennes ?

Quelles sont les étapes pour y parvenir ?

Quels sont les obstacles à vaincre ?

L'idéal serait de pouvoir disposer d'un vaccin unique efficace contre toutes les méningites bactériennes, pouvant s'intégrer dans le calendrier vaccinal des nourrissons. Même si elle est réaliste, cette perspective ne s'inscrit pas dans le court terme. Contre les trois principaux germes responsables de méningites, seulement un vaccin, le vaccin contre *Haemophilus influenzae* b. est particulièrement efficace.

Contre *Neisseria meningitidis*, le vaccin combiné contre les sérogroupes A et C deviendra protecteur dans la tranche d'âge de 0 à 2 ans par conjugaison à une protéine porteuse, permettant de le rendre immunogène chez l'enfant au-dessous de 2 ans. Plusieurs vaccins conjugués sont en cours de développement.

Un vaccin contre le séro groupe B, séro groupe le plus fréquemment rencontré en France, est toujours à l'étude, l'antigène vaccinant étant encore à définir. La recherche s'oriente vers l'une des protéines de la membrane externe, mais leur grande variabilité ne facilite pas le choix. La mise au point d'un vaccin unique dirigé contre les trois sérogroupes de *Neisseria meningitidis* représente un enjeu important puisque ces germes sont responsables d'épidémies très meurtrières dans les pays en développement et toujours redoutées, même si beaucoup moins spectaculaires, dans les pays industrialisés. Une vaccination systématique ne pourra donc être développée que lorsqu'un vaccin contre le séro groupe B sera disponible.

Contre *Streptococcus pneumoniae*, le vaccin actuel constitué de 23 polysaccharides de type n'est malheureusement pas efficace chez les enfants de moins de 2 ans. Pour le rendre efficace dans cette tranche d'âge, envisager la conjugaison des 23 valences paraît hors de portée. Le

développement d'un vaccin hepta-valent conjugué encourage tous les espoirs pour une bonne couverture dès les premiers mois de la vie. Efficace contre la méningite mais également contre les otites qui représentent souvent la porte d'entrée du germe, ce vaccin prend

toute son importance par le fait que le nombre de souches résistantes aux antibiotiques progresse rapidement depuis quelques années.

Bien qu'en très nette diminution dans les pays développés, les infections par *Mycobacterium tuberculosis* restent un problème majeur dans les pays en développement. La vaccination garde donc toute sa valeur dans ces régions, de même que dans les populations défavorisées des pays industrialisés où la méningite tuberculeuse est encore à redouter. De nouveaux types de vaccins dont la recherche s'est récemment intensifiée viendront-ils remplacer le traditionnel BCG?

11

Pré-requis pour la mise au point d'un vaccin

Les essais cliniques ont pour objectif la parfaite connaissance de toutes les propriétés, de tous les effets bénéfiques et éventuellement des effets secondaires des nouveaux produits pharmaceutiques ou biologiques qui sont développés, dans le but ultime d'un enregistrement par les Autorités de Santé et d'une mise sur le marché.

En France, cette Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est délivrée par l'Agence du Médicament après examen non seulement du dossier clinique, mais également du dossier pharmaceutique qui rend compte de l'ensemble du procédé de fabrication et de tous les contrôles exercés à tous les stades de cette fabrication.

Le développement clinique des vaccins se différencie de celui des produits pharmaceutiques sur plusieurs points:

- Il s'agit d'une approche préventive et non curative, la cible finale du vaccin étant une population constituée de sujets sains a priori, le plus souvent de “ jeunes enfants de tous les pays du monde ”. Destinés à des sujets sains, le plus souvent des enfants, les vaccins doivent impérativement être dénués de toute toxicité.
- A l'opposé des produits pharmaceutiques classiques, les vaccins sont administrés une seule fois ou 2 à 3 fois à quelques mois d'intervalle. Il s'agit d'antigènes qui disparaissent très rapidement de l'organisme pour faire place à des anticorps. Il ne peut donc y avoir d'accumulation de produits, ni de surdosage.

Cependant, le plan de développement clinique d'un vaccin verra se succéder, comme pour tous les autres produits pharmaceutiques, trois phases bien codifiées:

- Une phase I de tolérance chez un petit nombre d'adultes volontaires sains. Cette phase a pour but de confirmer l'absence d'effets secondaires, mais aussi d'avoir une première idée de l'immunogénicité du vaccin;
- Une phase II d'immunogénicité portant sur quelques centaines de sujets cibles du vaccin. En plus de la détermination exacte de la dose et

de l'établissement du calendrier vaccinal, cette phase établit l'innocuité du vaccin dans cette population cible;

- Une phase III d'efficacité utilisant les méthodes de l'épidémiologie, pouvant porter sur un nombre considérable de sujets lorsque l'incidence de la maladie que l'on cherche à prévenir est faible.

Il convient de noter qu'après l'enregistrement du vaccin, des études cliniques de phase IV mettront en évidence les éventuels effets secondaires rares et évalueront la stratégie d'utilisation du nouveau vaccin.

Avant la mise en œuvre de ce plan de développement clinique, une longue phase de développement pré-clinique permet de constituer les pré-requis indispensables pour le développement clinique. Les éléments du dossier sont rassemblés dans un document, la “ brochure de l'investigateur ”. Schématiquement, ces pré-requis sont constitués:

- par la description des propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques (présentation, formulation, voie d'administration) du candidat-vaccin (anti-gène vaccinant et autres constituants éventuels entrant dans la composition du vaccin);
- par les résultats des examens de contrôle effectués à tous les stades de la préparation vaccinale;
- par les résultats des études d'immunogénicité chez l'animal (en général la souris) qui ont permis d'extrapoler la dose qui sera utilisée pour la première fois chez l'homme;
- par les résultats des études toxicologiques chez l'animal. Ces études comportent la recherche d'une toxicité anormale après injection intrapéritonéale d'une dose humaine à la souris et de 10 doses humaines au cobaye, la recherche d'une toxicité aiguë et la recherche d'une toxicité après administration itérative de plusieurs doses humaines à l'animal.

Il convient de noter que la recherche d'éventuels effets tératogènes, mutagènes et carcinogènes ne sont pas obligatoires pour les vaccins. Cependant, lorsque des réactifs chimiques entrent dans leur composition (pour la préparation des vaccins conjugués par exemple), l'absence d'effet mutagène est recherchée.

Avant de soumettre ces pré-requis (comprenant, entre autres, le protocole de la première étude de phase I, le cahier d'observation, la fiche de consentement éclairé, l'autorisation du centre où sera réalisée l'étude et le curriculum vitae du ou des investigateurs permettant de juger de leur qualification) à un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), il convient également d'obtenir l'avis favorable du Groupe d'Experts Sécurité Virale

et, s'il s'agit d'un vaccin de génie génétique, celui de la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du Génie Bio Moléculaire (CGBM).

Ces pré-requis permettent de s'entourer de toutes les garanties de sécurité avant la première injection d'un nouveau candidat-vaccin à l'homme adulte et volontaire.

BIBLIOGRAPHIE

CADOZ M. Objectifs et finalité des essais cliniques. Les essais vaccinaux chez l'enfant sain. De l'éthique à la pratique. *Compte rendu colloque* Pasteur-Mérieux - Marnes la Coquette -5 novembre 1992: 11-12

Loi sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale (Loi Huriet). 20 décembre 1988. Décret d'application 27 septembre 1990.

Note explicative sur les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de médicaments dans la Communauté Européenne. Réf. 111/3976/88EN. CE. juillet 1991.

12

Vers un vaccin unique contre *Neisseria meningitidis* de séro groupe A, B et C

La survenue par épidémies et la mortalité parfois foudroyante de l'infection méningococcique fait d'une stratégie vaccinale visant à éradiquer cette infection une priorité. Il existe actuellement un vaccin contre les groupes A et C, qui est administré à large échelle en cas d'épidémie dans les pays en développement et réservé aux cas contacts dans les pays industrialisés. Le principe de la conjugaison permettrait d'augmenter l'immunogénicité de ce vaccin qui est peu efficace avant l'âge de 2 ans. Une stratégie vaccinale plus offensive pourrait être envisagée si un vaccin dirigé contre le séro groupe B existait. Les recherches en ce sens sont donc importantes.

Choix de l'antigène vaccinal

Neisseria meningitidis est une bactérie à multiplication extra cellulaire; in vivo, elle doit donc échapper aux facteurs non spécifiques de défense, à savoir l'activité bactéricide du sérum et la phagocytose par les polynucléaires. Une protection vaccinale efficace a pour but d'induire des anticorps bactéricides, qui peuvent être obtenus par l'injection d'un composant de la paroi bactérienne. Bien entendu, ce composant doit être présent de façon identique sur l'ensemble des souches susceptibles de donner une infection humaine.

De longue date, il est connu que les anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire sont protecteurs. Cette notion a conduit à la commercialisation du vaccin actuel constitué des polysaccharides capsulaires A et C purifiés. Ce vaccin présente cependant de nombreuses limites:

- protection uniquement contre les sérogroupe A et C, le polysaccharide capsulaire du groupe B n'étant pas immunogène;
- protection limitée dans le temps, d'où la nécessité de répéter les injections tous les trois ans;

- protection non ou peu efficace avant l'âge de 18 mois.

L'éradication des infections méningococciques est possible mais nécessite une nouvelle stratégie vaccinale durable, efficace dès les premiers mois de la vie et incluant le séro groupe B.

Contre les sérogroupes A et C, une approche analogue à celle de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b a été développée, à savoir la conjugaison des polysaccharides capsulaires purifiés avec une protéine immunogène. Cette conjugaison permet d'induire contre les antigènes capsulaires une réponse T dépendante, seule capable d'engendrer une immunité précoce, dès les premières semaines de la vie, et durable, par la production d'un taux suffisant d'anticorps bactéricides. Un tel vaccin subit actuellement des essais de phase II et devrait être commercialisé dans les prochaines années. Ce vaccin ne résoudra cependant pas le problème de la vaccination contre le séro groupe B et aura donc des indications limitées aux enfants vivant dans les zones épidémiques (ce vaccin pouvant être intégré dans le calendrier vaccinal du programme élargi de vaccination) et aux personnes se rendant dans ces zones.

Cas particulier du séro groupe B

Il est envisageable de conjuguer le polysaccharide du groupe B à une protéine immunogène et, comme pour les sérogroupes A et C, d'induire la production d'anticorps spécifiques. Cependant, le polysaccharide capsulaire des méningo-coques B est composé d'acide sialique branché en a 2-8. Une structure similaire compose la partie glucidique des N-CAM (*N-Cellular Adhesion Molecules*). Il s'agit de molécules d'adhésion présentes dans le cerveau et qui sont responsables d'une interaction de type homotypique (Kiss et coll., 1994). Le degré de glycosylation module cette interaction. Le méningocoque de séro groupe B est donc entouré d'un polysaccharide qui est reconnu par l'organisme comme un antigène du soi. De tels anticorps sont assez peu susceptibles d'induire des problèmes dysimmunitaires après la naissance, du fait de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique. En revanche, chez les femmes vaccinées, ces mêmes anticorps maternels peuvent au cours de la grossesse circuler chez le fœtus et induire un effet tératogène, la barrière hémato-encéphalique étant à ce stade du développement très perméable. Un tel effet n'a pas été mis en évidence, cependant la fréquence de l'infection méningococcique (1/100 000 habitants) et les difficultés qu'il y aurait à mettre en évidence un tel effet tératogène ne justifie en aucun cas le risque plus que potentiel que fait courir une telle stratégie vaccinale.

Quel antigène pour le séro groupe capsulaire B ?

L'antigène qui sera employé pour vacciner contre le séro groupe capsulaire B devra être sans danger, ne pas induire d'effet secondaire et être responsable d'une réponse immunitaire précoce et durable, donc T

dépendante. Un composé de nature protéique est susceptible de remplir ces conditions. Idéalement, le principe vaccinal contre le séro groupe capsulaire B serait une protéine de membrane externe qui, bien entendu, doit être conservée au sein des souches de séro groupe B.

L'étape limitante à ce stade est la très grande variabilité des antigènes du méningocoque. En effet, certaines protéines particulièrement immunogènes et impliquées dans la virulence, telles que la piline et les protéines de classe 5, sont soumises à une variation antigénique au sein même de chaque souche de l'espèce (Seifert et So, 1988), alors que pour d'autres protéines, la variation est observée de souche à souche. Cette extrême variabilité de l'enveloppe de *Neisseria meningitidis* est due à la plasticité du génome de cette bactérie et constitue en fait un moyen développé par la bactérie pour s'adapter à son environnement. D'une façon générale, les régions variables sont celles au plus fort potentiel immunogène, ce qui bien entendu complique la mise au point d'une stratégie contre le séro groupe B.

Malgré cette difficulté, plusieurs protéines de membrane externe ont été étudiées dans un but vaccinal. La protéine PorA, responsable de la formation des porines, a été le premier candidat et des anticorps bactéricides dirigés contre cette protéine ont été obtenus (Christodoulides et coll., 1993). Une protéine de membrane externe responsable de la captation du fer à partir de la transferrine est actuellement à l'étude. Un des moyens développés par *Neisseria meningitidis* pour se procurer le fer sérique est de le chélater directement à la transferrine circulante. Ce processus nécessite la participation de deux protéines de membrane externe dénommées Tbp1 (Transferrin binding protein) et Tbp2. Tbp1 est peu accessible aux anticorps car profondément enchâssée dans la membrane externe. En revanche, Tbp2 est accessible aux effecteurs du système immunitaire et des anticorps dirigés contre cette protéine sont bactéricides (Danve et coll., 1993). Malheureusement, la protéine Tbp2 subit une variabilité au sein des différentes souches de séro groupe B. variabilité qui est responsable de modifications importantes du poids moléculaire (Rokbi et coll., 1993). Néanmoins, des essais de phase I avec cette protéine Tbp2 doivent être réalisés prochainement.

D'autres protéines de la membrane externe impliquées dans la virulence pourraient être utilisées comme antigène vaccinal. C'est notamment le cas de l'adhésine PilC qui, localisée au sommet des pili et dans la membrane externe, est de ce fait très accessible aux anticorps (Nassif et coll., 1994; Rudel et coll., 1995). Cette adhésine subit là aussi une certaine variabilité de souche à souche.

En fait, le vaccin efficace contre le méningocoque B pourrait être constitué d'une protéine chimérique, rassemblant les propriétés de plusieurs protéines, et non pas d'une seule protéine. Bien que variables, les éléments cités ci dessus ont en effet des fonctions communes

(adhésion aux cellules eucaryotes, fixation de la transferrine). Cette partie fonctionnelle doit donc être conservée entre les variants des différentes souches. Le vaccin idéal pourrait être composé seulement des domaines fonctionnels de certaines molécules réunis au sein d'un composé immunogénique. De par leur fonction, ces régions sont exposées et donc facilement accessibles aux anticorps. Les anticorps dirigés contre ces domaines pourraient non seulement avoir un effet bactéricide, mais aussi neutraliser une fonction importante dans la pathogénicité. Un tel vaccin serait sans doute efficace contre l'ensemble des sérogroupes du méningocoque. Inclus dans le calendrier vaccinal, il permettrait d'éradiquer l'infection méningococcique.

En résumé, des travaux doivent être poursuivis pour préciser la (ou les) molécule(s) membranaire(s) importante(s) dans la pathogénicité et permettre d'identifier les domaines fonctionnels qui, par leur fonction, doivent être conservés, et qui pourraient être inclus dans la protéine chimérique qui constituerait le futur vaccin contre *Neisseria meningitidis*.

BIBLIOGRAPHIE

ALA ALDEEN DA, DAVIES HA, BORRIELLO SP. Vaccine potential of meningococcal FrpB: studies on surface exposure and functional attributes of common epitopes. *Vaccine* 1994, 12: 535-541

ANDERSON EI, BOWERS T, MINK CM et coll. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994, 62: 3391-3395

BARTOLONI A, NORELLI F, CECCARINI C, RAPPUOLI R, COSTANTINO P. Immunogenicity of meningococcal B polysaccharide conjugated to tetanus toxoid or CRM197 via adipic acid dihydrazide. *Vaccine* 1995, 13: 463 - 470

BJUNE G, HOIBY EA, GRONNESBY JK. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991, 338: 1093-1096

CHRISTODOULIDES M, MCGUINNESS BT, HECKELS JE. Immunization with synthetic peptides containing epitopes of the class 1 outer-membrane protein of *Neisseria meningitidis*: production of bactericidal antibodies on immunization with a cyclic peptide. *J Gen Microbiol* 1993, 139: 1729-1738

DANVE B, LISSOLO L, MIGNON M, DUMAS P, COLOMBANI S, SGHRYVERS AB, QUENTIN-MILLET MJ. Transferrin-binding proteins isolated from *Neisseria meningitidis* elicit protective and bactericidal antibodies in laboratory animals. *Vaccine* 1993, 11: 1214 - 1220

DIAZ ROMERO J. OUTSCHOORN IM. Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular ? *Clin Microbiol Rev* 1994, **7**: 559-575

GUTTORMSEN HK, WETZLER LM, NAEISS A. Humoral immune response to the class 3 outer membrane protein during the course of meningococcal disease. *Infect Immun* 1993, **61**: 4734-4742

GUTTORMSEN HK, WETZLER LM, SOLBERG CO. Humoral immune response to the class 1 outer membrane protein during the course of meningococcal disease. *Infect Immun* 1994, **62**: 1437-1443

HARRISON LH, TAJKOWSKI C, CROLL J et coll. Postlicensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharides – *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994, **125**: 571-576

JANET S. FEAVERS IM, ACHTMAN M, MORELLI G. WANG JE **The** *porA* gene in serogroup A meningococci: evolutionary stability and mechanism of genetic variation. *Mol Microbiol* 1994, **12**: 253-265

KISS JZ, WANG, C, OLIVE S. ROUGON G. LANG J. BAETENS D, HARRY D, PRALONG W-E Activity-dependent mobilization of the adhesion molecule polysialic NCAM to the cell surface of neurons and endocrine cells. *EMBO J* 1994, **13**: 5284-5292

VAN DER LEY P. POOLMAN JT. Construction of a multivalent meningococcal vaccine strain based on the class 1 outer membrane protein. *Infect Immun* 1992, **60**: 3156-3161

VAN DER LEY P. VAN DER BIEZEN J. POOLMAN JT. Construction *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *PorA* gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995, **13**: 401-407

LISSOLO L, MAITRE-WILMOTTE G. DUMAS P et coll. Evaluation of transferrin-binding protein 2 with in the transferrin - binding prote in complex as a potential antigen for future meningococcal vaccine. *Infect Immun* 1995, **63**: 884-890

MANDRELL RE, ZOLLINGER WD. Human immune response to meningococcal outer membrane protein epitopes after natural infection or vaccination. *Infect Immun* 1989, **57**: 1590-1598

NASSIF X, BERETT; J-L, LOWY J. STENBERG P. O' GAORA P. PFEIFER J, NORMARK S. SO M. Roles of pilin and PilC in adhesion of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91**: 3769-3773

ROKBI B. MAZARIN V, MAITRE-VILMOTTE G. QUENTIN-MILLET MJ. Identification of two major families of transferrin receptors among *Neisseria meningitidis* strains based on antigenic and genomic features. *FEMS Microbiology Letters* 1993, **51**: 51-58

RUDEL T, SCHEUERPFUG I, MEYER TF. *Neisseria* PilC prote in identified as type-4 pilus tip-located adhesin. *Nature* 1995, **373**: 357-362

SEIFERT HS, SO M. Genetic mechanisms of bacterial antigenic variation. *Microbiol Rev* 1988, **52**: 327-336

VERHEUL AFM, SNIPPE H. POOLMAN JT. Meningococcal lipopolysaccharides: virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol Rev* 1993, **57**: 34-49

13

Vers un vaccin conjugué contre *Streptococcus pneumoniae*

L'intérêt de disposer d'un vaccin efficace contre *Streptococcus pneumoniae* est loin d'être négligeable face à un taux de mortalité incompressible des infections à pneumocoques et compte tenu des difficultés actuelles de traitement des infections induites par des souches résistantes aux antibiotiques. L'immunogénicité réduite du vaccin actuel vis-à-vis de populations à risque, particulièrement les immunodéprimés et les enfants au-dessous de 2 ans, a motivé la recherche de vaccins plus efficaces.

Le vaccin polysaccharidique à 23 valences actuellement commercialisé est insuffisant pour assurer une prophylaxie vaccinale efficace en pathologie pédiatrique. En effet, ce vaccin n'est pas recommandé au-dessous de deux ans (*Recommendations of the immunisation practices advisory committee*, 1989), or c'est malheureusement dans cette tranche d'âge que se recrute la plus grande partie des infections pneumococciques en pédiatrie.

Le vaccin polysaccharidique est inefficace chez l'enfant au dessous de 2 ans, car de nombreux polysaccharides de types, spécialement ceux qui sont communément retrouvés dans les infections pédiatriques (6, 14, 19, 23) sont peu immunogènes dans cette tranche d'âge et la réponse anticorps est située au-dessous des taux protecteurs (Douglas et coll., 1983).

La recherche d'un nouveau vaccin polysaccharidique conjugué est fondée sur la méthode de conjugaison par couplage covalent du polysaccharide (haptène peu immunogène) à une protéine porteuse (Schneerson et coll., 1986) pour transformer le polysaccharide thymo-indépendant en antigène thymo-dépendant et le rendre immunogène chez l'enfant au-dessous de 2 ans (Eskola et Kayhty, 1995).

L'expérience acquise avec le vaccin conjugué anti *Haemophilus influenzae* type b a montré que celui-ci provoquait chez le tout jeune enfant une synthèse d'anticorps protecteurs vis-à-vis des infections invasives. La réponse aux injections répétées de vaccin est rapide et progressive et l'effet de rappel obtenu un an après la vaccination, par la simple injection de polysaccharide non couplé, témoigne de l'existence d'une mémoire

immunologique secondaire à la première injection du vaccin conjugué. Ces données ont été déterminantes pour motiver la recherche d'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué.

Choix des polysaccharides à conjuguer à la protéine porteuse

A la différence du vaccin anti *Haemophilus influenzae* ciblé sur la pathologie invasive pédiatrique de sérotype b, ce nouveau vaccin pneumococcique doit faire face à une pathologie dans laquelle intervient un grand nombre de sérotypes (90 actuellement identifiés). La solution idéale pourrait consister à coupler les 23 polysaccharides de types du vaccin actuel dont la formule a été définie pour répondre à la pathologie de l'adulte et de l'enfant. Pour des raisons évidentes de coût et pour des raisons techniques, le nombre de polysaccharides couplés pouvant être introduits dans un vaccin semble être de l'ordre de 8 à 10, un choix s'avère donc nécessaire: il devrait théoriquement prendre en compte l'âge des malades (adulte, enfant), le type de pathologie (invasive ou non, otite moyenne aiguë), le niveau socioculturel des populations (pays développés ou non), la situation géographique et les variations temporelles, qui sont autant de facteurs qui conditionnent la répartition des sérotypes. Enfin la relation étroite entre sérotypes et souches portant la résistance aux antibiotiques est un nouveau facteur à prendre en compte. Il ne faut toutefois pas perdre de vue que, pour le producteur, la situation idéale est de fabriquer un vaccin unique polyvalent.

Sniadack et coll. (1995) ont recensé dans 16 pays les sérotypes de pathologies invasives. Leur travail montre la répartition des sérotypes 14, 6 et 19 dans le monde entier, des sérotypes 1 et 5 plus couramment dans les pays en développement, du sérotype 18 dans les pays développés et la plus grande dispersion des sérotypes dans les pays en développement. Ils en ont conclu que les deux formules de vaccins heptavalents proposées actuellement pour les pays développés (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F: formule A) et pour les pays en développement (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F: formule B) apportent une couverture respective qui n'est pas inférieure à celle qu'apporteraient de nouvelles formulations inspirées de leurs observations. Deux formules nonavalentes, A + B et surtout "Global 9", utilisables dans les pays développés et en développement, permettraient d'obtenir une meilleure couverture, surtout dans les pays en développement (tableau 13.I).

La couverture théorique du vaccin heptavalent de formule A destiné aux pays développés a été évaluée en fonction des souches isolées en France (Centre National de Référence, 1994), chez l'enfant et l'adulte (tableau 13.II).

Tableau 13-I: Formules vaccinales pédiatriques proposées et couverture vaccinale théorique (Sniadak et coll., 1995)

Couverture vaccinale (%)			
	Sérotypes	Pays développés	Pays en développement
Formule A*	4 6B 9V 1418C 19F 23F	80,7	52,2
Formule B**	1 56B 1418C 19F 23F	74,5	60,9
Formule A+B	1 4 5 6B 9V 1418C 19F 23F	85,0	69,5
Global 9	15 6B 7F 9V 1418C 19F 23F	86,7	70,6

*: proposée dans les pays développés; **: proposée dans les pays en développement.

Tableau 13-II: Couverture théorique du vaccin heptavalent de formule A évaluée à partir des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant ou l'adulte (Centre National de Référence des pneumocoques, 1994)

Couverture vaccinale du vaccin heptavalent de formule A (%)			
Source	PSP	PRP	PSP+PRP
LCR enfants	69,0	91,7	77,3
Hémoculture enfants	76,2	00,0	84,8
OMA enfants	75,6	95,9	80,6
Adultes	48,6	95,0	60,1

PSP: pneumocoque sensible à la pénicilline; PRP: pneumocoque résistant à la pénicilline; OMA: otites moyennes aiguës.

Chez l'enfant, la couverture théorique observée varie de 69 à 100 % selon le site de prélèvement (LCR, hémoculture, otites moyennes aiguës) et la sensibilité de ces souches vis-à-vis de la pénicilline. La couverture qu'apporterait un

vaccin octovalent (formule A + polysaccharide de type 3), formule plus adaptée aux souches isolées d'otites moyenne aiguë, serait la même vis-à-vis des souches résistantes à la pénicilline mais donnerait une meilleure couverture vis-à-vis des souches sensibles à la pénicilline (83,2 %).

Chez l'adulte, le vaccin heptavalent, correspondant à l'épidémiologie de l'enfant, apporterait dans l'ensemble une moins bonne couverture que chez l'enfant (60,1% pour l'ensemble des souches et 48,6 % pour les souches sensibles à la pénicilline), sauf dans le cas des souches résistantes à la pénicilline pour lesquelles, comme chez l'enfant, la

couverture est estimée à 95 %. Cette similitude provient de ce que ces souches résistantes appartiennent sensiblement aux mêmes sérotypes.

La couverture théorique donnée par le vaccin heptavalent vis-à-vis de l'ensemble des souches isolées de pneumocoques sensibles et résistants à la pénicilline est très similaire au pourcentage cumulé des 7 sérotypes les plus fréquemment retrouvés dans le recrutement (77,3/77,3 pour les LCR, 84,8/85,4 pour les hémocultures et 60,1/61,9 pour les souches invasives de l'adulte). Ce constat traduit la bonne corrélation entre le choix des 7 valences du vaccin et les sérotypes de l'épidémiologie française.

Différents paramètres conditionnent l'immunogénicité

Les protéines porteuses peuvent être identiques à celles utilisées pour le vaccin anti *Haemophilus influenzae* b conjugué (anatoxine diphtérique ou tétanique, protéine CRM197, protéines de membrane externe méningococciques) (Kayhty et coll., 1995). D'autres protéines peuvent cependant être utilisées (pneumolysine, toxine détoxifiée de *Bordetella pertussis*...).

La nature du couplage et l'état de ces deux composants sont des facteurs déterminant l'efficacité vaccinale:

- le polysaccharide et la protéine peuvent être directement reliés ou séparés par une autre molécule;
- le rapport polysaccharide/protéine peut varier;
- le polysaccharide couplé peut être sous forme native ou oligosaccharidique (Daum et coll., 1995).

D'autres facteurs de nature très différente interviennent également: la présence d'adjuvant dans le vaccin; le nombre d'injections;

- le polysaccharidique concerné, puisque la réponse immune varie d'un sérotype à l'autre;
- le statut immunologique et l'âge des populations ciblées;
- le titre d'anticorps préexistant vis-à-vis de la protéine porteuse.

Les études de phase I et II ont donné des résultats prometteurs quant à la tolérance et à l'immunogénicité des vaccins heptavalents administrés à l'adulte et aux enfants de moins et de plus de 2 ans d'âge. Une simple dose est immunogène chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, et une seconde dose donnée 1 an plus tard induit un effet de rappel. Surtout, ce vaccin est immunogène entre 2 et 6 mois. Un vaccin tétravalent

contenant les polysaccharides 6B, 14, 19F, 23F, conjugués à la protéine de membrane externe méningococcique (Kayhty et coll., 1995) a été injecté à deux groupes d'enfants, à 2, 4 et 6 mois dans le premier groupe et à 24 mois dans le second. Outre la bonne tolérance de ce vaccin, les résultats ont montré que les conjugués de type 14 et 19F induisaient une réponse significative en anticorps après la première injection, alors qu'une seconde dose était nécessaire pour les types 6B et 23F. Des enfants recevant une injection au 14^e né mois augmentaient très significativement leur concentration d'anticorps dirigés contre les 4 sérotypes, témoignant ainsi d'un effet rappel à la première série d'injections. La réponse des enfants vaccinés à 24 mois était identique à celles des enfants vaccinés entre 2 et 6 mois.

Les vaccins polysaccharidiques conjugués induisent une mémoire immunologique. Des enfants de 12 à 18 mois ayant été initialement vaccinés, à 2 mois d'intervalle, par 2 injections de polysaccharide de type 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique, répondent lorsqu'ils reçoivent à l'âge de 2 ans une injection secondaire unique de vaccin commercial 23 valences, par une augmentation très significative du titre de leurs anticorps dirigés contre le sérotype 19F (Kennedy et coll., 1994a). La réponse initiale induite par le vaccin conjugué a été l'objet d'un effet rappel après injection du polysaccharide seul, en l'absence de protéine porteuse. Les auteurs ont observé le même effet chez des enfants initialement vaccinés à 2, 4, et 6 mois par un vaccin pneumococcique hepta valent conjugué, après injection entre 12 et 15 mois d'une dose unique du vaccin polysaccharide 23 valences (Kennedy et coll., 1994b).

Le vaccin polysaccharidique pneumococcique actuellement disponible ne réduit pas le portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae*. Par contre, la vaccination d'enfants sains âgés de 12 à 18 mois par 2 injections du vaccin heptavalent conjugué à trois mois d'intervalle a mis en évidence une réduction significative du portage des souches de pneumocoques des types contenus dans le vaccin et des souches résistantes à la pénicilline de ces mêmes types (Dagan et coll., 1995).

Ces premières données, relatives à la bonne tolérance et aux résultats favorables des mesures de l'immunogénicité de ces nouveaux vaccins chez l'enfant au-dessous de 2 ans, auxquelles s'ajoute l'espoir d'une action de ces vaccins sur le portage des souches au niveau du rhino-pharynx, doivent cependant être complétées par des essais de protection contre les infections systémiques et les otites moyennes aiguës de l'enfant.

Place du nouveau vaccin dans la stratégie globale de lutte contre les infections pneumococciques

La prévention de l'infection pneumococcique par la vaccination est apparue possible dès la fin du siècle dernier, précédant de peu les premiers essais de la chimiothérapie de l'infection à pneumocoque par l'optochine. Mais l'essor des antibiotiques et leur action spectaculaire sur

l'infection pneumococcique au début des années 50 a retardé jusqu'à nos jours la mise en place de la vaccination à une large échelle, malgré la preuve de son efficacité.

Étant donné le taux de mortalité incompressible malgré la remarquable efficacité des antibiotiques pendant plusieurs décennies et face à la diffusion mondiale des souches de pneumocoques résistants aux antibiotiques, une nouvelle réflexion visant à associer antibiothérapie et immunoprophylaxie doit être menée. Un usage rationnel des antibiotiques, étayé par des études épidémiologiques larges et approfondies, doit être associé à une large campagne de vaccination portant sur une proportion la plus large possible de la population des adultes et des enfants (Baltimore, 1992; Steinhoff, 1993; Munford et Murphy, 1994; US Department of Health and Human Services, 1996; Jernigan et coll., 1996).

La mise sur le marché le plus rapidement possible d'un vaccin pneumococcique conjugué représente une nécessité absolue. En effet, ce vaccin viendra combler une lacune du vaccin actuel, qui est inactif chez les enfants au-dessous de 2 ans, alors même que cette tranche d'âge rassemble plus de 80 % de la pathologie pneumococcique pédiatrique. L'espoir d'obtenir une action de ce vaccin sur la réduction du portage des souches de pneumocoques résistants à la pénicilline chez l'enfant pourrait représenter un moyen essentiel de réduire le principal réservoir de ces souches résistantes que représentent ces enfants, particulièrement ceux fréquentant les crèches (Munford et Murphy, 1994), et éviter la diffusion des souches dans la communauté.

Ces vaccins conjugués pourraient également être proposés chez l'adulte, en raison de leur meilleure immunogénicité, tout particulièrement pour vacciner certaines populations ayant un statut immunologique déficient, mais aussi en raison d'une parfaite couverture, par la formule du vaccin heptavalent pédiatrique, des sérotypes portant la résistance à la pénicilline isolés chez l'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

- BALTIMORE RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine. JAMA 1992, **268**: 3366-3367
- DAGAN R. MUALLEM R. YAGUPSKY R Reduction of nasopharyngeal carriage (NP-C) of penicillin-resistant pneumococci (PenRPnc) by pneumococcal-OMPC Conjugate Vaccine (Pnc-7-OMPC) during second year of life. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 17-20 september 1995, Abstract G2
- DAUM RS, STEINHOFF M, RENNELS M et coll. Immunogenicity of *Streptococcus* pneumonies oligo-and polysaccharide- CRM197 conjugate vaccines in healthy US infants. 35th

Interscience Conférence on *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
San Francisco, 17-20 september 1995, Abstract G65

DOUGLAS RM, PATON JC, DUNCAN SJ, HANSMAN DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983, 148: 131-137

ESKOLA J, KAYHTY H. New vaccines for prevention of pneumococcal infections. *Ann Med* 1995, 27: 53-56

JERNIGAN DB, CETRON MS, BREIMAN RE Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP). A strategy from the DRSP working group. *JAMA* 1996, 275: 206-209

KAYHTY H, AHMAN H, RONNBERG PR, TILLIKAINEN R, ESKOLA J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995, 172: 1273-1278

KENNEDY D, DEROUSSE C, ANDERSON E. Immunologic response of 12-18 months old children to licensed pneumococcal polysaccharide vaccine (PS) primed with *Streptococcus pneumoniae* 19F conjugate vaccine (CV). *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - Orlando, 4-7 october 1994a, Session 114. Abstract N° G88

KENNEDY D, DEROUSSE C, ANDERSON E. Immunologic response of 12-18 month old children to licensed pneumococcal polysaccharide vaccine (PS) in infants primed with heptavalent *Streptococcus pneumoniae* conjugate vaccine (CV). *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - Orlando, 4-7 october 1994b, Session 114. Abstract N° G90

MUNFORD RS, MURPHY TV. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: can immunization prevent its spread? *J Invest Med* 1994, 42: 613-621

Recommendations of the immunization practices advisory committee. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989, 38: 64-76

SCHNEERSON R, ROBBINS JB, PARKE JC, BELL C et coll. Quantitative and qualitative analyses of serum antibodies elicited in adults by *Haemophilus influenzae* type b and *pneumococcus* type 6A capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. *Infect Immun* 1986, 52: 519-528

SHAPIRO ED, BERG AT, AUSTRIAN R et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, 325: 453-460

SNIADACK SH, SCHWARTZ B, LIPMAN H, BOGAERTS J, BUTLER JC, DAGAN R, EG'HANIZ-AVILES G.

LLOYD-EVANS N et coll. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children-implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14: 503-510

STEINHOFF M. Developing and deploying pneumococcal and *Haemophilus* vaccines. *Lancet* 1993, 342: 630-631

US department of health and human services. Public health service. Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. *MMWR* 1996, 45: 1 20

14

Vers de nouveaux vaccins contre *Mycobacterium tuberculosis*

En France, l'utilisation de traitements antibiotiques a fait chuter l'incidence de la tuberculose d'un facteur 10 (environ 100 000 cas en 1939 avec une mortalité de 50 %, environ 9 000 cas en 1994). Des chiffres équivalents ont été observés dans tous les pays industrialisés. Cependant, un tiers de la population mondiale est aujourd'hui infectée et donc à risque de tuberculose. Dans les pays en développement, l'incidence n'a pratiquement pas varié, elle est même en augmentation depuis une dizaine d'années (Kochi, 1991). C'est dans ces pays que l'on dénombre la grande majorité des tuberculeux (95 %) et des sujets atteints de SIDA. Chez une personne infectée par le VIH, le risque de développer une tuberculose après infection est de 10 % par an au lieu de 10 % au cours de la vie pour les personnes immunocompétentes. Les pays en développement ont un accès limité aux traitements antituberculeux, ce qui a pour conséquence une augmentation des tuberculoses chroniques résistantes aux antibiotiques qui peuvent être transmises dans toutes les régions du monde suivant les migrations de populations ou les voyages individuels. A titre d'exemple, la souche multirésistante appelée W et responsable d'une épidémie qui a causé la mort de 150 personnes aux États Unis, a été retrouvée à Paris, véhiculée par un malade venu de New York (Bifani et coll., 1996). Seul un vaccin efficace pourra donc éliminer la tuberculose. Le bacille de Calmette et Guérin, vaccin vivant atténué aujourd'hui disponible, n'a qu'une efficacité limitée.

Actuellement, plusieurs voies de recherche sont poursuivies. Elles bénéficient de l'effort mené au cours des dix dernières années pour mettre au point les outils génétiques permettant d'isoler et de transférer du matériel génétique (gènes et groupes de gènes), ainsi que la possibilité de l'inactiver. Les progrès technologiques permettent également le décryptage complet des génomes par séquençage systématique. C'est ce qui est en cours pour le génome du bacille de la tuberculose. La connaissance de ce génome et la disponibilité de technologies génétiques pour isoler, transférer ou inactiver des gènes devrait permettre de construire de nouveaux vaccins.

Aucune variation antigénique n'a été décrite pour les bacilles de la tuberculose. Cette situation encourage la recherche d'antigènes protecteurs et de nouvelles souches atténuées à potentiel vaccinal.

Approche “ vaccins vivants ”

Des expériences de complémentation génétique menées sur le génome des souches virulentes de bacilles de la tuberculose et sur celui des souches vaccinales devrait permettre d'isoler des molécules possédant un effet protecteur, non produites par les souches vaccinales de BCG. Les gènes responsables de la synthèse de ces composés pourraient alors être introduits dans le génome du BCG.

L'analyse de différentes régions génétiques du bacille tuberculeux a fait apparaître des séquences responsables de la synthèse de composés essentiels. (Young et coll., 1992; Thèse de Wolfgang, 1995). Des séquences ressemblant à des gènes de virulence d'autres microorganismes ont aussi été identifiées. Ces régions peuvent être inactivées soit par introduction de mutations au hasard suivi d'un repérage de leur localisation, soit par mutagenèse dirigée à l'aide d'échangés alléliques. Dans ce dernier cas, on construit in vitro un gène inactif que l'on introduit dans le génome à la place du gène fonctionnel, créant ainsi une mutation à la demande. Ces expériences sont depuis peu réalisables (Reyrat et coll., 1995). En inactivant ainsi différents gènes importants pour la survie du bacille de la tuberculose chez son hôte, on devrait pouvoir construire de nouvelles souches dépourvues de virulence et qui pourraient avoir gardé un pouvoir protecteur. Il est cependant probable qu'un certain nombre de gènes de virulence ne pourront pas être détectés par similarités de séquences avec d'autres gènes connus. Une autre approche sera donc entreprise pour inactiver ces gènes dans le but de construire des souches atténuées; il s'agira d'utiliser des éléments génétiques mobiles capables de s'insérer au hasard dans le génome. La conséquence d'une telle insertion à l'intérieur d'un gène est son inactivation. Le principe de ces expériences est schématisé sur la figure 14.1. Des collections de mutants de *Mycobacterium tuberculosis* obtenus ainsi par insertion sont en cours de construction (Guilhot et coll., 1994). Il s'agira ensuite de caractériser les mutants ayant perdu leur virulence mais gardé la capacité à induire une protection contre une infection par une souche virulente.

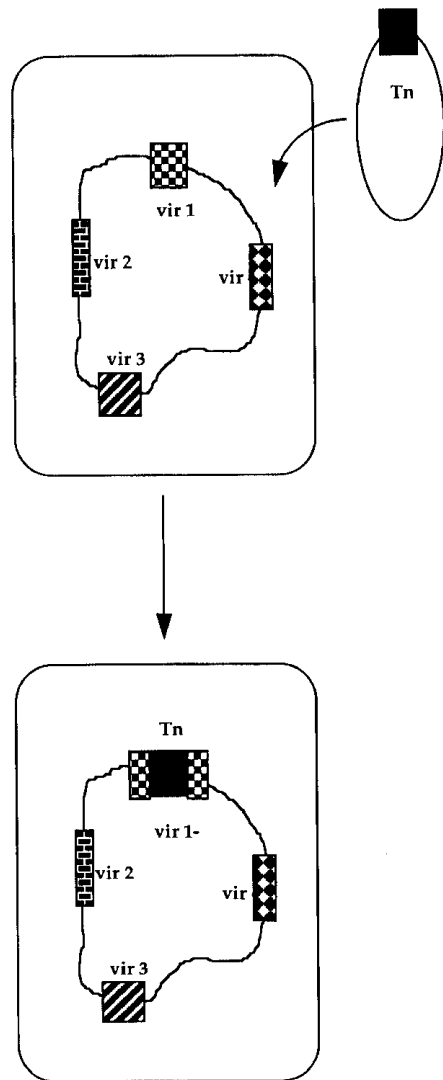


Figure 14-1 - Construction de souches de *Mycobacterium tuberculosis* atténuées: inactivation des gènes de virulence par transposition. vir: gène de virulence; Tn: transposon.

Approche “ vaccins sous-unités ”

Cette approche consiste à isoler à partir des bacilles tuberculeux des molécules à propriétés vaccinales, qui sont actuellement recherchées parmi les produits sécrétés par les bacilles. L'approche biochimique consistant à purifier des composants à partir de culture de bacilles ne permet d'avoir accès qu'à des molécules synthétisées dans ces conditions. Le fait que des filtrats de cultures de bacilles tuberculeux ont un effet protecteur chez la souris encourage cette approche (Andersen,

1994). Des méthodes génétiques permettant de caractériser des gènes codant pour des produits exportés ont été développées. Plusieurs molécules ont déjà été isolées (Lim et coll., 1995) et sont en cours de caractérisation.

Il existe des variations importantes dans les réponses immunitaires humorales et cellulaires des patients tuberculeux vis-à-vis des différents composants du bacille tuberculeux. Cela rend difficilement envisageable une approche où un antigène unique, protecteur chez l'animal, serait utilisé pour la construction de vaccins sous-unitaires (Averill et coll., 1993). L'approche " vaccins sous-unités " nécessitera donc la combinaison de plusieurs molécules. Cette approche est encouragée par les industries produisant des vaccins, en raison du risque d'infection que comportent les vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées.

Les vaccins vivants ont cependant des avantages certains, puisqu'ils induisent des réponses immunitaires aussi bien humorales que cellulaires. De plus, une immunité protectrice peut être induite après une seule inoculation à la naissance, comme dans le cas du BCG. Enfin, ils peuvent être administrés par voie orale, ce qui permet d'induire une immunité muqueuse et de supprimer l'usage des seringues (Lagranderie et coll., 1993) .

Approche " ADN nu "

Des expériences récentes ont mis en évidence que l'injection par voie intra-musculaire d'un plasmide codant pour une protéine mycobactérienne (protéine de choc thermique hsp65, protéine Ag85 ou antigène de 36 kDa riche en praline) pouvait induire chez la souris une immunité spécifique cellulaire et humorale de longue durée, l'animal devenant par la suite immunisé contre le bacille de la tuberculose ou contre le BCG (Tascon et coll., 1996; Huygen et coll., 1996~. Même si la technique de l'ADN nu offre de nombreux avantages par rapport aux procédés habituels de fabrication des vaccins, il demeure néanmoins un problème non résolu aujourd'hui, celui de l'intégration possible de l'ADN bactérien dans le génome des cellules de l'hôte.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN R Effective vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection with a soluble mixture of secreted mycobacterial proteins. *Infect Immun* 1994,62: 2536-2544.

AVERILL LE, CAVALLO U. WALLIS RS, BOOM WH, BONA M, MINCEK M, PASCOPIA L, JACOBS WR Jr, ELLNER JJ. Screening of a cosmid library of *Mycobacterium bovis* BCG in

Mycobacterium smegmatis for novel T-cell stimulatory .antigens. *Res Microbiol* 1993, 144: 349-362.

BIFANI PJ, PLIKAYTIS BB, KAPUR V, STOCKBAUER K, PAN X, LUTFEY ML, MOGHAZEH SL, EISNER W. DANIEL TM, KAPLAN MH, CRAWFORD JT, MUSSER JM, KREISWITH BN.

Origins and

Interstate Spread of a New York City Multidrug-Resistant

Mycobacterium tuberculosis Clone Family. *JAMA* 1996, 6: 452-457.

CLEMENS JD, CHUONG JJH, FEINSTEIN AR. The BCG Controversy. A Methodological and Statistical Reappraisal. *JAMA*, 17: 2362-2369.

European commission cost/STV initiative. Vaccines against tuberculosis. *Vaccine* 1996, 14: 701-716

GUILHOT C, OTAL I, VAN ROMPAEY I, MARTIN C., GICQUEL B. Efficient transposition in *Mycobacteria*: construction of a *Mycobacterium smegmatis* insertional mutant library. *J Bacteriol* 1994, 176: 535-539.

HUYGEN K. CONTENT J. DENIS O, MONTGOMERY DL, YAWMAN AM, DECK RR, DEWITT CM, ORME IM, BALDWIN S. D'SOUZA C, DROWART A, LOZES E. VANDENBUSSCHE P. VAN VOOREN JP, LIU MA, ULMER JB. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. *Nat Med* 1996, 2: 893-898

KOCHI A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991, 72: 1-6.

LAGRANDERIE M, MURRAY A, GICQUEL B. LECLERC C, GHEORGHIU M. Oral immunization with recombinant BCG induces cellular and humoral immune responses against the foreign antigen. *Vaccine* 1993, 11: 1283 1290.

LIM EM, RAUZIER J, TIMM J, TORREA G. MURRAY A., GICQUEL B., PORTNOI D. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA sequences encoding exported proteins, using *phoA* gene fusions. *J Bacteriol* 1995, 177: 59-65.

LOWRIE DB, TASCON RE, COLSTON MJ, SILVA CL. Towards a DNA vaccine against tuberculosis. *Vaccine* 1994, 12: 1537-1540

MALIN AS. Designing a vaccine for tuberculosis. *Br Med J* 1994, 312: 1495

REYRAT JM, BERTHET FX, GICQUEL B. The Urease locus of *Mycobacterium tuberculosis* and its utilization for the demonstration of allelic exchange in *Mycobacterium bovis* BCG. *Proc Natl Acad Sci* 1995, 92: 8768-8772.

TASCON RE, COLSTON MJ, RAGNO S. STAVROPOULOS E. GREGORY D, LOWRIE DB. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. *Nat Med* 1996, 2: 888-892

Thèse de doctorat de l'Université Paris VII présentée par Wolfgang Philipp: “ Organisation génomique de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Mycobacterium bovis* BCG ” le 15.12.1995.

YOUNG DB, KAUFMANN SH, HERMANS PW, THOLE JE. Mycobacterial protein antigens: a compilation. *Molec Microbiol* 1992, 6: 133-145.

Synthèse

La méningite bactérienne est une maladie grave, qui peut entraîner la mort en quelques heures ou laisser des séquelles neurologiques importantes. Bien que rares dans les pays industrialisés, les méningites bactériennes ne laissent pas indifférents les professionnels de la recherche publique et industrielle, qui depuis de nombreuses années travaillent à la mise au point de vaccins susceptibles de les éliminer. Pour certains germes, des vaccins efficaces existent déjà; pour d'autres, des recherches sont encore nécessaires.

La gravité de la maladie implique qu'un diagnostic et un traitement soient mis en place rapidement. Bien que la conduite à tenir en cas de suspicion de méningite ait été parfaitement définie par les pouvoirs publics ayant en charge la santé des populations, l'annonce d'un cas de méningite en milieu scolaire est toujours un événement sensible. Le médecin du Service de Promotion en Faveur de la Santé des Elèves est habilité à prendre les mesures nécessaires pour que la sécurité des élèves soit assurée dans les établissements scolaires touchés par un cas de méningite, conformément aux consignes de la circulaire du 5 février 1990 de la Direction Générale de la Santé.

La situation est toute autre dans les pays en voie de développement, en particulier dans la ceinture de la méningite, en Afrique sub-saharienne, où les méningites bactériennes, souvent dues au méningocoque de séro groupe A, sévissent de façon endémique et où des épidémies terribles continuent de se produire, avec une périodicité de 5 à 12 ans.

Récemment, deux pandémies de méningites se sont disséminées à partir de la Chine. La première, apparue en 1966, a atteint plusieurs pays européens et s'est terminée en 1974, dans la région de Sao Paulo (Brésil), où l'incidence fût très élevée.

La deuxième pandémie, également partie de Chine en 1983, atteignit ensuite le Népal, le nord de l'Inde, et occasionna un nombre important de cas lors du pèlerinage à la Mecque d'août 1987. Véhiculée par les pèlerins à leur retour dans leur pays, l'épidémie fit son apparition aux États-Unis, en Grande Bretagne et enfin en France, où ont été signalés 20 cas et 5 morts. Dans les pays où l'infrastructure sanitaire est insuffisante, comme c'est très souvent le cas en Afrique, l'épidémie continue encore (Niger, Burkina Faso, Mali, Bénin et Nigéria...). L'OMS a enregistré dans

ces pays 143 563 cas et 15 361 morts sur la période courant du 1^{er} janvier au mois d'août 1996, un record depuis 1980. Ces statistiques sont pourtant sous-évaluées par rapport à la réalité.

Différents germes sont responsables de méningite

Les principaux micro-organismes pathogènes rencontrés chez le nourrisson sont, par ordre décroissant, *Haemophilus influenzae* de type b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Cependant, la vaccination a considérablement modifié l'épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* b au sein des populations vaccinées. Chez l'adulte, *Listeria monocytogenes* est également fréquemment rencontré. Chez le nouveau-né, *Streptococcus agalactiae* (streptocoque β hémolytique du groupe B), *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes* sont les principaux germes responsables de méningites. *Mycobacterium tuberculosis* peut entraîner une méningite à tout âge (tableau 1).

Tableau 1: Principaux germes rencontrés au cours des méningites bactériennes

	Nouveau-né (0-1 mois)	Nourrisson Enfant (jusqu'à 5ans)	Enfant Adolescent Adulte jeune	Adulte
H. influenzae b		X		X
N. meningitidis		X	X	
S. Pneumoniae		X	X	X
S. agalactiae	X			
L. monocytogenes	X			X
E. coli k1	X			
m. tuberculosis	X	X	X	X

Haemophilus influenzae, bacille à Gram négatif polymorphe, est recouvert d'une capsule polysaccharidique qui permet de différencier 6 sérotypes. Les souches responsables de méningites sont en très grande majorité du sérotype b. *Haemophilus influenzae* de type b appartient à la flore commensale des voies respiratoires de l'enfant et de l'adulte. La colonisation débute très tôt après la naissance et plus de 80 % des enfants ont rencontré le germe avant l'âge de 3 ans. C'est vers l'âge de 12 mois que la fréquence des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b est la plus élevée.

Neisseria meningitidis (ou méningocoques) est un diplocoque à Gram négatif très adapté et simultanément très dépendant de son hôte humain, unique réservoir de cette espèce. Cette bactérie a la capacité d'échapper aux défenses immunitaires et de coloniser, voire d'envahir, un certain nombre de tissus

épithéliaux. Les mécanismes par lesquels le méningocoque passe d'un simple portage rhinopharyngé à pathogénicité et dissémine dans l'organisme sont encore mal connus. Les manifestations cliniques dues au méningocoque vont de la pneumopathie et de la méningite au choc septique avec purpura.

Les immunospécificités des polysides capsulaires individualisent le sérotype, qui reste le marqueur principal. Les immunospécificités de protéine de membrane externe (PME) définissent les sérotypes (PME de classe 2 ou 3) et les sous-types (PME de classe 1). Le groupement “sérotype, sérotype et sous type ” définit une formule antigénique et peut être associé aux immunotypes. Avec d'autres marqueurs épidémiologiques tels que les électrotypes, il différencie les souches entre elles avec une très grande précision et permet de suivre leur évolution à travers le monde.

La capacité particulièrement élevée du méningocoque à échanger du matériel génétique sert de support à la grande variabilité des souches. Cette plasticité du génome permet à la bactérie de s'adapter à son environnement et d'échapper aux défenses de l'hôte. La variabilité va croissant des sérotypes A vers C puis B. Le sérotype A est représentatif des bactéries rencontrées lors des grandes épidémies.

Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est avant tout responsable d'infections des voies respiratoires supérieures. L'atteinte du parenchyme pulmonaire réalise la classique pneumonie franche lobaire aiguë (20 à 30 % de celles-ci étant accompagnées d'une bactériémie). La voie hématogène représente le mode habituel de dissémination vers les foyers métastatiques, particulièrement les méninges. Cependant, dans 10 % des cas, la méningite apparaît à la suite d'une otite. L'identification du germe et le diagnostic bactériologique sont bien codifiés. *Streptococcus pneumoniae* est un coque à Gram positif encapsulé, se présentant en diplocoque ou en courte chaînette à l'examen microscopique.

Les polysides capsulaires de *Streptococcus pneumoniae* forment une couche hydrophile perméable qui confère une résistance à l'opsonisation et à la phagocytose et constituent ainsi un facteur essentiel de la virulence. Quarante sérotypes capsulaires peuvent ainsi être identifiés à l'aide d'anticorps spécifiques. En France, les sérotypes de souches invasives les plus fréquemment rencontrés sont: 14, 23, 9, 6 et 19. Le peptidoglycane constituant la paroi de *Streptococcus pneumoniae* est rapidement dégradé au cours de la lyse bactérienne. Ses fragments jouent un rôle essentiel dans l'induction de la réaction inflammatoire en déclenchant la sécrétion abondante de cytokines par les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales. La pneumolysine, cytotoxine libérée au cours de la lyse bactérienne, contribue au processus invasif en exacerbant la réponse inflammatoire.

Streptococcus agalactiae (streptocoque 13 hémolytique du groupe B) est responsable de méningites néonatales. C'est une bactérie commensale du tube digestif et des voies génitales de la femme, qui peut déterminer des infections opportunistes sévères, avec des localisations nombreuses le plus souvent accompagnées d'une bactériémie. La classification sérologique, basée sur l'identification des antigènes polysaccharidiques de type (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI) et des antigènes protéiques, est l'instrument indispensable pour étudier sources et voies de l'infection.

Particulièrement grave, l'infection néonatale précoce, avant le 5ème jour de vie, réalise une septicémie compliquée de méningite (30 %) ou de pneumopathie, avec un taux de mortalité de 20 %. L'acquisition du streptocoque du groupe B s'effectue *in utero* ou au cours de l'accouchement, par transmission verticale de la mère à l'enfant. L'infection néonatale tardive (après la première semaine et jusqu'à 1 mois après la naissance) est classiquement dominée par la méningite. L'origine de l'infection peut-être maternelle, nosocomiale ou par contact communautaire. Le pronostic global des formes tardives est moins sévère que celui des formes précoces, mais le risque de séquelles de méningites reste important.

Listeria monocytogenes est un petit bacille à Gram positif non capsulé à multiplication intracellulaire, responsable de septicémies et/ou de méningites chez le nouveau-né, la femme enceinte et les personnes immunodéprimées. Les antigènes somatiques O et flagellaires H permettent de reconnaître 16 sérotypes.

Escherichia coli K1 est le deuxième agent responsable de méningite néonatale. Cette entérobactérie est associée à la colonisation du tractus intestinal.

Mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch) est également responsable de méningite. La transmission s'effectue le plus souvent par voie aérienne. La méningite tuberculeuse peut être contemporaine de la primo infection ou survenir longtemps après, à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires. Les mauvaises conditions de vie de même qu'une primo-infection mal soignée ou méconnue sont des facteurs favorisants.

La traversée de la barrière hémato-encéphalique est un challenge à la portée de certaines bactéries pathogènes

Les méninges constituent une enveloppe qui entoure et protège le système nerveux central. A l'intérieur de cette enveloppe circule le liquide céphalorachidien (LCR), qui s'infecte lors de méningites bactériennes primitives. Contrairement au sang, le LCR est un liquide pauvre: la différence de composition souligne l'imperméabilité des deux structures qui séparent ces compartiments. Ces dernières sont les plexus choroïdes, qui sécrètent le LCR, et les capillaires neuro-méningés. L'étanchéité de cette barrière est parfaitement illustrée par de très anciennes expériences qui ont montré chez l'animal qu'un colorant vital injecté par voie sanguine ne diffusait pas au cerveau.

Seules certaines bactéries sont capables d'envahir cette cavité confinée de l'organisme, en utilisant deux routes possibles:

- La première est une extension par contiguïté aux méninges d'un foyer infectieux loco-régional. C'est le cas sans doute de certaines méningites à *Streptococcus pneumoniae* pour lesquelles un antécédent immédiat d'otite

est retrouvé. Ceci souligne la nécessité de prêter la plus grande attention aux otorrhées chroniques de l'enfant.

• La seconde correspond au franchissement de la barrière hémato-méningée, lors d'infections par *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b et sans doute dans bon nombre d'infections à *Streptococcus pneumoniae*. Cette deuxième voie suggère que les bactéries ont développé des attributs leur permettant de franchir de façon sélective cette barrière qui est réputée imperméable. Les mécanismes mis en cause dans ce processus ne sont pas encore élucidés. Cependant, il est admis que les bactéries à tropisme méningé doivent tout d'abord être capables d'induire des bactériémies intenses et prolongées. Le rhinopharynx constitue la niche écologique de ces agents pathogènes qui n'entraînent à ce niveau aucune symptomatologie. Les raisons du passage sanguin à partir du rhinopharynx, qui le plus souvent passe inaperçu, sont méconnues, même si un épisode viral antérieur peut le favoriser. Les bactéries capables de traverser la barrière hémato-encéphalique doivent posséder la propriété d'adhérer étroitement aux cellules endothéliales des capillaires neuro-méningés. Les mécanismes ultérieurs du franchissement de cette monocouche cellulaire ne sont pas encore parfaitement connus.

Les manifestations cliniques qui caractérisent le syndrome méningé associent des signes généraux d'infection (fièvre, malaise) et des signes locaux propres à l'atteinte méningée (céphalées, vomissements et raideur de la nuque). Si la symptomatologie est particulièrement évocatrice lorsqu'elle est complète, elle peut dans certains cas être réduite à de simples céphalées accompagnées de vomissements, le tout en contexte fébrile, tableau clinique commun à bon nombre d'infections, le plus souvent bénignes, en particulier chez le très jeune enfant.

Seule une analyse biochimique, cytologique et microbiologique du LCR permet d'affirmer le diagnostic de méningite et d'isoler le germe. Le LCR est obtenu grâce à la ponction lombaire, qui est devenu un geste anodin et peu douloureux du fait de l'emploi d'anesthésiques locaux. Devant une symptomatologie atypique, la ponction lombaire est le seul examen permettant avec certitude de diagnostiquer une méningite bactérienne ou d'en écarter l'hypothèse.

La résistance de plus en plus fréquente aux antibiotiques complique le traitement

La stratégie antibiotique optimale des méningites doit répondre à un certain nombre d'objectifs. Le passage méningé et le spectre d'un antibiotique sont des

données à prendre en compte pour décider de son utilisation. Le traitement doit être bactéricide car les espaces méningés représentent un site particulier d'immunodépression. Cette bactéricidie doit être rapide, puisqu'une bactéricidie lente et un retard de stérilisation du LCR ont été corrélés à la présence de séquelles chez les survivants.

Devant la gravité de la maladie, une antibiothérapie d'attaque est souvent prescrite sans attendre les résultats bactériologiques de la ponction lombaire et parfois en l'absence d'indications étiologiques. C'est l'âge du sujet qui guide le choix des antibiotiques. Chez le nouveau né, une trithérapie est toujours administrée, qui comprend l'amoxicilline, une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) (céfotaxime ou ceftriaxone) et la gentamicine, afin de couvrir les trois principaux agents responsables des méningites néonatales (streptocoque du groupe B. *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* K1). Chez le nourrisson, L'enfant et l'adulte, une bithérapie comprenant une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) et la vancomycine permet de lutter contre les germes potentiellement impliqués.

L'antibiothérapie est ensuite adaptée en fonction du germe identifié. Contre les trois principales bactéries (*Haemophilus influenzae* b. *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*), une C3G constitue le traitement de choix (tableau 2).

Tableau 2: Antibiothérapie aux différents âges de la vie, en fonction du germe en cause

	Nouveau-né	Enfant	Adulte
H. influenzae b		C3G*	C3G*
S. pneumoniae		C3G*± vancomycine	C3G*±vancomycine
N. meningitidis		Amoxicilline ou C3G*	Amoxicilline ou C3G*
S. agalactiae	C3G*ou amoxicilline + gentamicine		C3G*ou amoxicilline + gentamicine
L.monocytogenes	Amoxilline+gentamicin e		amoxillicine+gentamicine
E. coli k ₁	C3G* + aminoside		

* céphalosporine de 3^{ème} génération (céfotaxime ou ceftriaxone)

Chez le nouveau-né, la sensibilité des souches de *Streptococcus agalactiae* facilite le traitement antibiotique. Mais la gravité de l'infection et les concentrations importantes de germes observées dans le LCR justifient la recherche d'une synergie bactéricide basée sur l'association de l'amoxicilline ou du céfotaxime à la gentamicine. Environ 30 % des femmes sont porteuses asymptomatiques du streptocoque du groupe B. La moitié d'entre elles vont transmettre ce germe à leur nouveau-né. Une prophylaxie per partum peut permettre d'interrompre la transmission verticale à la naissance.

Listeria Monocytogenes, naturellement résistante aux C3G, nécessite une association amoxicilline et gentamicine.

Alors qu'*Haemophilus influenzae* était un germe traditionnellement très sensible à de nombreux antibiotiques et que les pénicillines représentaient le traitement antibiotique de choix, la moitié des souches isolées aujourd'hui du LCR sont sécrétrices de β lactamases. Depuis quelques années, en France, quelques souches de *Neisseria meningitidis* ont également une sensibilité diminuée à la pénicilline G.

La diffusion mondiale récente de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes aux antibiotiques représente actuellement un fait majeur de la pathologie pneumococcique. En France, à partir de 1980, apparaissent des souches multirésistantes en particulier à la pénicilline, à l'érythromycine et au cotrimoxazole. Ce phénomène de multirésistance complique le protocole de prise en charge thérapeutique des méningites à pneumocoque. Actuellement, il est recommandé en France d'associer de fortes posologies de céfotaxime à la vancomycine, pour les malades ayant des facteurs de risque d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. Il est nécessaire de réévaluer le traitement en fonction des tests de sensibilité (CMI de la pénicilline et du céfotaxime au minimum) et des résultats d'une ponction lombaire effectuée 48 heures après le début du traitement.

Le traitement des méningites à *Mycobacterium tuberculosis* est semblable à celui administré pour les tuberculoses pulmonaires. Il est fondé sur l'utilisation de quatre antibiotiques (rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) pendant au moins 6 mois. Les séquelles seront d'autant moins importantes que le diagnostic et le traitement seront précoces. Cependant, même si l'antibiothérapie est efficace dans la très grande majorité des cas, l'émergence d'un certain nombre de souches résistantes impose la pratique systématique d'un test de sensibilité et la surveillance accrue de leur épidémiologie.

Une antibioprophylaxie est prescrite chez tous les sujets ayant eu des contacts proches ou répétés avec les malades atteints d'infections méningococciques (méningites ou septicémies) de groupe A, B, C. Les cas secondaires, qui surviennent la plupart du temps dans les 15 jours suivant la première méningite, sont rares, 3 % des cas de méningococcies en France en 1987-1988. La circulaire de la Direction Générale de la Santé du 5 février 1990 prévoit l'administration de rifampicine à la dose de 20 mg/kg pendant 2 jours (ou de spiramycine pendant 5 jours en cas de contre-indication à la rifampicine). L'utilisation étendue de la rifampicine, qui est un antibiotique très efficace contre *Streptococcus pneumoniae*, pourrait cependant entraîner une augmentation des souches de pneumocoques résistantes à la rifampicine. Conjointement à l'antibioprophylaxie, quand un méningocoque du séro groupe A ou C est isolé chez le malade, une vaccination est proposée aux sujets contacts.

Pour lutter contre l'inflammation, intérêts et limites des corticoïdes

L'effraction des bactéries dans le liquide céphalo-rachidien s'accompagne d'une réaction inflammatoire initiée par la production locale de cytokines (*Tumor necrosis factor*, interleukines 1 et 6...) responsables de l'activation l'endothélium nécessaire à la margination et à la diapédèse leucocytaire. Dans certains cas, un phénomène inflammatoire excessif peut entraîner des lésions graves des parois des vaisseaux avec thrombose et nécrose, qui définissent un *purpura fulminans*.

Le traitement adjuvant idéal des méningites doit diminuer l'inflammation méningée sans pour autant en altérer les effets bénéfiques: les armes idéales doivent donc maintenir une perméabilité sélective de la barrière hémato-méningée permettant la pénétration des antibiotiques mais s'opposant à celle des polynucléaires.

Des études expérimentales ont démontré que l'inflammation du système nerveux central pourrait être diminuée par l'utilisation précoce de la dexaméthasone, administrée avant la première injection d'antibiotiques. Dans les méningites à *Haemophilus influenzae* b. qui ont été le mieux étudiées, il semble que les séquelles neurologiques à long terme et en particulier la surdité soient réduites par un traitement à la dexaméthasone complémentaire de l'antibiothérapie. Cependant, les résultats de travaux expérimentaux ont fait état d'une réduction de la diffusion méningée de la vancomycine et de la ceftriaxone après injection de la dexaméthasone. Certaines réserves peuvent donc être émises quant à l'utilisation d'une telle corticothérapie, étant donné les risques de retard de stérilisation du liquide céphalo-rachidien. Pourtant, les résultats d'études cliniques récentes effectuées chez l'enfant semblent contredire ces réserves et ont conduit la récente conférence de Consensus sur les Méningites Purulentes Communautaires (St Etienne, 1996) à des conclusions nuancées, visant à reconnaître le caractère " utile " d'une corticothérapie brève et précoce dans le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae* et probablement dans celui des méningites à *Streptococcus pneumoniae*, afin de réduire les séquelles auditives et neurologiques.

Des inhibiteurs de la pénétration sélective des polynucléaires dans le liquide céphalo-rachidien seraient d'excellents outils pour limiter l'inflammation méningée. Les différentes protéines impliquées dans les interactions leucocytes-endothélium peuvent chacune être ciblées sélectivement (LAM 1, P sélectine, ELAM 1...), intégrines (ICAM1 et 2...) et molécules de la superfamille des immunoglobulines (antigènes Mac 1, LEA...). A ce jour, des données concernant l'action d'inhibiteurs de ces protéines n'ont cependant été obtenues que chez l'animal.

Les données épidémiologiques sur les méningites sont évolutives

Les méningites bactériennes représentent un important problème de santé publique, en particulier chez l'enfant. Des informations pertinentes sur les agents pathogènes en cause, les groupes à risque, la gravité et la létalité doivent être obtenues pour mettre en place les mesures adaptées. La disponibilité récente du vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b et l'évolution des résistances aux antibiotiques des différents germes impliqués ont modifié les données épidémiologiques.

L'incidence des méningites varie considérablement d'un pays à l'autre, selon le développement et les conditions socio-économiques. L'incidence annuelle des méningites primitives dans les pays industrialisés est de 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. L'incidence est très différente dans les pays en développement, puisque le taux d'incidence global est de l'ordre de 50/100 000, soit 5 à 10 fois supérieure à celle des pays industrialisés.

L'incidence des méningites est également très différente selon l'âge des sujets. Plus élevé chez l'enfant de moins de 2 ans, le taux d'attaque annuel dans les pays industrialisés est compris, selon la bactérie en cause, entre 20 et 100 cas/100 000 enfants. Ce taux peut atteindre 200 cas/100 000 enfants dans les pays en développement. La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale, avec un taux d'incidence de 400/100 000, les méningites bactériennes représentant 2 à 10 % des infections néonatales.

L'incidence des méningites varie selon l'agent responsable. Le tableau 3 présente l'incidence en 1994 des méningites causées par différentes bactéries, en France.

Tableau 3: Incidence globale des méningites en France, selon l'agent responsable (données 1994, réseau EPIBAC)

	Incidence pour 100 000 habitants	Nombre de cas
<i>Haemophilus influenzae</i> b	0,30	169
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,49	276
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,86	489
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,14	76

Les populations des pays situés dans la “ ceinture de la méningite ” (zone d'Afrique subsaharienne s'étendant entre les deux tropiques) présentent plus fréquemment des infections à *Neisseria meningitidis* de séro groupe A, et à un moindre degré C, alors que *Streptococcus pneumoniae* est le principal germe responsable de méningite chez l'enfant de moins de 5 ans dans les pays situés hors de la “ ceinture de la méningite ”.

Haemophilus influenzae de type b était, jusqu'à ces dernières années, le premier germe mis en cause dans les méningites de l'enfant de 3 mois à 4 ans. La généralisation de la vaccination du nourrisson contre *Haemophilus influenzae* b a considérablement modifié les données épidémiologiques des pays industrialisés. Ainsi, en France, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'incidence (pour 100 000) des méningites à *Haemophilus influenzae* est passée de 17,8 cas en 1981 à 3,1 cas en 1994 (données du Réseau National de santé publique). A l'heure actuelle, on ne détecte plus de cas de méningites à *Haemophilus influenzae* b chez les enfants de 0 à 4 ans dans le Val-de-Marne, département pilote de la vaccination.

Le pourcentage des séquelles liées aux infections à *Haemophilus influenzae* b est estimé à 10 % pour les pays industrialisés. Dans les pays tropicaux, ce pourcentage s'élève à 25 %. Une étude économique réalisée en France a estimé le coût moyen de prise en charge d'un cas de méningite à *Haemophilus influenzae* b à 46 000 FF (valeur 93) pour la seule phase de traitement, le coût des séquelles variant de 21 000 FF

(séquelles auditives) à 301 000 FF (séquelles neurologiques majeures) par an.

Les méningites à *Neisseria meningitidis* ont deux profils épidémiologiques différents, selon la situation géographique: elles sont endémiques (plus rarement sous la forme de petites épidémies) dans les pays tempérés et donnent lieu à de grandes épidémies en Afrique subsaharienne, sur un fond endémique. La raison en est la nature des souches bactériennes responsables, de sérogroupes A et C en Afrique (sérogroupe A à l'origine des épidémies) et de sérogroupes B et C en Europe et en Amérique du Nord. Aucun facteur de risque ethnique ou socle économique ne peut actuellement être retenu.

En France, le séroгroupe B est toujours majoritaire et représente 60 à 70 % des cas d'infections méningitiques ou septicémiques à méningocoque. Le séroгroupe C, qui a représenté 30 % des cas de méningites à méningocoque, est en baisse significative en 1995, peut-être grâce à généralisation de la vaccination A + C chez les appelés lors de leur incorporation. Le séroгroupe Y (5 à 6 % des souches) est associé dans un tiers des cas à une infection récidivante liée à un déficit immunitaire. Le séroгroupe A, très minoritaire en France (0,5 % des souches isolées) est dans pratiquement tous les cas une pathologie d'importation. Le pic des méningites à méningocoque se situe à l'âge de 8 mois et 66 % de ces méningites interviennent avant l'âge de 15 ans. Les épidémies hivernales semblent favorisées par les infections respiratoires virales, qui faciliteraient le passage dans le sang du méningocoque en situation de portage. La mortalité est plus élevée pour les sérogroupes B et C et aux âges extrêmes de la vie. La survenue d'un *purpura fulminans* est le principal facteur de mauvais pronostic. *Streptococcus pneumoniae* est la première cause de méningite bactérienne après 30 ans. Le taux d'attaque est le plus élevé chez le nourrisson, le pic d'incidence se situant à 8 mois. La méningite peut se développer après une pneumonie ou une otite. On note une recrudescence hivernale, indépendante d'un quelconque facteur socio-économique, mais jamais d'épidémies ni de cas secondaires. La morbidité (en particulier la surdité) et la mortalité de ce type de méningites sont les plus lourdes. Les pics de mortalité se situent avant 1 mois et après 45 ans.

Streptococcus agalactiae est la première cause de méningites bactériennes chez le nouveau-né (plus de 60 % des cas) et concerne 0,2 à 0,4 % des naissances. La mortalité est élevée (20%) en cas d'infection précoce, en particulier acquise *in utero*.

Listeria monocytogenes est responsable de méningites chez le nouveau-né, ainsi que chez la personne âgée, et en général chez tous les sujets immunodéprimés (80 % des cas se développent sur un terrain prédisposé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, dénutrition, grand âge...). La méningite à *Listeria* reste exceptionnelle à l'âge scolaire. Les infections invasives surviennent surtout entre les mois d'avril et de septembre. Les épidémies d'origine alimentaire survenues en France en 1992 et 1993 doivent rendre vigilant, d'autant que le tableau

clinique est sournois et progressif, avec peu de fièvre. La mortalité enregistrée dans les méningites à *Listeria monocytogenes* est très supérieure à celle des autres germes.

Mycobacterium tuberculosis est responsable de méningites qui surviennent dans un délai de six mois à deux ans après la primo-infection. En 1994, en France, 178 cas de méningite tuberculeuse ont été déclarés, plus de la moitié étant associés à une autre localisation. Seulement 9 des cas déclarés concernaient des enfants. La distribution par âge est identique à celle de l'ensemble des cas déclarés de tuberculose. Le risque d'atteinte méningée est deux fois plus important chez les sujets immunodéprimés.

La surveillance des infections à *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Listeria monocytogenes* est assurée en France par deux structures, le réseau EPIBAC (laboratoires de microbiologie relevant d'établissements hospitaliers publics ou privés) et les centres nationaux de référence (CNR). De plus, les méningites à *Neisseria meningitidis* font l'objet d'une déclaration obligatoire. Deux départements pilotes bénéficient d'un réseau de surveillance active plus élaboré, dont la sensibilité est estimée à 87 % dans le Val-de-Marne et 94 % dans la Haute-Garonne.

Aujourd'hui, des vaccins sont efficaces contre certains agents responsables de méningites bactériennes

Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b est commercialisé en France depuis mars 1992. Il s'agit d'un vaccin conjugué où le polysaccharide (PRP) est couplé par liaison covalente à une protéine, l'anatoxine tétanique (T). Ce vaccin (PRP-T) induit de ce fait une réponse immunitaire de type thymo-dépendante et est donc immunogène chez le nourrisson, dès l'âge de deux mois. Le PRP-T a fait l'objet de nombreuses études cliniques conduites dans différents pays. En France, le vaccin est administré sous la forme pentavalente (diphtérie-tétanos-poliomyélite coqueluche (DTCP) + *Haemophilus influenzae* b) depuis 1993. Le vaccin PRP-T est très bien toléré, ne majorant pas les effets secondaires observés habituellement avec les vaccins DTC et DTCP, quel que soit son mode d'association à ces vaccins. La vaccination est réalisée dès les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} mois pour les premières injections, avec un rappel à 18 mois. La vaccination est remboursée à 65 % par l'assurance maladie.

En ce qui concerne *Neisseria meningitidis*, le vaccin combiné contre les sérogroupes A et C contient les polysaccharides capsulaires purifiés de ces deux sérogroupes. Il est très bien toléré et s'administre en une seule injection, l'immunité étant acquise au bout de sept jours et la durée de protection estimée à trois ans. Cependant, il n'est pas parfaitement immunogène, puisque dans la majorité des cas, il n'induit des anticorps protecteurs qu'à partir de l'âge de 2 ans. Chez certains sujets, les anticorps peuvent cependant apparaître de manière éphémère dès l'âge de 3 mois pour le groupe A et dès l'âge de 6 mois pour le groupe C. Un vaccin

contenant en plus des polysides capsulaires A et C les polysides support des sérogroupes Y et W135 est commercialisé aux États-Unis.

Le vaccin polysidique contre *Streptococcus pneumoniae* préparé selon le même principe que le vaccin antiméningococcique A + C est disponible en France depuis 1983. Il est constitué par les polysides capsulaires purifiés des vingt-trois sérotypes de pneumocoque les plus fréquents, couvrant ainsi 85 % des infections à pneumocoque. Ce vaccin est en général très bien toléré tant sur le plan local que général. Après une injection unique, la réponse immunitaire apparaît rapidement au bout de cinq à huit jours et persiste pendant environ six ans. Cependant, même si certains sérotypes entraînent une réponse immunitaire dès l'âge de 1 an, la plupart des polysaccharides de type communément retrouvés dans les infections pédiatriques (6, 14, 19 et 23) sont peu immunogènes chez l'enfant de moins de 2 ans et induisent une réponse anticorps inférieure aux taux protecteurs. La nature polysidique de ces antigènes vaccinaux ne permet donc pas d'envisager son administration systématique aux nourrissons.

Le vaccin BCG, ou bacille de Calmette et Guérin, est un vaccin vivant atténué. Une souche stable a été obtenue à partir d'une culture de *Mycobacterium bovis* atténué par 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée, réalisée pendant treize ans. Le BCG entraîne peu de complications, les plus fréquentes étant des adénites locales et les plus graves des ostéites ou des infections généralisées à BCG.

Vers un vaccin des méningites bactériennes: où en sont la recherche et le développement ?

La possibilité de disposer d'un vaccin protecteur contre les trois principaux germes (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) responsables de méningite est bien évidemment un enjeu scientifique et médical important. Pour atteindre cet objectif, l'amélioration de l'efficacité des vaccins déjà existants est en cours, mais il reste encore à trouver un vaccin contre *Neisseria meningitidis* de séro groupe B.

Le polysaccharide capsulaire qui constitue la base du principe vaccinal contre les sérogroupes A et C ne peut être utilisé comme antigène vaccinal pour le séro groupe B. En effet, sa structure est identique à celle d'un polysaccharide retrouvé dans le système nerveux central. L'induction d'anticorps contre cette structure pourrait avoir des effets délétères, et l'emploi d'une stratégie vaccinale qui viserait à induire des anticorps contre le polysaccharide capsulaire de séro groupe B est donc contre-indiqué.

L'alternative à cette stratégie consiste à utiliser comme antigène vaccinal une protéine de la membrane externe. Pour être un bon antigène vaccinal, cette protéine devra être conservée au sein de l'ensemble des souches de l'espèce, et être exposée afin d'être accessible aux effecteurs du système

immunitaire. A l'inverse de bon nombre de bactéries pathogènes, la très grande variabilité des antigènes de surface d'une souche de *Neisseria meningitidis* à l'autre, et parfois au sein d'une même souche, rend cet objectif difficile. Ainsi, différents candidats capables d'induire des anticorps bactéricides contre une souche homologue ont du être récusés sur la base de cette variabilité tandis que d'autres sont à l'étude. Cette recherche est primordiale car disposer d'un vaccin contre le sérogroupe B. efficace chez le nourrisson, permettra d'éradiquer, combiné au vaccin conjugué anti-A + C, toutes les méningites à *Neisseria meningitidis*.

La conjugaison des vaccins antiméningococciques A + C, récemment mise au point par couplage covalent du polysaccharide à une protéine porteuse, comme dans le cas du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b actuel, permet de le rendre immunogène chez l'enfant âgé de moins de 2 ans. Les propriétés de ces nouveaux vaccins conjugués sont en cours d'investigation.

De la même manière, le vaccin antipneumococcique conjugué est très attendu. Il viendra combler une lacune du vaccin actuel qui s'avère inactif chez l'enfant de moins de 2 ans, alors que cette tranche d'âge rassemble plus de 80 % de la pathologie pneumococcique pédiatrique. A la différence du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* ciblé sur la pathologie invasive pédiatrique liée au sérotype b. ce nouveau vaccin pneumococcique doit prévenir une pathologie dans laquelle intervient un grand nombre de sérotypes (90 sont actuellement identifiés). Pour d'évidentes raisons techniques et financières, le nombre de polysaccharides couplés pouvant être introduits dans un vaccin est de l'ordre de huit à dix. Les deux formules de vaccins heptavalents conjugués proposées

actuellement pour les pays développés (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F: formule A) et les pays en développement (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F: formule B) semblent apporter une couverture vaccinale théorique suffisante. En fonction des sérotypes des souches isolées en France, la couverture théorique du vaccin heptavalent de formule A chez l'enfant serait, pour des souches de pneumocoque résistant à la pénicilline, de 91,7 % quand elles sont isolées du LCR, de 95,9 % quand elles sont isolées d'otites moyennes et de 100 % quand elles sont isolées par hémoculture.

Pour ce nouveau vaccin antipneumococcique conjugué, les protéines porteuses envisagées sont les mêmes que celles qui ont été testées pour le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* conjugué. Les études de phase I et II ont donné des résultats prometteurs quant à la tolérance et à l'immunogénicité de ces vaccins administrés à l'adulte et aux enfants. Immunogènes entre 2 et 6 mois, et inducteurs d'une réponse identique à celle des enfants vaccinés à 24 mois, les vaccins polysaccharidiques conjugués induisent également une mémoire immunologique (effet rappel après injection du polysaccharide seul, en l'absence de protéine porteuse).

En ce qui concerne la prévention de la tuberculose, les recherches réalisées actuellement dans les domaines de la génétique bactérienne et de l'immunologie aboutiront peut être à l'élaboration dans les prochaines années de nouveaux vaccins, vivants, sous-unitaires ou de type “ ADN nu ”, qui viendront remplacer le BCG.

Stratégies vaccinales actuelles et futures contre la méningite

La vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b est aujourd'hui réalisée dans la plupart des pays développés. Depuis sa mise en place, l'incidence des infections graves à *Haemophilus influenzae* b a considérablement chuté. Ceci souligne la nécessité de vacciner tous les enfants au cours des 6 premiers mois de leur vie.

Il est souhaitable que cette vaccination puisse être étendue aux pays en voie de développement dans les prochaines années. La vaccination contre *Haemophilus influenzae* b apparaît comme une stratégie remarquablement coût-efficace, par comparaison aux résultats obtenus avec d'autres interventions médicales. Une étude réalisée en France a évalué le coût net du programme au bout de 10 ans à 1 022 millions de francs pour le système d'assurance maladie et 920 millions de francs pour les patients. Ce coût net est à mettre en regard des 18 904 années de vie sauvées et des conséquences évitées des séquelles, non traduisibles d'un strict point de vue économique. Le ratio coût net rapporté à l'efficacité est de 102 748 francs par année de vie gagnée et 64 688 francs par année de vie gagnée en bonne santé (QALY).

La stratégie vaccinale contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupe A et C tient compte des caractéristiques du vaccin et de l'épidémiologie des méningocoques dans le monde. Dans les zones endémo-épidémiques à méningocoques A ou C, situées le plus souvent dans des pays en voie de développement, l'idéal de réaliser une vaccination préventive des enfants de plus de 2 ans, le vaccin actuel étant peu actif avant cet âge. En fait, le plus souvent, c'est une “ vaccination de circonstances ” qui est appliquée lorsqu'apparaissent des cas dans une région, pour éviter l'extension de l'épidémie.

Dans les zones géographiques où le méningocoque du groupe B (contre lequel il n'existe pas encore de vaccin) domine, la vaccination systématique des enfants de 2 ans avec le vaccin combiné A et C ne serait efficace que contre 25 à 35 % des méningites à méningocoques. Cette vaccination apporterait une fausse sécurité en risquant de discréditer le vaccin et entraînerait un coût démesuré par rapport au bénéfice attendu.

En France, la meilleure stratégie repose donc sur les recommandations de la Direction Générale de la Santé (circulaire du 5 février 1990) qui préconise la vaccination des sujets contacts à partir de l'âge de 3 mois en

cas de méningite à séro groupe A et à partir de l'âge de 1 an en cas de méningite à séro groupe C. Elle doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après l'apparition d'un cas de méningite à séro groupe A ou C, ce qui implique de disposer d'un diagnostic bactériologique rapide. Une vaccination trop étendue risquerait, par pression de sélection, de favoriser l'extension du séro groupe B. En France, une vaccination systématique des militaires appelés du contingent par le vaccin combiné A + C a été instituée depuis le 1^{er} octobre 1992, devant l'augmentation de l'incidence des méningites de groupe C accompagnées d'un taux de mortalité particulièrement élevé. Depuis cette date, aucun cas dû au séro groupe C n'est apparu en milieu militaire dans les populations vaccinées.

La vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* est encore peu répandue aujourd'hui. Le pneumocoque est l'agent pathogène le plus fréquemment à l'origine des méningites purulentes bactériennes, y compris chez les nourrissons et les jeunes enfants chez qui la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b a fait chuter le nombre d'infections invasives et de méningites dues à cette bactérie. Pourtant, une vaccination systématique pour lutter spécifiquement contre les méningites à pneumocoque ne peut actuellement être préconisée avec un vaccin peu efficace avant l'âge de 2 ans. En réalité, la prévention vaccinale des méningites pneumococciques s'intègre dans la prophylaxie générale des pneumococcies, qui concerne tous les âges et où l'on retrouve souvent la notion de " terrain favorisant ".

Ainsi, en France, la formulation officielle du calendrier vaccinal de 1995 reste très restrictive, alors même que la résistance des pneumocoques aux antibiotiques est en extension. Cette vaccination est indiquée " tous les cinq ans chez les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrétique ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée " et elle est recommandée " aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et les patients ayant un terrain alcool-tabagique ". Certaines de ces indications sont par ailleurs contestées, en particulier les brèches ostéo-méningées, où la vaccination semblerait inefficace, et le syndrome néphrétique, où elle risquerait d'entraîner une poussée du syndrome et son aggravation. La drépanocytose vient certainement en tête des pathologies nécessitant une vaccination (pratiquée dès l'âge de 1 an), puisque l'enfant drépanocytaire a un risque de méningite à *Streptococcus pneumoniae* 4 à 500 fois supérieur.

Dans l'avenir, une meilleure politique vaccinale des nourrissons contre les pneumococcies et les méningites pneumococciques, mais également contre les otites à pneumocoque puisque les sérotypes sont communs, pourra être instituée lorsque les vaccins conjugués actuellement en cours de développement clinique seront disponibles. L'échec des antibiotiques face à un taux de mortalité incompressible et surtout la diffusion mondiale de souches de pneumocoques résistants aux antibiotiques sont deux données qui motivent une réflexion sur l'association de

l'antibiothérapie et de l'immunoprophylaxie dans la lutte contre les infections à pneumocoques. Un usage rationnel des antibiotiques, étayé par des études épidémiologiques étendues et approfondies, doit être associé à une campagne de vaccination des adultes et des enfants. La vaccination pourrait représenter un moyen essentiel de réduire le portage des souches résistantes à la pénicilline chez les enfants, particulièrement ceux fréquentant les crèches, et éviter la diffusion de ces souches dans la communauté. Les vaccins conjugués, parce qu'ils présentent une meilleure immunogénicité et en raison de l'excellente couverture vaccinale du vaccin heptavalent pédiatrique vis-à-vis des sérotypes de pneumocoques portant une résistance à la pénicilline, pourraient aussi être proposés pour vacciner certaines populations d'adultes ayant un statut immunologique déficient. L'analyse économique d'une stratégie de vaccination contre l'ensemble des maladies à *Streptococcus pneumoniae* montre un gain considérable dans toutes les catégories d'âges, en termes d'années de vie gagnée. Le coût pour la société de la vaccination des personnes âgées est faible, tandis que la situation demande à être étudiée plus en avant en ce qui concerne la vaccination systématique des enfants.

La stratégie vaccinale actuelle avec le BCG est aujourd'hui discutée. La méningite tuberculeuse est un des aspects de la tuberculose, maladie transmissible par voie aérogène dans sa forme pulmonaire, la plus souvent rencontrée. Le vaccin BCG protège partiellement contre les formes graves de tuberculose, en particulier les méningites tuberculeuses, avec une efficacité variable selon les études. La vaccination précoce (le plus près de la naissance) doit être pratiquée chez les enfants vivant dans un milieu à risque de tuberculose (à l'exception des enfants présentant des signes cliniques de SIDA ou ayant un déficit immunitaire congénital). Dans tous les cas, elle est obligatoire chez les enfants, avant toute entrée en collectivité. Un décret et un arrêté en date du 5 septembre 1996 ont fixé pour la France les termes de cette vaccination. Effectuée par voie intradermique, elle est suivie d'un contrôle tuberculinique

dans l'année qui suit (et au plus tôt 3 mois après l'injection). Entre 11 et 13 ans, puis entre 16 et 18 ans, un nouveau contrôle est effectué, suivi d'une revaccination unique en cas de négativité. Ainsi, dans le nouveau calendrier vaccinal, les sujets ayant subi deux vaccinations BCG par voie intradermique, même s'ils ont un test tuberculinique négatif, sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales.

Constats

Le groupe d'experts a souhaité souligner un certain nombre de points représentatifs de sa réflexion.

- Les méningites d'origine bactérienne restent un problème de santé publique. En 1994, un peu plus de 1 000 cas de méningites ont été recensés en France, avec un taux de mortalité de 10 %. Le taux de séquelles, allant des troubles de l'audition aux déficits neurologiques majeurs, est globalement estimé à 15 % dans tous les pays industrialisés.

- La très grande majorité des méningites bactériennes est retrouvée chez l'enfant de moins de 5 ans. En France, depuis l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b, les bactéries le plus souvent mises en cause dans les méningites bactériennes de l'enfant sont *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*.

- Malgré l'étanchéité réputée de la barrière hémato encéphalique, ces bactéries sont susceptibles de la franchir au cours de la contamination des méninges par voie hématogène.

- La méningite est une urgence médicale. L'antibiothérapie d'attaque est mise en place dès la ponction lombaire pratiquée.

- Le traitement optimal des méningites, en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, nécessite la détection rapide de la sensibilité des germes aux antibiotiques.

- L'effet bénéfique d'une corticothérapie brève, administrée avant toute antibiothérapie, a récemment été reconnu comme susceptible de réduire les séquelles auditives et neurologiques des méningites à *Haemophilus influenzae* b, et peut-être celles des méningites à *Streptococcus pneumoniae*.

- Le vaccin conjugué dirigé contre *Haemophilus influenzae* b est d'une efficacité telle que la vaccination systématique des nourrissons pourrait conduire à l'élimination des méningites à *Haemophilus influenzae* b en France.

- Des vaccins contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A et C existent actuellement, mais ne confèrent pas de protection suffisante chez l'enfant de moins de 2 ans. Pour le séro groupe B, il n'existe aucun vaccin. Les sérogroupes de *Neisseria meningitidis* les plus communément retrouvés en France sont B, C et Y. Le séro groupe A, essentiellement retrouvé en Afrique, est responsable des grandes épidémies de méningites cérébrospinales.

- Le vaccin actuel dirigé contre *Streptococcus pneumoniae* présente une efficacité de l'ordre de 60 à 80 %, mais ne déclenche pas de réponse immunitaire suffisante chez l'enfant de moins de 2 ans. La diffusion mondiale depuis une dizaine d'années de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes aux antibiotiques renforce l'importance de la prévention vaccinale

- L'arrivée prochaine de vaccins conjugués contre *Streptococcus pneumoniae* et contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A et C, efficaces chez l'enfant de moins de deux ans, modifiera la stratégie vaccinale. La mise au point d'un vaccin contre *Neisseria meningitidis* de

sérogroupe B. en complétant le potentiel vaccinal, devrait permettre d'éradiquer les trois principaux types de méningites bactériennes.

Recommandations

Le groupe d'experts a défini sept recommandations pour la prise en charge thérapeutique et la prévention des méningites bactériennes. Pour chacun des trois principaux agents responsables de méningites bactériennes (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*), des populations à risque peuvent être définies, cibles de stratégies vaccinales spécifiques. Le groupe d'experts recommande que le potentiel vaccinal actuellement disponible soit exploité au mieux et que les recherches pour l'amélioration des vaccins soient poursuivies afin d'aboutir à l'éradication de toutes les formes de méningites bactériennes.

FACE À UN CAS DE MÉNINGITE: DÉDRAMATISER LA SITUATION

La méningite conserve aux yeux du public une image catastrophe, en raison de la gravité de la maladie et de la crainte des épidémies. Des efforts doivent être entrepris pour démythifier la méningite, en particulier son caractère épidémiogène qui ne concerne en réalité que les méningites à méningocoques. Il est nécessaire d'expliquer la démarche à suivre lors de la survenue d'un cas de méningite à méningocoque, en s'appuyant sur les recommandations de la circulaire de la Direction Générale de la Santé du 5 février 1990. En France, dès l'apparition d'un cas de méningite à méningocoque, une chimioprophylaxie doit être mise en œuvre, et réservée aux sujets ayant eu des contacts proches et répétés avec le cas index. Quand un méningocoque de sérogroupe A ou C est isolé chez le malade, une vaccination conjointe à l'antibioprophylaxie est indiquée pour les cas contacts.

DIAGNOSTIC: BANALISER LA PONCTION LOMBAIRE

La ponction lombaire est devenu un acte médical simple, peu douloureux et sans danger. Elle est le geste clef du diagnostic et doit être pratiquée avant la mise en place de toute antibiothérapie, sauf en cas de *purpura fulminans* qui nécessite un traitement immédiat car le pronostic vital est en jeu.

TRAITEMENT: UNE ANTIBIOTHÉRAPIE D'ATTAQUE À ADAPTER ENSUITE AUX RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

Le traitement antibiotique d'attaque instauré juste après la ponction lombaire doit être, en l'absence d'indication de germe, une trithérapie (amoxicilline, C3G et aminoside) chez le nouveau-né et une bithérapie (C3G et vancomycine) chez l'enfant et l'adulte. Ce traitement est ultérieurement adapté aux résultats des différents examens effectués sur le liquide céphalorachidien, identification de la bactérie et détermination

de sa sensibilité aux antibiotiques. A l'heure actuelle, ces recommandations thérapeutiques, énoncées lors de la 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de 1996, font office de référence.

En termes de recherche

- **Revoir la prophylaxie médicamenteuse des sujets au contact de patients présentant une méningite à méningocoque.**

La prophylaxie médicamenteuse actuellement recommandée prévoit l'administration de rifampicine pendant 2 jours (ou de spiramycine pendant 5 jours en cas de contre indication à la rifampicine) pour les cas contacts de méningites à méningocoques. Cette généralisation de l'antibioprophylaxie par la rifampicine pose le problème d'une augmentation potentielle de résistance des pneumocoques, normalement très sensibles à la rifampicine. L'azithromycine, un nouveau macrolide présentant une demi vie plus longue (48 heures) et une bonne diffusion nasopharyngée, pourrait être administrée en une seule dose en remplacement de la rifampicine. Cependant, cette prophylaxie ne pourrait s'appliquer qu'après avoir confirmé in vitro et in vivo la sensibilité à l'azithromycine des souches de méningocoques isolées en France.

VACCINATION CONTRE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* b: POUR ÉLIMINER LA MÉNINGITE À *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* b, TOUS LES MOYENS DOIVENT ÊTRE MIS EN ŒUVRE POUR ÉTENDRE LA VACCINATION À TOUS LES ENFANTS

Le vaccin anti *Haemophilus influenzae* b a prouvé son efficacité et la vaccination systématique est instaurée en France depuis 1994 chez les nourrissons. La couverture vaccinale est actuellement estimée à 85 %. Pour éliminer la méningite à *Haemophilus influenzae* b, tous les moyens doivent être mis en œuvre pour étendre au maximum cette couverture chez les nourrissons.

Les enfants nés avant 1994 âgés de moins de 5 ans ainsi que ceux nés après 1994 mais ayant échappé à la vaccination, devraient pouvoir bénéficier d'une vaccination, unique, puisqu'il a été démontré qu'à partir de l'âge de 1 an une seule injection était suffisante pour conférer une protection efficace.

L'élimination de la méningite à *Haemophilus influenzae* b est réalisable si la vaccination des nourrissons est étendue à l'échelon de toute la planète.

VACCINATION CONTRE *NEISSERIA MENINGITIDIS*: POUR ÉRADICER TOUTES LES MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES, ENCOURAGER LES RECHERCHES SUR LE VACCIN CONTRE LE SÉROGROUPE B ET PROMOUVOIR UNE STRATÉGIE VACCINALE CONTRE LES SÉROGROUPE A ET C

Les voyageurs se déplaçant dans les régions endémo-épidémiques doivent être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* de sérogruppe A et C, à partir de l'âge de 2 ans. Compte tenu du délai d'immunisation, la vaccination doit intervenir 10 jours au moins avant le départ dans les pays concernés. La durée d'immunisation conférée par le vaccin polysidique actuel est de 3 à 5 ans. Il est donc recommandé d'effectuer la première vaccination une nouvelle injection tous les 3 ans.

Les sujets présentant un déficit en fractions du complément, qui constituent une population plus particulièrement exposée aux méningites à méningocoque, doivent impérativement être vaccinés, y compris s'ils demeurent sur le territoire français.

Pour juguler les épidémies à méningocoques A et C à travers le monde, une stratégie vaccinale différenciée doit être appliquée selon les régions. Dans les zones endémo-épidémiques, une vaccination de circonstance "préventive" systématique des enfants au-dessus de 2 ans et des adultes de moins de 30 ans doit être réalisée pour les régions à plus haut risque, et une vaccination de circonstance "urgente" doit être mise en œuvre, en cas d'épidémie, si la vaccination préventive n'a pas été pratiquée.

Zones endémo-épidémiques pour les méningites à *Neisseria meningitidis*

Afrique

Zone soudano-sahélienne dans tout ou partie des pays suivants: Bénin, Burkina Faso, Burundi, Cameroun Centrafrique, Côte d'Ivoire, Djibouti, Ethiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Kenya, Libéria, Mali, Maroc, Niger, Nigéria, Ouganda, Sénégal, Sierra Leone, Soudan, Tanzanie, Tchad, Topo

Amériques

Brésil

Asie et Moyen-Orient Chine, Mongolie, Vietnam, Arabie.

En termes de recherche

• Augmenter chez le nourrisson l'immunogénicité des vaccins actuels dirigés contre les sérogroupes A et C.

Le vaccin actuel dirigé contre les sérogroupes A et C n'induit pas de réponse immunitaire suffisante chez l'enfant de moins de 18 mois. Le principe de la conjugaison, déjà utilisé pour le vaccin contre *Haemophilus influenzae b.* devrait permettre d'obtenir une efficacité vaccinale chez l'enfant de moins de 2 ans. Des essais cliniques de vaccins conjugués sont en cours.

- **Mettre au point un vaccin contre le séro groupe B en testant différents antigènes bactériens pour leurs propriétés immunogéniques.**

Pour éradiquer toutes les méningites à *Neisseria meningitidis*, il convient d'encourager la recherche d'un vaccin contre le séro groupe B. Le polysaccharide de séro groupe B ne peut être utilisé comme base de vaccination, sa structure étant identique à celle d'un polysaccharide retrouvé dans le système nerveux central.

La recherche d'un vaccin efficace contre les souches de *Neisseria meningitidis* du groupe B. prédominantes en France, nécessite l'identification d'un antigène vaccinal autre que le polysaccharide, par exemple une protéine de membrane externe.

VACCINATION CONTRE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: POUR LUTTER CONTRE L'ÉMERGENCE CROISSANTE DE SOUCHES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES, DÉVELOPPER UNE VÉRITABLE STRATÉGIE VACCINALE ANTIPNEUMOCOCCIQUE

Une plus large utilisation de la vaccination antipneumococcique se justifie pleinement par l'augmentation depuis une dizaine d'années du nombre de souches de *Streptococcus pneumoniae* multirésistantes aux antibiotiques et par l'importance de cette bactérie, non seulement dans l'étiologie des méningites bactériennes de l'enfant et du sujet âgé, mais également dans celle des pneumopathies et des otites moyennes aiguës. Une véritable stratégie vaccinale antipneumococcique doit donc être mise en œuvre.

La vaccination antipneumococcique devrait être généralisée à toutes les personnes âgées de plus de 65 ans, avec une nouvelle injection tous les 5 ans et aux adultes particulièrement sensibles aux infections à pneumocoques.

Tous les sujets à haut risque d'infections pneumococciques (à partir de l'âge de 2 ans compte tenu des caractéristiques du vaccin actuel) devraient également bénéficier d'une vaccination antipneumococcique. Les enfants drépanocytaires doivent être vaccinés à l'âge de 1 an, 2 ans puis tous les 3 ans, jusqu'à l'âge de 10 ans.

Situations définissant les groupes à risque d'infection pneumococcique	
Dans le calendrier vaccinal actuel	Recommandations supplémentaires
Splénectomie	Age supérieur à 65 ans
Drépanocytose (à partir de l'âge de 1 an)	Asplénie fonctionnelle
Brèche ostéo-méningée	Transplantation
Syndrome néphrotique	Infection par le VIH (si CD4 > 200/mm ³)
Fréquentes hospitalisations	Lymphome, myélome

Insuffisance respiratoire
Terrain alcoololo-tabagique

Diabète
Insuffisance cardiaque ou hépatique

Outre ces facteurs de risque liés à des pathologies ou des déficits immunitaires, des fragilités associées à une cause locale comme un foyer infectieux de voisinage (ORL, fracture du rocher ou surinfection d'une valve) peuvent être impliquées dans l'apparition d'une méningite et justifier une vaccination antipneumococcique puisque le germe le plus souvent mis en cause est *Streptococcus pneumoniae*.

La vaccination systématique des sujets présentant une brèche ostéo-méningée ou un syndrome néphrétique avec le vaccin actuel a été discutée par le groupe d'experts et ne semble pas devoir être maintenue.

En termes de recherche

- **Poursuivre le développement de vaccins de meilleure immunogénicité.**

Les enfants de moins de 2 ans, particulièrement touchés par les otites moyennes aiguës et les méningites à pneumocoque, ne développent pas de réaction immunitaire au vaccin actuel et sont donc actuellement exclus de la stratégie vaccinale. Ils devraient prochainement pouvoir bénéficier d'un vaccin heptavalent conjugué, actuellement en cours de développement clinique.

CAS PARTICULIER DE LA VACCINATION CONTRE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: POUR LES PROTÉGER CONTRE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE, VEILLER À CE QUE TOUS LES NOUVEAU-NÉS À RISQUE SOIENT VACCINÉS PAR LE BCG

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est largement admis que le BCG doit être utilisé dans les pays où la tuberculose continue de représenter un important problème de santé publique. Plusieurs études ont démontré un effet protecteur de la vaccination par le BCG chez les jeunes enfants, contre les formes graves de tuberculose, en particulier la méningite tuberculeuse.

En termes de recherche

- **Étudier les avantages et les inconvénients de la vaccination systématique sur le BCG.**

La vaccination par le BCG a fait l'objet, au sein du groupe, d'un débat s'inspirant des résultats contradictoires d'études et des diverses politiques vaccinales appliquées à travers le monde. Il devient nécessaire de faire le point sur l'efficacité véritable de la prévention par la vaccination BCG de l'ensemble des épisodes tuberculeux, en fonction des différentes populations considérées.

- **Développer de nouveaux vaccins.**

Plusieurs types de vaccins sont actuellement en cours d'étude: des vaccins vivants atténués, obtenus à partir de mutants ayant perdu leur virulence et capables d'induire une protection, et des vaccins sous-unitaires, combinant plusieurs antigènes et plus particulièrement indiqués chez les personnes immunodéprimées. Enfin, l'ADN correspondant à des antigènes protecteurs pourrait être utilisé. Toutes ces approches font l'objet de recherche sous forme d'actions concertées impliquant plusieurs laboratoires européens et américains.