



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 11

INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE ET VACCINATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Djidjoho Ezéchiel BANKOLE

Né le 29 Octobre 1994 à Honvié (Bénin)

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Epidémie; Méningite; Méningocoque; Septicémie; Vaccination

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

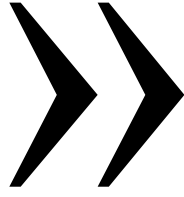
Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*
Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Est.
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENZAOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**



DEDICACES



En mémoire de mon défunt Père Etienne Dansou BANKOLE

Tu as toujours été un père aimant et soucieux de la réussite de ses enfants.

*« Quand tu vas finir tes études, on va construire une grande pharmacie »,
c'était tes mots.*

*Malheureusement, Dieu en a décidé autrement. Tu n'es plus là pour voir ce
projet se réaliser.*

*Je te dédie ce travail pour tous les efforts et les sacrifices que tu as fait pour
moi.*

Que Dieu t'accorde le repos éternel, je t'aime mon ange.

À ma très chère mère Lucienne YEHOUENOU

Maman, reçois ce travail comme un remerciement pour tous les efforts et les sacrifices que tu fais pour moi.

Tes prières et ton soutien m'ont aidé à mener à bien mes études. Je n'aurais pas pu avoir une meilleure mère que toi. Tu pries pour moi plus que je ne prie pour moi-même.

Que Dieu te donne une santé solide, te protège pour que tu restes encore longtemps parmi nous,

Je t'aime Maman.

Je dédie ce travail

À mes frères et sœurs et à toute la famille BANKOLE

*Ce travail n'aurait pas abouti sans l'aide précieuse que vous m'avez apporté
durant mes études.*

*Je vous dédie ce travail en guise de remerciement pour tous les efforts que
vous avez fourni pour moi.*

Que Dieu nous unisse davantage.

Je dédie ce travail

A toute ma famille du Maroc

*A toute ma promotion en pharmacie de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat, en particulier ceux qui m'ont aidé durant les études, je
vous remercie.*

*A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce
travail*

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



REMERCIEMENTS



Au Très Miséricordieux

Merci Seigneur pour la faveur indescriptible et la grâce sur ma vie. Je te remercie pour le courage et la force nécessaire que tu m'as accordés pour la réalisation de ce travail.

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

C'est un grand honneur que vous nous faites, en acceptant la présidence du jury de notre thèse malgré vos nombreuses occupations.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

*Je vous remercie pour ce sujet de thèse et pour m'avoir fait l'honneur d'être
mon encadrant de thèse. Merci pour votre grande disponibilité, votre
accompagnement et vos précieux conseils pour la bonne réalisation de ce
travail, ainsi que pour vos enseignements durant mon cursus d'études
pharmaceutiques.*

A notre maître et juge de thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail sans me connaître et de m'accorder
de votre temps.*

Soyez assurés de toute ma gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail sans me connaître et de m'accorder
de votre temps.*

Soyez assurés de toute ma gratitude.



LISTE DES ABREVIATIONS



Abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AT	: Antithrombine
BHM	: Barrière hémato-méningée
C3G	: Céphalosporines de 3ème génération
CH	: Chloramphénicol en suspension huileuse
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CSHPF	: Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CTK	: Cytokine
DELM	: Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies
FT	: Facteur tissulaire
HLA	: Human leukocyte antigen
HTIC	: Hypertension intracrânienne
Ig	: Immunoglobuline
IIM	: Infections invasives à méningocoques
IL	: Interleukine
LCR	: Liquide céphalorachidien
LOS	: Lipo-oligosaccharide
LPS	: lipopolysaccharides
MBL	: Mannose Binding Lectin
MCS	: Méningite cérébrospinale
MF	: Méningococcémie fulminante

MM	: Méningite à méningocoque
MTFC	: Méningites toutes formes confondus
OMP	: Protéines de la membrane externe
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORS	: Observatoire Régional de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PL	: Ponction lombaire
PN	: Polynucléaire neutrophile
SBA	: Serum bactericidal antibody
SIADH	: Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
TNF	: Tumor necrosis factor
TPA	: Activateur du plasminogène
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Structures de surface de <i>N. meningitidis</i> au microscope électronique et une représentation schématique des différentes structures	7
Figure 2: Répartition mondiale des sérogroupes de la méningococcie invasive, 2018	15
Figure 3: Nombre annuel de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France 1985-2018	16
Figure 4 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge en France, 2018 ...	16
Figure 5 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque en fonction des sérogroupes, France 2000-2018	17
Figure 6 : Proportion des différents sérogroupes par classe d'âge, France 2018	18
Figure 7 : Ceinture africaine de la méningite avec les zones à fort risque épidémique	19
Figure 8: Évolution annuelle du nombre de cas de la méningite considérée à méningocoque au Maroc entre 2000 et 2016	22
Figure 9 : Visualisation par microscopie électronique de l'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales	27
Figure 10 : Diplocoques intraleucocytaires : méningite à méningocoques (LCR, G × 1 000).....	55
Figure 11 : Introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2010-2019	101

Liste des tableaux

Tableau I : Normes du LCR en fonction de l'âge et de la pathologie	55
Tableau II : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d'épidémie par le chloramphénicol en suspension huileuse (CH) chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, en l'absence de moyens de laboratoire	71
Tableau III : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d'épidémie chez les nouveau-nés et les enfants en l'absence de moyens de laboratoire	72
Tableau IV : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d'épidémie par la ceftriaxone chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte en l'absence de moyens de laboratoire	73
Tableau V : Correction des troubles métaboliques au cours du purpura fulminans	80
Tableau VI : Vaccins disponibles contre le méningocoque	91
Tableau VII : Résumé des caractéristiques du vaccin MenAfriVac	99



SOMMAIRE



INTRODUCTION	2
I. LE MENINGOCOQUE, « NEISSERIA MENINGITIDIS »	5
1. Taxonomie et caractéristiques bactériologiques	5
2. Structures de surface des méningocoques	6
3. Virulence et pouvoir pathogène du méningocoque	9
3.1. Facteurs liés à la bactérie (virulence des souches)	10
3.2. Facteurs liés à l'hôte (susceptibilité de l'hôte)	11
3.3. Facteurs externes	11
II. EPIDEMIOLOGIE	14
1. Répartition géographique	14
1.1. En France	15
1.2. En Afrique subsaharienne	18
1.3. Au Maroc	21
2. Portage et transmission	22
3. Facteurs favorisant les infections invasives à méningocoques	23
III. PHYSIOPATHOLOGIE	26
1. Étapes initiales : « phase d'invasion »	26
1.1. Colonisation du nasopharynx	26
1.2. Translocation bactérienne	26
1.3. Prolifération bactérienne dans le courant sanguin	27
2. Physiopathologie de la méningite à méningocoque	29
3. Physiopathologie de la méningococcémie fulminante	31
3.1. Agression endotoxinique	32
3.2. Réponse à l'agression endotoxinique	33
3.3. Conséquences cliniques	35

IV. FORMES CLINIQUES DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE	37
1. Méningococcies invasives	37
1.1. Méningite cérébrospinale (MCS)	38
1.1.1. Signes fonctionnels	38
1.1.2. Signes généraux	38
1.1.3. Signes physiques	39
1.2. Méningococcémie fulminante (purpura fulminans)	40
1.3. Autres formes de méningococcies invasives	41
1.3.1. Méningococcémie isolée	41
1.3.2. Méningites avec état de choc	42
1.3.3. Infections invasives chroniques.....	42
1.3.4. Infection invasive récidivante.....	42
2. Autres manifestations des infections invasives à méningocoque	43
2.1. Manifestations articulaires.....	43
2.2. Manifestations cutanées	44
2.3. Manifestations cardiaques	45
2.4. Manifestations broncho-pulmonaires	46
2.5. Manifestations oculaires	46
2.5.1. Conjonctivite	46
2.5.2. Endophtalmie.....	47
2.6. Manifestations urogénitales.....	47
2.7. Autres manifestations	47
V. ÉVOLUTIONS, COMPLICATIONS ET SEQUELLES DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE	49
VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A MENINGOCOQUES AU LABORATOIRE	52
1. Prélèvements et transports.....	53
2. Examen du liquide céphalorachidien.....	53
2.1. Examen macroscopique.....	53

2.2. Examen cytologique	54
2.3. Examen biochimique	54
2.4. Examen bactériologique	55
3. Isolement et identification de Neisseria meningitidis par culture	56
4. Recherche des antigènes solubles.....	57
5. Diagnostic moléculaire de Neisseria meningitidis par Polymerase Chain Reaction (PCR).....	58
6. Étude de la sensibilité de Neisseria meningitidis aux antibiotiques	60
VII. TRAITEMENT DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE	65
1. Objectifs	65
2. Critères de choix des antibiotiques.....	66
3. Antibiotiques utilisés	67
3.1. Céphalosporines	67
3.1.1. Ceftriaxone	67
3.1.2. Céfotaxime	68
3.2. Pénicillines	68
3.2.1. Amoxicilline	69
4. Recommandations actuelles	69
4.1. Méningite à méningocoque	69
4.2. Méningococcémie fulminante	74
5. Prise en charge des infections invasives à méningocoque en préhospitalier	75
6. Prise en charge des infections invasives à méningocoque en milieu hospitalier.....	76
7. Traitements adjuvants.....	77
7.1. En cas de méningite cérébrospinale	77
7.2. En cas de méningococcémie fulminante	78
7.2.1. Traitement conventionnel	78
7.2.1.1. Traitement de l'état de choc	78
7.2.1.2. Correction des anomalies métaboliques	79
7.2.2. Nouvelles approches thérapeutiques	80

7.2.2.1. Techniques d'épuration extracorporelle	80
7.2.2.2. Immunomodulation	81
7.2.2.3. Traitement antihémostatique	82
VIII. PREVENTION DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE	84
1. Chimio prophylaxie	84
1.1. Objectifs de la chimio prophylaxie.....	84
1.2. Conduite à tenir pour la mise en œuvre d'une chimio prophylaxie autour d'un cas	84
1.3. Définition des sujets contacts	85
1.4. Délai de prise en charge des sujets contacts	86
1.5. Schéma de la chimio prophylaxie.....	87
2. Vaccination	89
2.1. Vaccins polysaccharidiques non conjugués	92
2.1.1. Vaccins disponibles	92
2.1.1.1. Vaccin méningococcique polysaccharidique bivalent A+C	93
2.1.1.2. Vaccin tétravalent (A, C, Y, W-135).....	93
2.1.2. Efficacité et limite des vaccins polysaccharidiques non conjugués	94
2.1.3. Conclusion.....	95
2.2. Vaccins polysaccharidiques conjugués	95
2.2.1. Vaccins conjugués monovalents C	96
2.2.2. Vaccins conjugués quadrivalents (A, C, Y, W).....	97
2.2.3. Vaccin conjugué polysaccharidique méningococcique du séro groupe A	98
2.3. Vaccins protéiques multicomposants contre le méningocoque de groupe B	101
CONCLUSION.....	104
RESUMES.....	106
ANNEXES.....	110
BIBLIOGRAPHIE	113



INTRODUCTION



INTRODUCTION

En ce début du nouveau millénaire, l'infection méningococcique est toujours épidémique en Afrique, dans ce qu'il est convenu d'appeler la ceinture de la méningite.

Bactérie exclusivement humaine, le méningocoque ou *Neisseria meningitidis* est à l'origine des infections invasives à méningocoques (IIM). Les IIM sont des pathologies transmissibles rares, graves et à épidémiologie imprévisible dues à l'émergence d'une souche virulente.

Dominées par la méningite à méningocoque (MM) et méningococcémie fulminante, les IIM affectent le plus souvent les personnes jeunes et en bonne santé apparente. La « ceinture africaine de la méningite » est la zone la plus touchée avec une forte endémie et des flambées épidémiques, avec une incidence annuelle allant jusqu'à 1% de la population locale, et comme principal responsable le sérogroupe A. Dans les pays industrialisés, l'incidence des IIM ne dépasse pas 1 à 3/100 000 habitants, mais le potentiel épidémique de cette infection et l'imperfection des antigènes vaccinaux actuellement disponibles en font toujours une pathologie d'actualité.

La MM réalise un tableau de méningite bactérienne de diagnostic le plus souvent facile, avec un traitement bien codifié. Malgré une prise en charge appropriée, sa létalité reste élevée. Cependant, l'immense gravité des IIM est représentée par le risque de méningococcémie fulminante. Il s'agit d'une extrême urgence qui associe un état infectieux brutal, une défaillance circulatoire et un purpura extensif. Plusieurs autres manifestations ont été décrites, pouvant correspondre à d'autres localisations du germe évoluant généralement de manière isolée ou encore à des manifestations cutanées, articulaires et péricardiques de nature immunoallergique.

De par leur gravité et leur transmissibilité, les IIM nécessitent un diagnostic immédiat, des traitements et prophylaxies adaptés ainsi qu'un contrôle du risque épidémiogène.

Dans de telles conditions, il nous a semblé important de faire le point sur les IIM.

La présente étude est une revue de la littérature dont les objectifs sont :

- ❖ Décrire les caractères bactériologiques du germe responsable des IIM.
- ❖ Rappeler les caractéristiques physiopathologiques des IIM.
- ❖ Évaluer les signes cliniques des IIM.
- ❖ Décrire les méthodes de diagnostic microbiologique.
- ❖ Décrire l'ensemble des schémas thérapeutiques, et évaluer l'intérêt et les modalités de la prophylaxie de ces infections devant tout acte exposant à un risque d'infection.



**LE MENINGOCOQUE,
« *NEISSERIA MENINGITIDIS* »**



I. LE MENINGOCOQUE, « *NEISSERIA MENINGITIDIS* »

1. Taxonomie et caractéristiques bactériologiques

Avec 0,8 à 1µm de diamètre, le méningocoque ou *N. meningitidis* est une bactérie capsulée et plus précisément un diplocoque à Gram négatif. C'est un germe strictement humain, à multiplication extracellulaire, commensal des muqueuses du rhinopharynx et qui peut devenir pathogène. Il appartient à la famille *Neisseriaceae* qui ne comprend qu'un seul genre, le genre *Neisseria* [1]. Le genre *Neisseria* regroupe deux espèces qui sont pathogènes pour l'homme : *N. meningitidis*, agent responsable de méningites, de septicémies, de péricardites et d'arthrites, et *N. gonorrhoeae*, agent responsable d'infections génitales sexuellement transmissibles comme l'urétrite et la cervicite. La majorité des autres espèces de ce genre sont des *Neisseria* commensales. Les deux espèces pathogènes sont très proches sur le plan génétique et constituent la même *genospecies* [1, 2]. Au sein de la famille des *Neisseriaceae*, les échanges d'ADN sont très fréquents, ce qui fait varier rapidement les déterminants d'antigénicité, de virulence et de résistance des méningocoques.

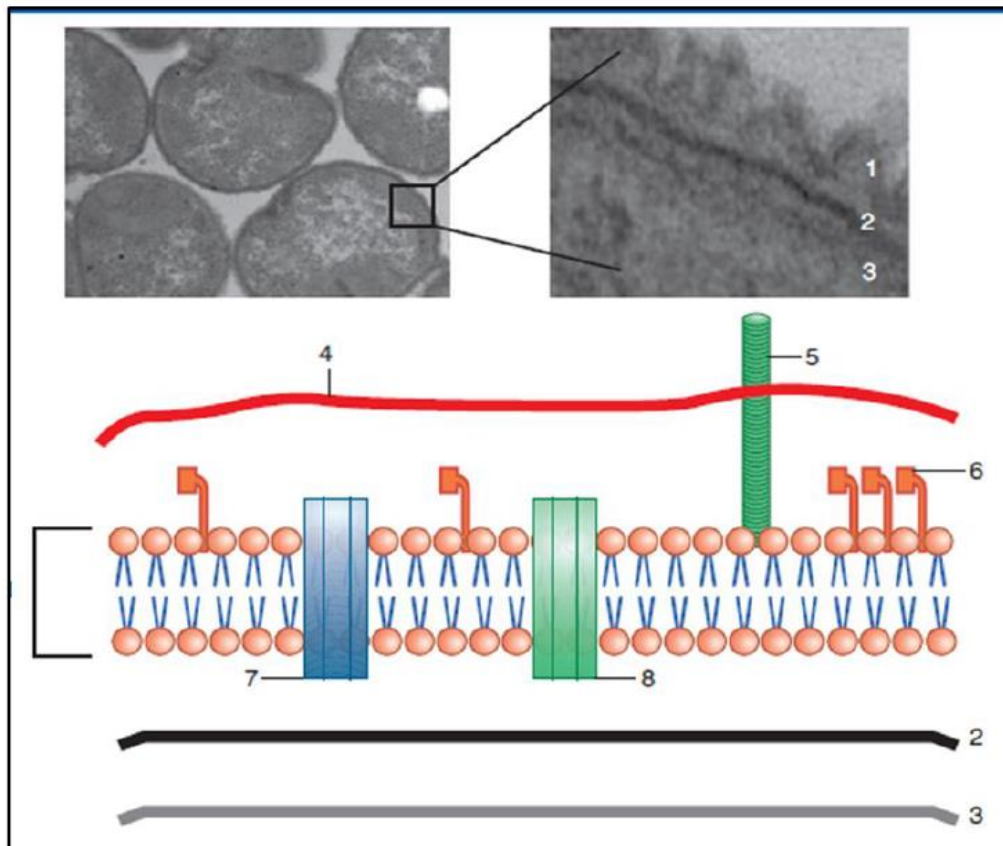
Le rhinopharynx est à la fois la porte d'entrée principale et l'unique habitat naturel du méningocoque. Le taux de portage asymptomatique est estimé à 10% de la population générale [3]. À l'heure actuelle, l'homme constitue le seul hôte connu de cette bactérie et il n'y a pas d'autre réservoir dans la nature.

Le méningocoque est un germe qui pousse mal sur les milieux usuels conventionnels. Par contre, il se cultive aisément sur les milieux enrichis comme la gélose au sang cuit (gélose chocolat), incubée à 36°C et dans une atmosphère riche en dioxyde de carbone (CO₂) à 5% (grâce au procédé de la bougie, on peut obtenir des concentrations en CO₂ allant de 3 à 10%). Il pousse aussi sur milieu sélectif : gélose additionnée d'antibiotiques (vancomycine, colistine et amphotéricine B), ce qui permet de l'isoler de prélèvements contaminés (pharynx par exemple). Des cultures positives sont obtenues en 24 heures. Celles-ci sont constituées de petites colonies rondes, bombées, lisses et transparentes. Les formes capsulées donnent des colonies mucoïdes.

Comme l'ensemble des bactéries du genre *Neisseria*, le méningocoque est oxydase positive et catalase positive. Il acidifie le milieu en utilisant le glucose et le maltose, mais pas le lactose ni le saccharose. Ce dernier caractère permet de différencier le *N. meningitidis* du *N. lactamica*, une espèce commensale du nasopharynx qui est généralement confondue avec le méningocoque.

2. Structures de surface des méningocoques

Les souches du méningocoque peuvent, grâce à une panoplie de facteurs de virulence, survivre dans l'organisme infecté et lutter contre ses défenses immunitaires. Ces structures de la surface bactérienne sont impliquées dans la colonisation, l'invasion et la dissémination des bactéries à partir de leur porte d'entrée (le rhinopharynx). Ainsi une caractérisation des différents éléments constitutifs de la bactérie permet non seulement de mieux comprendre sa physiopathologie, mais également ses aspects épidémiologiques, sa résistance aux antibiotiques ainsi que les problèmes posés par la vaccination.



- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 1 : Membrane externe | 5 : Pili |
| 2 : Peptidoglycane | 6 : Lipo-polysaccharide |
| 3 : Membrane interne | 7 : Porine ProB |
| 4 : Capsule | 8 : Porine ProA |

Figure 1: Structures de surface de *N. meningitidis* au microscope électronique et une représentation schématique des différentes structures [4].

❖ Capsule

Elle est formée par des polysaccharides, protège la bactérie contre la dessiccation et joue un rôle important dans la résistance à l'activité bactéricide du sérum. La capsule influence également les interactions entre la cellule hôte et la bactérie. Si les méningocoques isolés du pharynx peuvent ne pas l'être, les souches virulentes sont quant à elles toujours capsulées. L'immunospecificité de la capsule permet, grâce aux antisérums correspondants, de définir 12 sérogroupes désignés par les lettres majuscules A, B, C, E29, W-135, X, Y, Z, H, I, K, L. Mis à part H, I, K, L, les autres sérogroupes peuvent être à l'origine d'infections méningococciques, mais les cinq groupes A, B, C, et dans une moindre mesure Y et W-135, sont responsables de la quasi-totalité des méningococcies dans le monde. La valeur épidémiologique du sérogroupage est limitée. Seul le méningocoque A est retrouvé de façon régulière au cours des épidémies de méningite dans la ceinture de la méningite en Afrique. Ce sérogroupage est facilement réalisable par tous les laboratoires et il permet de proposer une vaccination massive en cas d'épidémie, ou une vaccination de l'entourage d'un cas contact, lorsqu'il s'agit de méningocoques des groupes A, C, Y et W-135 (ces polysides induisent des anticorps bactéricides pour lesquels des vaccins sont commercialisés).

❖ Pili

Ce sont des éléments filamenteux entourant la bactérie, constitués de l'assemblage d'unités de piline ou PilE. Les pili sont les adhésines essentielles des méningocoques capsulés qui sont isolés du sang et du liquide céphalorachidien (LCR). Ils permettent l'ancrage aux cellules épithéliales de la muqueuse du rhinopharynx et aux cellules endothéliales. Parmi les deux protéines nécessaires à la piliation, PilC1 représente probablement l'adhésine de l'extrémité du pilus qui reconnaît le récepteur CD 46 cellulaire [5]. Certains variants de piline favorisent la formation de fagots de pili et les interactions entre bactéries. Les pili sont responsables de l'initiation du dialogue bactérie-cellule, entraînant des modifications du cytosquelette de la cellule qui favorisent la translocation [6]. Les pili manifestent une variation antigénique qui permet à la bactérie d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte, et de moduler le niveau et le tropisme de l'adhésion des souches bactériennes aux cellules cibles [5].

❖ Lipo-oligosaccharide

Les méningocoques ont une paroi formée de lipo-oligosaccharides (LOS) qui s'apparentent aux lipopolysaccharides (LPS) des bacilles à Gram négatif. Grâce à l'expression des divers antigènes du LOS, les méningocoques sont repartis en douze immunotypes (L1 à L12). Le LOS est un facteur de virulence non seulement important pour la colonisation du rhinopharynx, mais également pour la survie du méningocoque dans circulation sanguine ainsi que pour l'inflammation liée à la mortalité et à la morbidité [7]. Au niveau du pharynx, le LOS est responsable d'une ciliostase et d'une lyse des cellules ciliées. Non sialylé (immunotype L8), il est impliqué avec les protéines d'opacité dans l'adhésion intime aux cellules épithéliales. Dans le sang, les méningocoques sont capsulés et expriment des LOS sialylés (L3, L7, L9) qui activent les neutrophiles, lèsent les cellules endothéliales et permettent la résistance au complément. Le choc endotoxinique est médié par le lipide A du LOS qui agit avec des composés sériques.

❖ Protéines de membrane externe

Les protéines de la membrane externe (OMP) forment la base de la classification sérologique des méningocoques en types et sous-types. Cinq protéines majeures constituent le support de cette classification. Elle comporte actuellement vingt sérotypes dont la majorité est caractérisé par des anticorps monoclonaux [8]. Au niveau épidémiologie, cette étude des sérotypes a créé de nouvelles perspectives. En effet, il est démontré que les sérotypes 2 et 15 se retrouvent généralement chez les sujets malades, alors que les autres sérotypes ne se trouvent que chez les porteurs. Le méningocoque produit une immunoglobuline A1 (IgA1) protéase qui est une protéine extracellulaire capable de couper spécifiquement l'IgA1 humaine. Notons également les porines bactériennes (PorA et PorB), qui sont des protéines de membrane externe qui assurent le transport de différents nutriments.

3. Virulence et pouvoir pathogène du méningocoque

Le méningocoque provoque une infection invasive après que la bactérie a infecté les cellules épithéliales de la muqueuse nasopharyngée. Les souches virulentes adhèrent à l'épithélium et le colonisent, puis traversent cette barrière épithéliale pour envahir la

circulation sanguine. Au cours de la phase sanguine, une série d'interactions entre les facteurs bactériens, les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux et l'épithélium choroïdien aboutit au franchissement de la barrière hémato-méningée (BHM) [9]. Cela se produit lorsque les facteurs de virulence de la bactérie évoluent vers une efficacité invasive accrue ou lorsque les facteurs de résistance de l'hôte sont altérés [10]. Les IIM résultent donc de la combinaison de trois types de facteurs :

- ❖ les facteurs liés à la bactérie (virulence des souches) ;
- ❖ les facteurs liés à l'hôte (susceptibilité de l'hôte) ;
- ❖ les facteurs externes.

3.1. Facteurs liés à la bactérie (virulence des souches)

La virulence du méningocoque est définie par sa capacité à coloniser, à se multiplier chez l'hôte puis à envahir des compartiments stériles comme le sang, l'espace subarachnoïdien ou encore d'autres sites comme le péricarde ou le liquide synovial. La maladie reflète alors l'interaction bactérie-hôte au cours de l'infection invasive.

Le méningocoque s'accroche aux cellules de la muqueuse d'abord grâce aux pili, puis plus intimement grâce aux OMP [11]. Après la phase d'accrochage, le méningocoque a la possibilité de déclencher sa propre phagocytose et être transporté à travers la cellule vers le circuit sanguin. Au niveau enzymatique, le *N. meningitidis* est capable d'inhiber les IgA de la muqueuse grâce aux protéases et de freiner la maturation des phagosomes. Cela permet à la bactérie de ne pas être digérée lors de la phase phagocytaire. La présence du polysaccharide capsulaire joue un rôle fondamental grâce à ses propriétés anti-phagocytaires, augmentant la survie et la multiplication du pathogène dans le sang (bactériémie, septicémie) et le système nerveux central (méningite), ainsi que la production d'endotoxines. Les endotoxines qui sont libérées lors de la lyse bactérienne provoquent des nécroses tissulaires et peuvent occasionner, par leur mécanisme d'action, une réponse inflammatoire générale démesurée qui engage fréquemment le pronostic vital. Elles jouent aussi un rôle en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

3.2. Facteurs liés à l'hôte (susceptibilité de l'hôte)

Les facteurs de sensibilité liés à l'hôte sont essentiellement de 2 ordres. Il y a ceux à l'origine de l'altération des défenses immunologiques et ceux portant atteinte à l'intégrité des muqueuses. Cette altération des muqueuses permet notamment d'expliquer l'immense vulnérabilité des fumeurs ou des sujets atteints d'une simple rhinopharyngite face aux maladies invasives.

Avant l'âge de 5 ans, l'efficacité de la BHM n'est pas encore véritablement constituée, ce qui explique une fréquence relativement plus élevée des méningites chez les enfants. De plus, l'immunité envers le méningocoque se développe avec l'âge. Ainsi à 25 ans, 90% des individus développent une immunité contre le méningocoque et sont donc moins susceptibles d'en être gravement infectés.

3.3. Facteurs externes

L'infection grippale joue un rôle dans le déclenchement d'une infection invasive à méningocoque. L'incidence des IIM a été liée à celle des syndromes grippaux survenus dans les 5 semaines précédant la déclaration de ces IIM. Un lien spatiotemporel entre les deux incidences (syndromes grippaux et IIM) a été également décrit [12]. L'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales du rhinopharynx semble être favorisée par les infections virales grâce à la destruction épithéliale, notamment de l'épithélium cilié. De plus, la neuraminidase virale pourrait agir sur la capsule bactérienne composée d'acide polysialique (sérogroupes B, C, Y et W-135), et ainsi favoriser l'adhésion du méningocoque et donc la colonisation des cellules épithéliales [13]. En effet, le méningocoque adhère mieux aux cellules épithéliales en culture et infectées par le virus de la grippe de type A. Cependant, la signification de cette dernière observation demeure peu claire. En effet, le méningocoque adhère mieux aux mêmes types de cellules épithéliales infectées par le virus respiratoire syncytial [14]. Toutefois, aucun lien temporel n'a été décrit entre les infections avec le virus respiratoire syncytial et les infections à méningocoque. Enfin, la multiplication bactérienne est facilitée par la diminution du chimiotactisme et de l'activité phagocytaire des macrophages, suite à l'infection virale [15]. En plus de l'effet sur l'adhésion du méningocoque, le virus de la grippe a de nombreux effets sur le système immunitaire chez l'homme, ainsi que sur la muqueuse du rhinopharynx [16]. La synergie entre le virus de la

grippe A et le méningocoque a été reproduite dans un modèle animal de souris [17].

L'association de certains facteurs de l'environnement lors des épidémies de méningite est connue dans les pays de la ceinture de la méningite cérébrospinale en Afrique subsaharienne. Ces épidémies surgissent pendant la sécheresse lorsque souffle le vent de sable, le Harmattan, qui jouerait un rôle favorisant l'invasion bactérienne en créant des érosions des épithéliums respiratoires.

La densité des populations et la promiscuité (collectivités) sont également incriminées. Tous les contacts humains rapprochés, les rassemblements comme le pèlerinage de la Mecque ainsi que les collectivités resserrées, militaires et estudiantines notamment, favorisent l'échange et l'acquisition de méningocoques. Les transports modernes permettent la diffusion rapide de souches pathogènes.



EPIDEMIOLOGIE



II. EPIDEMIOLOGIE

1. Répartition géographique

De façon schématique, l'ensemble des infections à méningocoques donne un fond d'endémosporadicité de niveau plus ou moins élevé sur lequel peuvent émerger des poussées épidémiques. Alors que l'endémosporadicité est caractérisée par une grande variabilité des souches responsables des cas, les poussées épidémiques sont dues à l'émergence d'une seule souche, virulente, caractérisable par son génotype. En fonction de nombreux facteurs comme la souche bactérienne, son groupe, sa virulence, la susceptibilité de la population, certains facteurs extrinsèques (climatiques, infectieux...), l'accessibilité à une vaccination, les poussées épidémiques vont prendre des allures différentes. Plusieurs aspects épidémiologiques peuvent être décrits : l'endémosporadicité, les bouffées épidémiques, les vagues hyperendémiques, le cas de la ceinture de la méningite en Afrique tropicale et les pandémies.

L'incidence annuelle pour 100 000 habitants des IIM varie d'un pays à l'autre. Elle est d'un à quatre cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés [4]. Des pics d'incidence ou des épidémies avec des ampleurs variables peuvent éclater de manière imprévisible. Dans les pays tempérés, les infections surviennent essentiellement pendant la saison hivernale. Ensuite, le nombre de cas diminue pour arriver au niveau le plus bas à la fin de l'été [4].

La répartition par séro groupe varie sur le plan mondial (figure 2). Les souches des sérogroupe B et C sont majoritaires en Europe. Les sérogroupe W-135 et Y sont moins fréquents et évoquent souvent un terrain immunologique particulier du patient. Les souches du séro groupe A sont très rares et correspondent le plus souvent aux cas importés. Cependant, les cas dus aux souches du séro groupe Y semblent augmenter en Europe depuis 2010 et en particulier en Europe du Nord [18].

En Amérique du Nord, ce sont également les souches des sérogroupe B et C qui sont majoritaires, avec une proportion importante (un tiers des souches invasives) des souches du séro groupe Y aux États-Unis depuis le milieu des années 1990.

En Afrique et en particulier dans la ceinture de la méningite cérébrospinale, les méningococcies sévissent périodiquement sous forme d'épidémies dues à des clones homogènes au sein des sérogroupes A. Mais depuis 2001, les souches du séro groupe W-135 sont apparues comme nouveau clone épidémique dans certains pays de la ceinture comme le Burkina Faso et le Niger [19]. En 2006, les souches du séro groupe X étaient responsables d'une autre poussée épidémique au Niger [20].

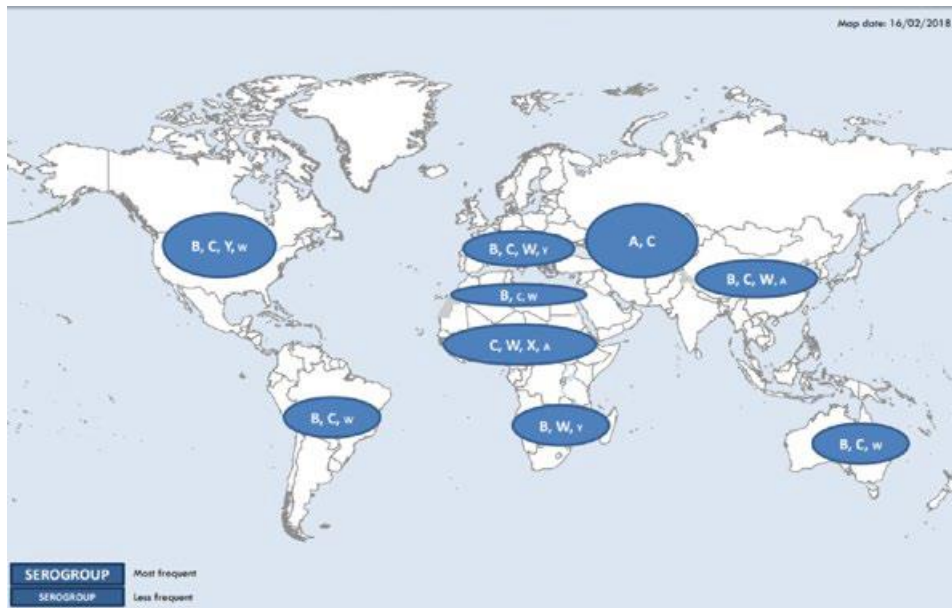


Figure 2: Répartition mondiale des sérogroupes de la méningococcie invasive, 2018 [21]

1.1. En France [22]

En France, l'incidence des IIM reste modérée entre 0,8 et 1,8 cas pour 100 000 habitants depuis 20 ans. En 2018, cette incidence était de 0,74 cas pour 100 000 habitants avec 442 cas notifiés. L'âge médian était de 21 ans et le sexe ratio H/F de 1,1. Le taux d'incidence a diminué en 2018 en comparaison avec les années précédentes (-19% entre 2017 et 2018).

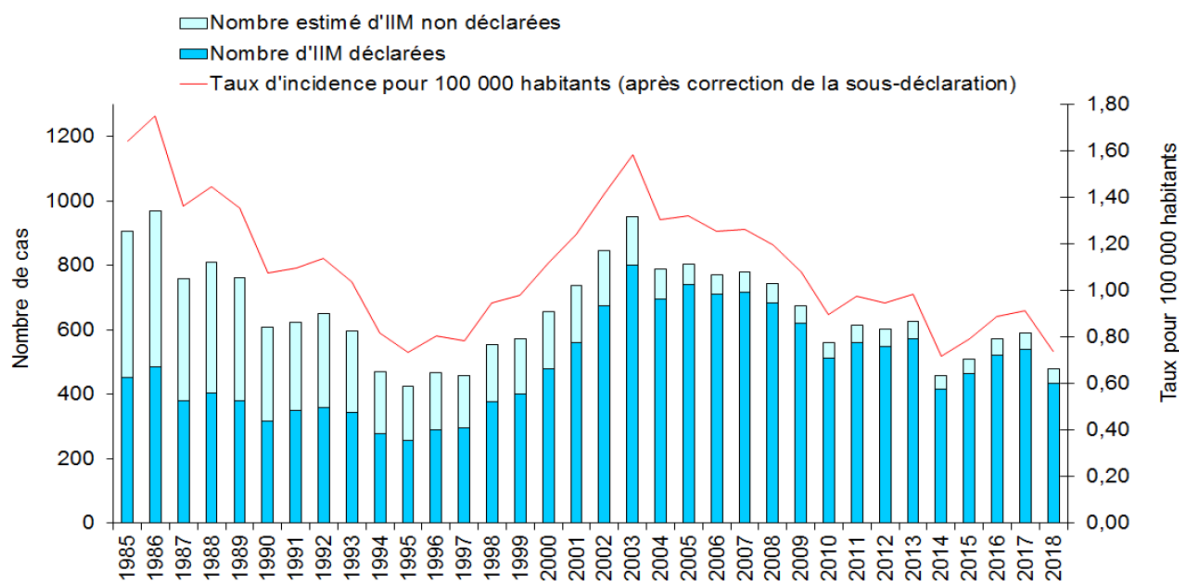


Figure 3: Nombre annuel de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France 1985-2018 [22].

Le taux d'incidence par tranche d'âge en 2018 montre qu'en France, les IIM touchent particulièrement les nourrissons de moins de 1 an avec 8,3 cas pour 100 000 habitants, puis diminue jusqu'à l'âge de 10 ans. Ce taux augmente de façon modérée pendant l'adolescence avec un maximum à 20 ans avec 1,1 cas pour 100 000 habitants.

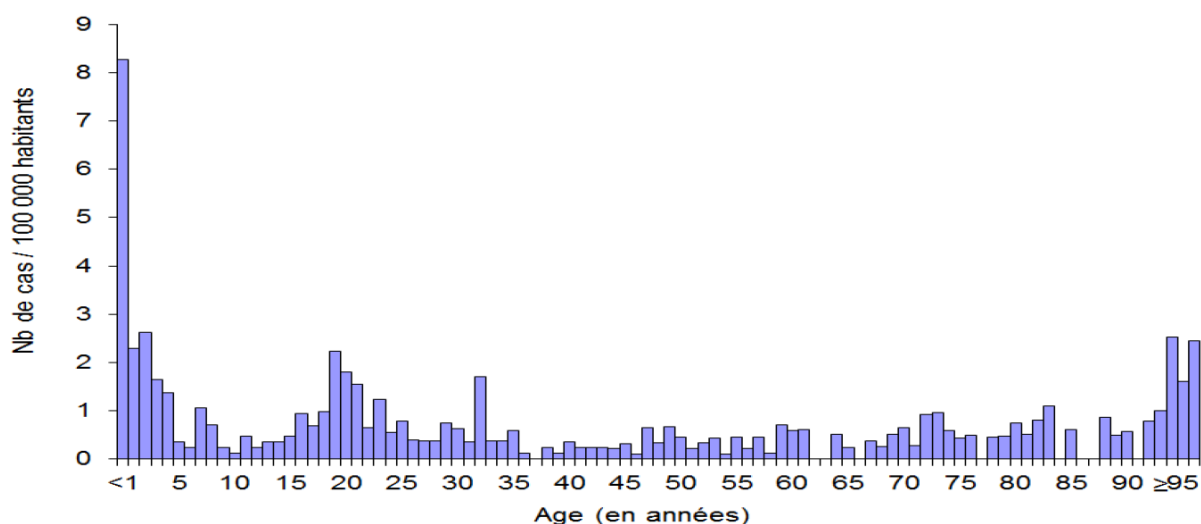


Figure 4 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge en France, 2018 [22].

Concernant la répartition des sérogroupes parmi les IIM, le séro groupe B reste largement prédominant avec 50,5% des cas en 2018, 21,6% pour le séro groupe C, 14,4% pour le séro groupe W et 13,3% pour le séro groupe Y. La tendance à l'augmentation des IIM Y et W relevée au cours des années précédentes n'est plus observée en 2018. La part du séro groupe B relativement aux autres sérogroupes a quant à elle augmenté : elle était de 50% en 2018 (contre 42% en 2017).

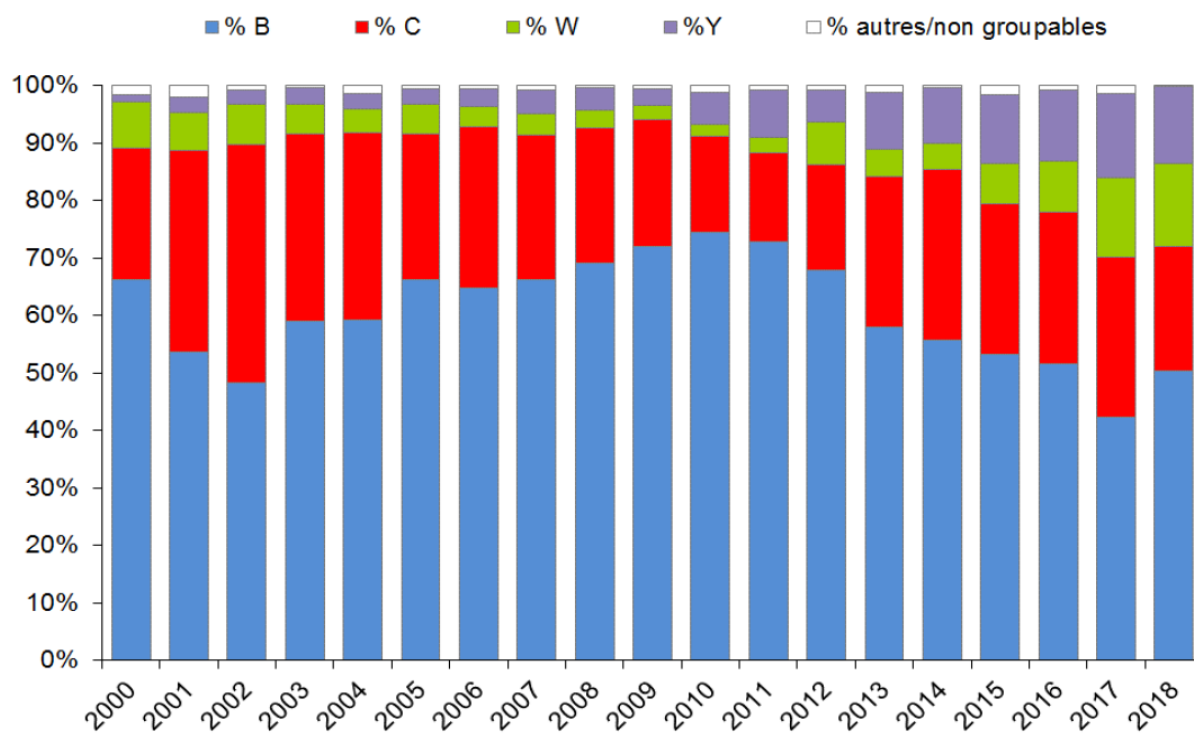


Figure 5 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque en fonction des sérogroupes, France 2000-2018 [22].

La distribution des sérogroupes variait selon la classe d'âge (Figure 6). Chez les nourrissons et jeunes enfants, plus de 70% des cas étaient dus au séro groupe B, alors que cette proportion était plus faible chez les sujets plus âgés avec un taux de 28% chez les plus 60 ans contre un taux de 46% chez les 25-59 ans et un taux de 43% chez les 15-24 ans. Le séro groupe C était peu fréquent chez les nourrissons (7% des cas), mais représentait environ 20-25% des cas chez les enfants et adolescents, et 30% des cas chez les personnes entre 15 et 59 ans. Enfin, les sérogroupes W et Y étaient plus fréquents chez les personnes âgées de 60 ans et plus, représentant respectivement 23% et 35% des cas.

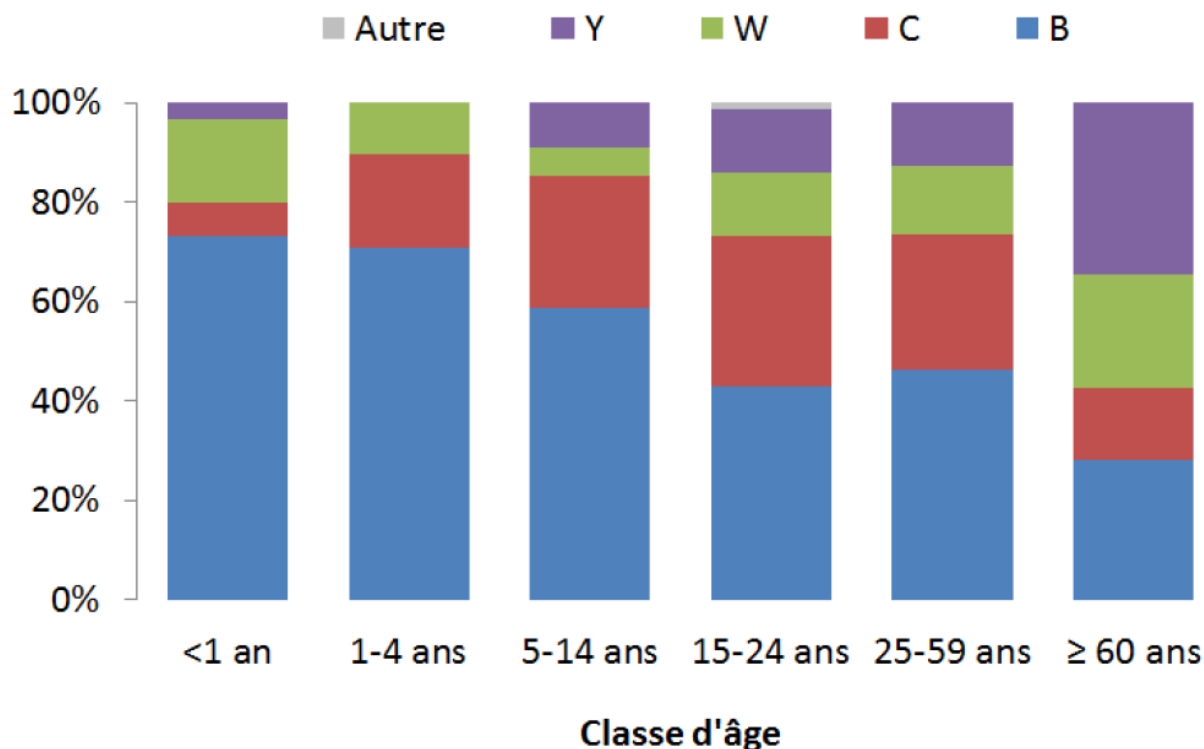


Figure 6 : Proportion des différents sérogroupes par classe d'âge, France 2018 [22].

1.2. En Afrique subsaharienne

C'est à la fin du XIX^{ème} siècle que les premières épidémies de MM africaines sont signalées au Nigeria et au Soudan.

En 1963, le médecin général Lapeyssonnie décrit la ceinture de la méningite [23]. Elle trouve schématiquement ses limites entre les 8^{ème} et 16^{ème} degrés de latitude nord (isohyètes 300 mm à 1 100). Elle intéresse donc l'Afrique soudano-sahélienne et s'étend de l'Atlantique à la corne de l'Afrique. Plus tard, cette ceinture a été élargie vers d'autres territoires non affectés traditionnellement, comme le Kenya et l'Ouganda. Les limites de la ceinture deviennent donc floues et peuvent varier en fonction des auteurs. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la ceinture africaine de la méningite est une vaste zone qui s'étend du Sénégal à l'ouest à l'Éthiopie à l'est, et recouvre la totalité ou une partie des 26 pays exposés au risque de flambées intermittentes dévastatrices de méningites [21].

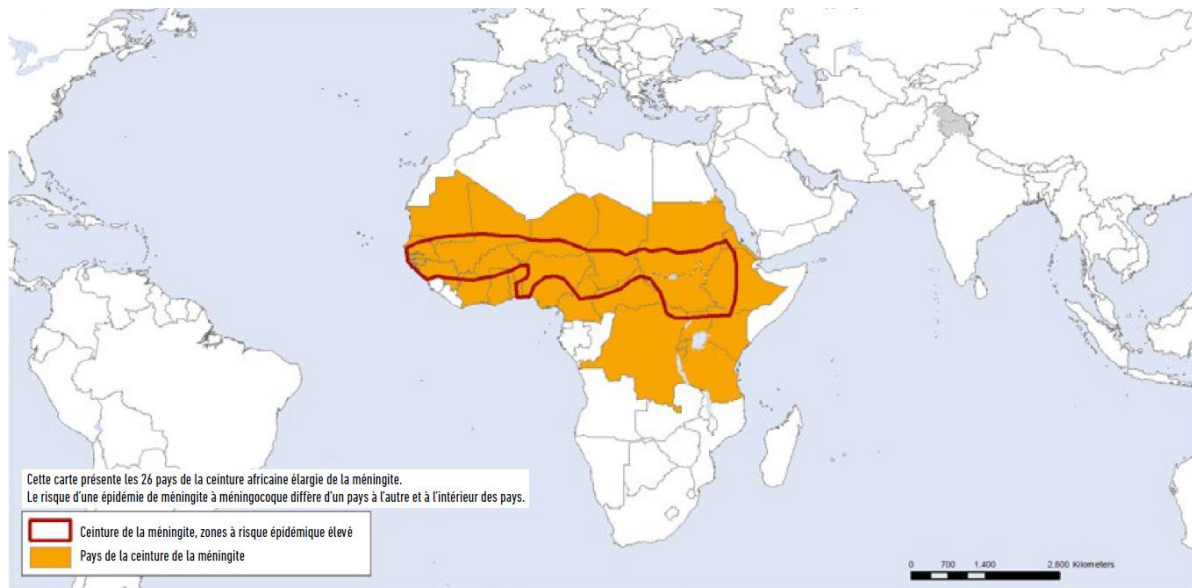


Figure 7 : Ceinture africaine de la méningite avec les zones à fort risque épidémique [21].

Bien que des épidémies puissent éclater n'importe où, il faut inclure dans la ceinture les pays caractérisés par la survenue de flambées épidémiques périodiques (en moyenne tous les 8-12 ans), imposant la mise en place d'une surveillance et de moyens de lutte appropriés. À l'heure actuelle, ces périodes inter-épidémiques sont de plus en plus courtes (3 à 5 ans).

Ces épidémies sont caractérisées par des taux d'incidence annuels qui dépassent alors 100 cas pour 100 000 habitants. Elles n'intéressent pas simultanément la totalité de la ceinture, ni même la totalité d'un pays. À l'échelon d'un pays, ces épidémies durent en moyenne 2 ou 3 ans. Elles surviennent pendant la saison sèche, entre les mois de décembre et de mai, se développant rapidement avec un pic d'incidence atteint en quelques semaines. Elles touchent essentiellement les enfants, les adolescents ainsi que les jeunes adultes et se propagent le long des grands axes routiers. Les taux d'attaque sont de 100 à 800 pour 100 000 à l'échelle nationale [24]. Elles se terminent spontanément dès l'arrivée de la saison des pluies. Entre deux épidémies, le niveau d'endémie résiduelle est variable d'un pays à l'autre, volontiers élevé - dépassant 15 à 25 cas pour 100 000 habitants - et il suit le même rythme saisonnier.

C'est en 1996 que le continent africain a subi la plus importante épidémie de son histoire avec près de 190 000 cas déclarés à l'OMS [24]. Ces épidémies résultent de l'association de facteurs bactériens, de l'hôte et de l'environnement, mais surtout de l'absence d'immunité collective vis-à-vis d'une nouvelle souche particulièrement virulente. Ces épidémies sont dues à l'introduction et l'expansion d'un clone particulier de méningocoque. La virulence du clone épidémique est ici déterminante pour la transmissibilité et la gravité de l'infection parmi des populations immunologiquement naïves.

En Afrique sub-saharienne, le profil épidémiologique de la méningococcie est dominé par le sérotype A qui a été à l'origine de 80 à 85% des épidémies de MM [21]. D'importantes épidémies ont également été causées par des méningocoques des sérotypes C et W.

En 2017, au cours de la saison épidémique, 23 pays sur les 26 que compte la ceinture de la méningite ont signalé un total de 29 827 cas d'IIM pour une mortalité s'élevant à 2276 cas. Cela représente un nombre accru de cas par rapport à 2016 avec 18 178 cas notifiés [25].

En 2016, Le sérotype W a provoqué des flambées de grande ampleur au Ghana et au Togo, et un nombre important de cas dans plusieurs pays de la ceinture africaine de la méningite. Le Ghana a notifié 2406 cas avec une mortalité s'élevant à 222 cas. Le Togo a notifié 1834 cas, dont 118 mortels [26]. Il a été confirmé que la flambée était imputable à N.m. W, de séquence type 11 et de complexe clonal 11, le même clone qui avait été à l'origine de l'épidémie de méningite à N.m. W au Burkina Faso en 2002 et qui prédomine en Afrique depuis lors [19].

La saison épidémique de 2017 a été marquée par des flambées épidémiques de grande ampleur dues au sérotype C, avec près de 18 000 cas au Niger et au Nigeria. Le Nigeria a notifié un total de 14 542 cas, dont 1166 décès (taux de létalité de 8%). Au Niger, 3370 cas ont été notifiés, dont 218 mortels (taux de létalité de 6%) [25]. Comme en 2015 et 2016, ces flambées dans ces deux régions étaient imputables à la souche ST10217 de N.m. C.

Toujours en 2017, au Liberia, un pays considéré comme étant situé en dehors de la ceinture africaine de la méningite, une flambée d'infection invasive à méningocoque (31 cas, dont 13 mortels) a été signalée dans certaines régions du pays en avril-mai 2017. Les

caractéristiques de cette flambée, avec un taux de létalité très élevé (42%), la forme non-méningée de l'infection (état septique) et une très courte période d'incubation, étaient inhabituelles pour la région [25].

Cette flambée souligne l'importance du renforcement de la surveillance des cas de méningococcie invasive dans les pays africains en incluant des présentations méningococciques non céphalo-rachidiennes dans les définitions des cas de surveillance. En outre, l'analyse métagénomique a déterminé que la souche responsable de la flambée était très similaire à la souche ST10217.

1.3. Au Maroc

Au Maroc, les méningites, notamment à méningocoque, constituent un sérieux problème de santé publique. Elles sévissent à l'état endémo-sporadique avec émergence de temps à autre de micro foyers épidémiques. Le profil épidémiologique est dominé par la méningite méningococcique dont le séro groupe B représente, selon les années, 63% des méningocoques [27]. Le *N. meningitidis* B est le séro groupe dominant, mais les autres sérogroupe à savoir A, C et W sont aussi présents. Le séro groupe W a fait son apparition au Maroc en 2000. À partir cette date, la prévalence de ce séro groupe parmi les sérogroupe confirmés de méningocoque varie entre 2 et 30% en fonction des années [28].

Le Maroc a connu deux grandes épidémies à méningocoque. La première de 1967 à 1968 la seconde de 1988 à 1989 [28]. Après cette dernière épidémie, le nombre de cas signalés de méningites à méningocoque a diminué et est resté relativement stable jusqu'en 2004, une année charnière pendant où cette tendance s'est intensifiée, avec une augmentation brusque.

En 2016, le nombre total des cas de méningites toutes formes confondues (MTFC) est de 988, soit une incidence cumulée de 2,9 pour 100 000 habitants contre 4,10 en 2015. 652 parmi l'ensemble des cas de méningites ont été considérés comme méningococciques. Le taux de létalité des méningites considérées méningococciques a connu une légère diminution puisqu'il est passé de 12,7% en 2015 à 12,3 en 2016 [27].

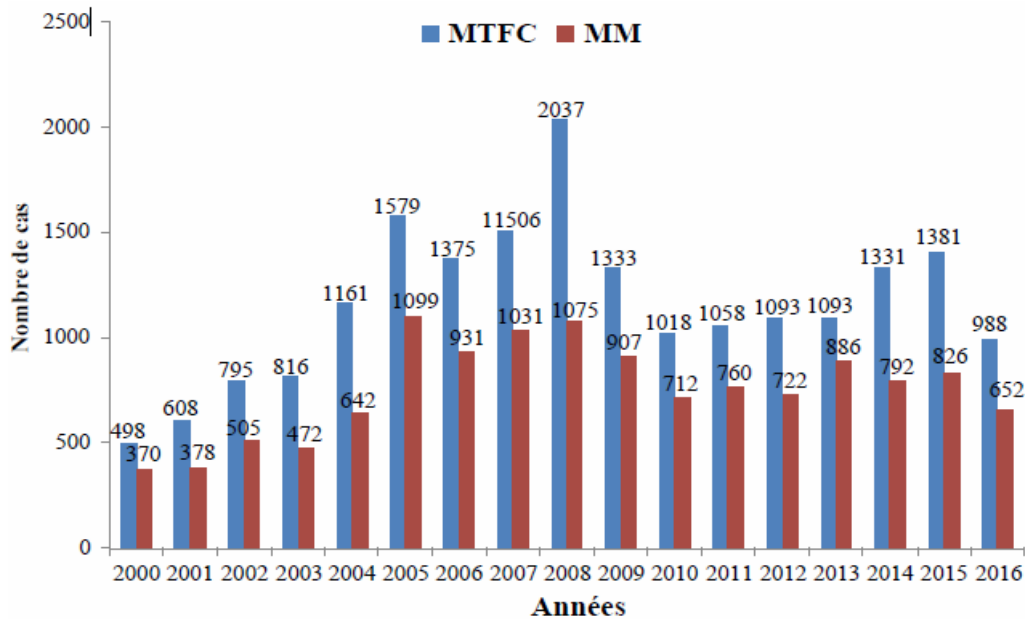


Figure 8: Évolution annuelle du nombre de cas de la méningite considérée à méningocoque au Maroc entre 2000 et 2016 [27].

2. Portage et transmission

L'homme représente l'unique réservoir du méningocoque, un germe fragile qui ne peut survivre dans le milieu extérieur. Le méningocoque n'est retrouvé ni chez l'animal ni dans le milieu naturel. Ce germe strictement humain se loge dans la paroi postérieure du nasopharynx. En général l'acquisition du méningocoque est asymptomatique, mais dans certains cas cela peut être accompagné d'une pharyngite. Dans la majeure partie des cas, le portage est immunisant car le sujet fabrique des anticorps bactéricides et devient un porteur sain. Dans les autres cas, le germe diffuse principalement par voie hématogène entraînant une méningococcémie ou une méningite [24].

Les études phénotypiques et génotypiques ont démontré que les souches isolées de sujets malades sont phénotypiquement et génotypiquement différents de celles isolées des porteurs asymptomatiques. Le taux de porteurs asymptomatiques est très variable d'une population et d'une période de l'année à l'autre. Ce portage est maximal à la fin de l'adolescence où il peut atteindre 20% à 25% des sujets [29]. La durée moyenne du portage est également variable, allant de quelques jours à plusieurs semaines voire des mois [30].

La transmission est uniquement interhumaine et essentiellement aérogène, par la projection de sécrétions rhino-pharyngées (gouttelettes de Flügge). Le risque de transmission est favorisé par la fréquence et la durée de l'exposition. Celle-ci nécessite une exposition face à face à moins d'un mètre. Hors contact intime, la probabilité de transmission augmente avec la durée du contact. Bien qu'elle soit rare, la transmission sexuelle est possible [31].

Il n'y a pas d'immunité naturelle, mais il existe vis-à-vis du méningocoque une immunité acquise avec la présence d'anticorps bactériens à la suite de la maladie et lors la vaccination. L'immunité acquise après une méningococcie est spécifique du sérotype. Il y existe aussi une immunité passive grâce aux anticorps transmis par la mère lors des premiers mois de la vie.

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

3. Facteurs favorisant les infections invasives à méningocoques

La méningococcie résulte de la rencontre entre une bactérie et un hôte dont la susceptibilité à l'infection est très variable et influencée par plusieurs facteurs. Les facteurs de risque des IIM comprennent les conditions climatiques, la susceptibilité immunologique, les infections aiguës des voies respiratoires, le tabagisme actif et passif, le surpeuplement des ménages et le statut socio-économique modeste [32, 33]. La conjonction de ces facteurs contribue à l'éclosion des grandes épidémies.

Les conditions climatiques et les différentes saisons ne semblent pas avoir une influence directe sur le taux de portage asymptomatique du méningocoque. Toutefois, en Afrique subsaharienne, c'est durant la saison sèche, aride et poussiéreuse que surviennent la majorité des cas notifiés. Ceux-ci ont tendance à disparaître quand vient la saison humide. Dans les zones tempérées, c'est en hiver et au printemps qu'un nombre élevé d'IIM est signalé. On suspecte donc que l'irritation des muqueuses naso-pharyngées durant certaines périodes de l'année favorise certainement l'évolution du portage vers l'infection, l'altération de la muqueuse et l'inhibition de l'immunité de surface facilitant la dissémination du germe par voie hématogène [34].

Les infections des voies aériennes supérieures facilitent également le passage du méningocoque de l'état de portage vers la dissémination. Le lien entre les infections respiratoires aiguës et les maladies méningococciques a été prouvé aussi bien au niveau des zones à climats tempérés que tropicaux. Lors d'une épidémie de méningites à méningocoque du sérotype A étudiée au Tchad, comparé au groupe témoin, les sujets atteints de méningite avaient 23 fois plus de chances d'être porteurs dans leurs voies nasopharyngées d'agents pathogènes respiratoires dont le virus parainfluenza, le virus respiratoire syncytial, l'adénovirus et le rhinovirus [35]. Les infections respiratoires à mycoplasmes sont aussi décrites comme facteur favorisant.

Les nuits froides et les vents chargés de poussière ainsi que les infections des voies respiratoires supérieures se conjuguent pour endommager la muqueuse nasopharyngée et augmentent ainsi le risque d'IIM. Parallèlement, la transmission des méningocoques peut être favorisée par des logements surpeuplés et par de grands rassemblements de population qui surviennent pendant les pèlerinages et les marchés traditionnels. Les rassemblements de masse du Hajj et de la Omra ont déjà été associés à des épidémies de méningococcie [36].

Les facteurs génétiques de l'immunité jouent un rôle primordial dans les IIM. Ils influencent non seulement la susceptibilité du sujet à développer une infection invasive, mais également la présentation clinique ainsi que la sévérité de la pathologie. Les facteurs de risque principaux sont les déficits en properdine et en protéines du complément. Les déficits congénitaux ou acquis en facteur du complément, et particulièrement les déficits en fraction terminale du complément (C5-C9), sont connus pour être associés à un risque accru (jusqu'à 6000 fois) d'IIM [37, 38]. Des études récentes ont montré que la mutation du facteur 5 du complément (C5) p.A252T est impliquée dans environ 7% des cas de méningococcie en Afrique du Sud [39]. Le déficit en C3 est également associé à une augmentation du taux d'IIM, probablement par son rôle clé d'activation de la voie terminale [40]. Les déficits en C3 peuvent également être secondaires à un déficit en protéine facteur H, protéine régulatrice négative de la voie alterne du complément. Deux études britanniques ont démontré que certains polymorphismes du gène codant pour le facteur H sont significativement associés à la survenue d'infections à méningocoque [41, 42]. La properdine est un facteur stabilisant de la C3 convertase qui intervient lors de l'activation de la voie alterne du complément. Le déficit en properdine se transmet sur un mode récessif lié à l'X, expliquant la survenue de cas familiaux d'IIM [43, 44]. Cette anomalie augmente par 250 le risque de survenue d'une IIM et, contrairement aux déficits terminaux, est clairement associée à une surmortalité [45].



PHYSIOPATHOLOGIE



III. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Étapes initiales : « phase d'invasion »

Lorsqu'on est exposé à une souche pathogène, le développement d'une IIM suppose que soient réunies trois conditions, à savoir : la colonisation du nasopharynx, la translocation du germe, puis sa survie et sa prolifération dans le courant sanguin [46].

1.1. Colonisation du nasopharynx

Le méningocoque adhère aux cellules de l'épithélium du nasopharynx grâce aux adhésines de ses pili qui se lient à des récepteurs cellulaires exprimant le CD 46. En général, l'infection s'arrête à ce stade et le sujet devient un porteur asymptomatique. Ce portage implique donc la formation d'anticorps protecteurs en une semaine, que la souche en question soit pathogène ou pas. C'est pour cette raison que les méningococcies invasives surviennent dans la grande majorité des cas quelques jours après la contamination, avant l'apparition de l'immunité spécifique. Toutefois, dans certains cas, un intervalle plus long entre la contamination et le début de la maladie (7 semaines) a été observé [29].

1.2. Translocation bactérienne

Après la phase initiale d'adhésion, la liaison des OMP de classe 5 (Opa et Opc) aux récepteurs cellulaires spécifiques de la famille de l'antigène carcinoembryonnaire permet de renforcer le contact entre la bactérie et les cellules épithéliales [47, 48]. La traversée de l'épithélium s'effectue ensuite probablement par transcytose. Celle-ci suppose une certaine plasticité du germe, car la forme pathogène encapsulée, capable de proliférer dans le sang, traverse moins facilement l'épithélium que les formes non encapsulées, rapidement détruites dans le courant sanguin. Une grande variabilité d'expression des composants de la capsule et du LPS est donc nécessaire. La transcytose semble être facilitée par l'inflammation de la muqueuse rhinopharyngée, que celle-ci soit d'origine toxique (tabagisme notamment, passif chez le jeune enfant), climatique (sécheresse, expliquant en partie le caractère saisonnier des épidémies en Afrique subsaharienne) ou encore infectieuse (une co-infection par *Mycoplasma pneumoniae* ou *Influenzae A* par exemple) [49]. Le germe se retrouve ensuite sous l'épithélium, puis dans la sous-muqueuse au contact des cellules du système immunitaire et des vaisseaux [50].

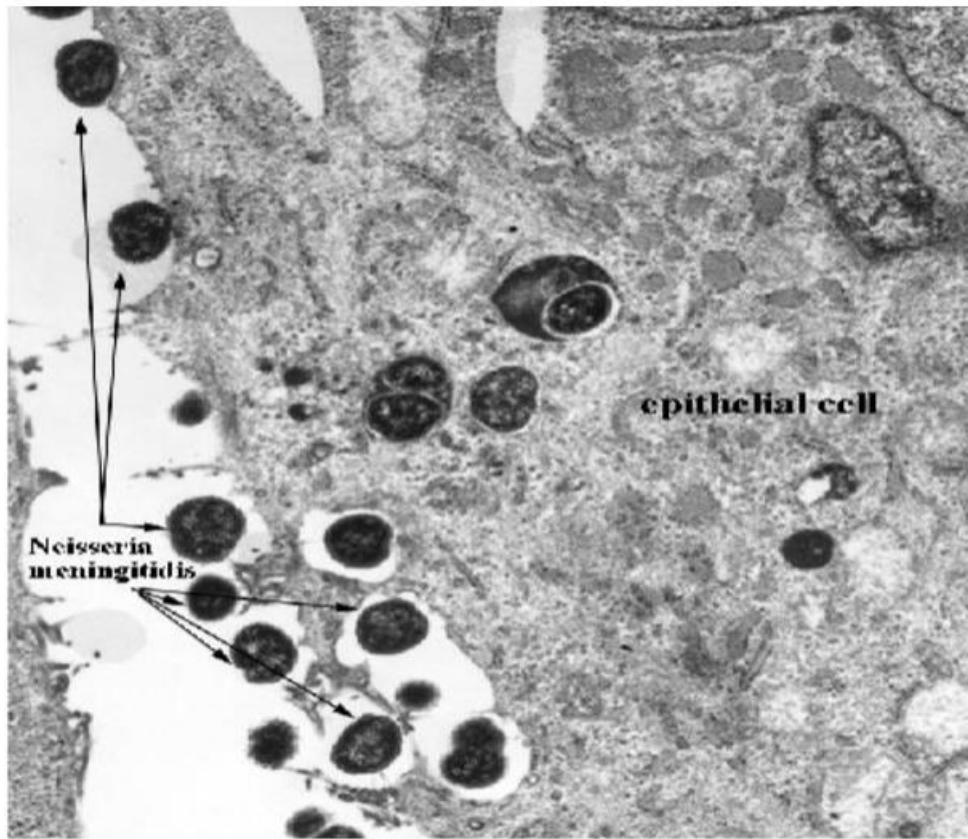


Figure 9 : Visualisation par microscopie électronique de l'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales [51].

1.3. Prolifération bactérienne dans le courant sanguin

La survie et la prolifération du méningocoque dans la circulation sanguine, nécessaire à l'expression de son pouvoir pathogène, impliquent un déséquilibre entre les facteurs d'agression bactériens et les facteurs de défense de l'hôte. La capsule polysaccharidique est le principal facteur bactérien de virulence. Elle protège le germe contre la bactériolyse médiée par le complément et empêche la phagocytose de celui-ci par les macrophages spléniques, les polynucléaires neutrophiles (PN) et les cellules de Küppfer. En effet, grâce à sa structure en homopolymère d'acide sialique, la capsule freine la formation du complexe C3-convertase (C3b-Bb) en augmentant l'affinité du facteur H inhibiteur du C3b et à la production de C5b, ce qui empêche la constitution du complexe de perforation C5b-C9. Le rôle du récepteur pour

la transferrine humaine, qui permet aux bactéries de se procurer le fer nécessaire à leur croissance, a également été souligné. Une défaillance innée ou acquise du système immunitaire pourrait également favoriser la survenue et la persistance de la bactériémie. En l'absence d'une immunité spécifique acquise soit par le portage soit par la vaccination, la première ligne de défense est assurée par le système du complément. Son activation précoce fait intervenir la lectine liant le mannose (mannose-binding lectin [MBL]) et la voie alterne. Différents déficits héréditaires concernant la voie alterne ou le complément terminal prédisposent en effet à la survenue d'une méningococcie invasive – cependant ils n'expliqueraient, du fait de leur rareté, que 1% des cas. En revanche, un déficit en MBL, d'origine génétique, pourrait jouer un rôle plus important. En effet, une association entre un tel déficit et une susceptibilité accrue aux infections à méningocoques de sérogroupes B et C a été démontrée [52]. Ce déficit expose principalement les sujets les plus jeunes à l'infection avant que l'immunité spécifique ne soit développée. Il pourrait expliquer près d'un tiers des IIM et mérite d'être spécifiquement recherché en cas de contexte familial évocateur.

Le polymorphisme génétique du récepteur Fc gamma [Fc gamma-RIIA (CD32)], associé à un défaut de liaison de l'immunoglobuline IgG2, pourrait être également impliqué en altérant les capacités d'opsonisation.

Enfin, par un mécanisme de mimétisme antigénique certaines entérobactéries telles que *Bacillus pumilus* et *Escherichia coli* K1 pourraient induire la formation d'immunoglobuline A (IgA) qui s'opposerait à l'effet bactéricide du complément, initié par les immunoglobulines G et M (IgG et IgM) spécifiques, en bloquant certains épitopes. Le rôle de l'immunité cellulaire est quant à lui moins bien établi. Il n'y a pas de relation prouvée entre le génotype human leukocyte antigen (HLA) et la survenue d'une méningococcie invasive. De même, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne semble pas être un facteur de risque notable. Cependant, les affections auto-immunes ainsi que les thérapeutiques immunosuppressives constituent des facteurs de risque bien établis, de même que le déficit en facteurs du complexe de perforation qui augmente le risque de récurrences d'infections méningococciques et de localisations extra-méningées.

En somme, la prolifération et la survie du méningocoque dans le circuit sanguin sont principalement liées aux facteurs de virulence de la bactérie et sont favorisées dans certains cas par un déficit inné ou acquis du système immunitaire [46].

2. Physiopathologie de la méningite à méningocoque

La survenue d'une méningite à méningocoque suppose que l'agent pathogène soit capable d'envahir l'espace sous-arachnoïdien et d'y induire une réaction inflammatoire. Une caractéristique essentielle du méningocoque est sa capacité à franchir la BHM après une phase de bactériémie intense et prolongée. Plusieurs études réalisées chez l'animal ainsi que les résultats comparés de nombreux prélèvements chez des patients ont démontré que la bactériémie est préexistante à toutes les formes d'IMM [53, 54]. Par conséquent, il n'y a pas de transfert direct de méningocoques entre la muqueuse des voies nasopharyngée et l'espace méningé.

Une fois dans le circuit sanguin, le méningocoque peut emprunter les deux voies de passage possibles que sont l'épithélium des plexus choroïdes et l'endothélium des capillaires méningés.

Situés au niveau des ventricules, les plexus choroïdes représentent un élément important de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ils sont constitués d'un épithélium, sécrétant à pôle baso-latéral vasculaire, qui repose sur une membrane basale et suivi d'un endothélium fenêtré. À ce niveau, l'épithélium choroïdal est la structure responsable de la BHE.

L'endothélium des capillaires méningés est sensiblement différent de celui qui tapisse les autres vaisseaux de l'organisme. Il est caractérisé par l'existence de jonctions serrées entre les cellules endothéliales. La résistivité importante de cette monocouche de cellules endothéliales est un des meilleurs témoins de l'existence de ces jonctions et de leur efficacité à prévenir le passage paracellulaire de toute substance. Ces cellules endothéliales sont, de surcroît, pauvres en vésicules de pinocytose - caractéristique qui témoigne de la faible activité de transcytose de ces cellules.

Des données issues de divers patients ont indiqué que le germe était localisé à l'intérieur et à la surface des cellules endothéliales des capillaires cérébraux ainsi que celles des capillaires des plexus choroïdes [9]. Ces données permettent d'expliquer l'envahissement cérébral par un mécanisme de transcytose. En pratique, cela suggère que le méningocoque a la capacité d'adhérer et de traverser grâce à la transcytose une monocouche cellulaire formant des jonctions serrées [9].

Les mécanismes impliqués ne sont pas connus avec précision, cependant les facteurs d'adhésion aux cellules endothéliales constituent des éléments essentiels dans ce processus. Une molécule (Pil C1) localisée sur les pili joue un rôle important dans l'interaction avec les cellules endothéliales. Cette interaction permet la transmission de signaux aux cellules endothéliales à l'origine des modifications du cytosquelette, aboutissant à la formation de structures de type microvillosité au pôle apical de celles-ci. Ces différentes structures sont responsables de l'internalisation du méningocoque dans le cytoplasme cellulaire et sa transcytose pour envahir les cellules méningées. Au niveau moléculaire, les signaux qui font suite à l'interaction bactérie-cellule et responsables de la formation de ces microvillosités et de l'internalisation de la bactérie sont de deux ordres [9]. On a d'une part le recrutement de la cytovilline (encore appelée ezrine) et l'activation des petites protéines G de la famille Rho qui aboutit à la formation des microvillosités, et d'autre part le recrutement d'une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs à l'EGF (Erb2), dont l'activation par phosphorylation est responsable de l'activation de la cortactine. Cette dernière étape est nécessaire à l'internalisation de la bactérie.

Le méningocoque a donc développé des mécanismes complexes pour franchir la BHE. Le rôle majeur de ces mécanismes est de permettre les interactions entre les bactéries et les cellules au niveau de la porte d'entrée, c'est-à-dire le rhinopharynx. Ce n'est que lorsque le méningocoque se trouve de façon accidentelle dans la circulation sanguine que ces mêmes attributs lui permettent de franchir la BHE.

Une fois à l'intérieur du LCR, le *N. meningitidis* peut se développer sans rencontrer de véritables obstacles en raison de la quantité très faible, en situation normale, des cellules phagocytaires et des autres facteurs de défense - immunoglobulines et facteurs du

complément. Cette absence de pouvoir bactéricide local permet la prolifération rapide du méningocoque avec pour conséquence le relargage d'endotoxine et la production in situ, indépendante de toute production systémique, de cytokines (CTK) pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'endotoxine elle-même et l'effet synergique du tumor necrosis factor alpha (TNF- α) et de l'interleukine 1 (IL1) sont à l'origine du recrutement local des polynucléaires. Celui-ci est favorisé par la surexpression de ligands sur les cellules endothéliales (intégrin cellular adhesion molecule [ICAM] 1 et 2) et de molécules d'adhésion (intégrines) sur les polynucléaires, sous l'effet de l'IL8 qui est produite par les cellules endothéliales stimulées par l'IL1. En dehors de la margination et de la diapédèse leucocytaire, la production de CTK conduit également à une diminution de l'étanchéité de la BHE par relâchement des jonctions serrées des capillaires cérébraux.

Les manifestations cliniques traduisent l'effet local des neutrophiles et l'altération de la BHE. Ainsi, l'œdème cérébral est à la fois vasogénique par augmentation de la perméabilité de la BHE, et interstitiel par diminution de la résorption du LCR par les villosités arachnoïdiennes. L'hypertension intracrânienne (HTIC) qui en découle, la vascularite induite par l'inflammation méningée, ainsi que les thromboses vasculaires sont à l'origine de profondes perturbations du débit sanguin cérébral. Les phénomènes inflammatoires vasculaires peuvent être accompagnés de thromboses vasculaires. Les thromboses vasculaires associées à l'HTIC concourent à la création des lésions cérébrales. Les cas mortels de MM sont principalement liés à l'HTIC provoquant l'engagement cérébral.

3. Physiopathologie de la méningococcémie fulminante

La méningococcémie fulminante (FM) se caractérise par la survenue brutale et simultanée d'un état de choc et d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces deux événements partagent les mêmes facteurs déclencheurs et s'aggravent de façon mutuelle, tout en réalisant un tableau d'une gravité extrême. Si l'endotoxine bactérienne constitue l'élément déclencheur, l'expression clinique et l'évolution de la maladie sont quant à elles l'expression de la réponse inflammatoire de l'hôte à cette agression. L'agression endotoxinique et la réponse à cette agression endotoxinique sont donc les deux étapes provoquant les signes cliniques.

3.1. Agression endotoxinique

L'endotoxine est constituée par des molécules de LOS détachées de la membrane externe de la bactérie. L'essentiel de son activité biologique est porté par le lipide A. Le LOS est reconnu par les cellules de l'inflammation grâce à des récepteurs membranaires (récepteurs de type Toll) qui constituent une famille de neuf membres capables de détecter et de différencier les différents produits bactériens [55]. L'endotoxine provoque l'activation immédiate et en cascade de plusieurs systèmes plasmatiques (la coagulation, le complément, le système kinine-kallikréine), ainsi que la libération instantanée d'élastase et de protéines lysosomiales par les PN.

Facilité par sa liaison aux différentes protéines plasmatiques dont la LPS-binding protein, le lipide A du LOS est reconnu via le récepteur CD14 par les macrophages, les monocytes et les PN, aboutissant, après un certain délai, à la production de différents médiateurs comme le facteur tissulaire (FT), l'activateur du plasminogène (TPA) ou de nombreuses CTK pro- et anti-inflammatoires. Après la liaison du LOS au récepteur CD14 soluble et en fonction de la structure et la sialylation du LOS, les cellules endothéliales sont également activées, influençant l'expression cellulaire des molécules d'adhésion ainsi que l'activité de la rBPI21, une molécule antibactérienne dotée de propriétés anti-endotoxiniques [56]. De plus, d'autres composants bactériens seraient également capables d'induire une sécrétion de CTK, par une voie différente de celle utilisée par le LOS, ce qui pourrait avoir des implications thérapeutiques.

Il faut noter qu'au cours de la MF, le taux d'endotoxémie, plusieurs fois supérieur à ceux observés au cours d'autres sepsis graves à germes à Gram négatif, est très bien corrélé à la sévérité de l'état de choc [46]. La forte concentration plasmatique du LOS contraste avec son très faible taux (quasiment nul) dans le LCR - la situation inverse est observée en cas de méningite sans état de choc, ce qui reflète bien la compartimentalisation de la prolifération bactérienne et de la réponse inflammatoire.

3.2. Réponse à l'agression endotoxinique

La présence de l'endotoxine dans le sang induit plusieurs réactions capables de s'activer entre elles, déclenchant une cascade immuno-inflammatoire :

❖ De très nombreuses CTK sont sécrétées.

Certaines ont une activité pro-inflammatoire comme le TNF- α , l'IL1-b, l'IL6 et l'IL8. Plusieurs CTK à effet anti-inflammatoire sont également sécrétées. Elles comprennent d'une part des récepteurs aux CTK tronqués et détachés des surfaces cellulaires (comme le sTNFR p55 et le sTNFR p75, capables d'inactiver partiellement le TNF- α), et d'autre part des CTK réprimant les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire comme l'IL1Ra, l'IL10 et le facteur inhibiteur des leucémies.

Tout comme pour l'endotoxine, le taux élevé des CTK dans le sang contraste avec leur faible concentration dans le LCR, l'inverse étant observé en cas de méningite sans état de choc. Le rôle propre de ces différentes CTK dans l'expression clinique et la sévérité de la MF reste difficile à établir, notamment à cause des multiples et complexes interactions entre leurs effets respectifs. Cependant, la gravité de la maladie semble surtout en rapport avec l'importance de la réponse anti-inflammatoire. Un taux élevé d'IL10 est en effet associé à une évolution défavorable des infections à méningocoque [57]. De plus, la production de CTK et le profil pro- ou anti-inflammatoire de la réponse pourraient être génétiquement déterminés, comme tend à le montrer une étude réalisée chez les parents au premier degré de patients atteints de méningococcie invasive [57].

❖ Activation du système du complément.

Dès le début de la MF, le système du complément est massivement activé, essentiellement par l'intermédiaire de la voie alterne. De plus, la déplétion et l'inhibition des protéines régulatrices (C1-INH, C4Bp) amplifient l'activation par la voie classique. Le degré d'activation est étroitement lié au niveau plasmatique de LOS et à la gravité de l'état de choc. L'augmentation des anaphylotoxines (C3a, C5a) participe à la vasodilatation et à la fuite capillaire, tandis que l'activation du complexe d'attaque membranaire pourrait favoriser le relargage de LOS à partir de la paroi bactérienne (et donc en accroître la toxicité) et stimuler la production de CTK pro-inflammatoires [58].

❖ Activation du système de la coagulation.

À l'origine de la formation de microthrombi disséminés et d'hémorragies par coagulopathie de consommation, l'activation du système de la coagulation est l'une des grandes caractéristiques de la MF. La présence de microparticules procoagulantes (exprimant le CD14 et le FT) provenant des plaquettes et des PN contribue au déclenchement de la CIVD [59]. L'événement déclenchant serait l'activation de la thromboplastine tissulaire sur les monocytes et sur les cellules endothéliales [58]. Par conséquent, l'activation de la voie extrinsèque conduit à la formation de thrombine dont l'inactivation serait de surcroît compromise par la répression de la thrombomoduline.

En parallèle, l'activation réactionnelle de la fibrinolyse par l'activateur du plasminogène (tPA), libéré par les cellules endothéliales, est rapidement compromise par la forte élévation du taux plasmatique de l'inhibiteur du tPA (PAI-1), avec une ampleur qui pourrait être génétiquement modulée. Durant le choc septique, le facteur XII est également activé, avec des conséquences multiples et importantes, à savoir l'activation du système contact, de la fibrinolyse et du complément, la conversion de la prékallicréine en kallicréine et la formation de bradykinine (qui diminue le tonus vasculaire et augmente la perméabilité capillaire), enfin le relargage d'élastase par les PN qui pourrait favoriser la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cependant, si expérimentalement l'inactivation du FXIIa par des anticorps monoclonaux permet de corriger certains événements (comme l'hypotension, l'activation du complément et le relargage d'élastase), elle n'a pas permis d'inhiber la CIVD.

La coagulopathie de consommation est quant à elle caractérisée par un effondrement du taux plasmatique de plusieurs facteurs de coagulation (XII, XIII, X, V, fibrinogène), des plaquettes ainsi que de nombreux inhibiteurs naturels (ATIII, protéines C et S). Une corrélation négative entre le taux de protéine C et la létalité ou l'extension des lésions cutanées a ainsi été démontrée [60]. D'origine multifactorielle, ce déficit acquis en protéine C jouerait un rôle central dans la physiopathologie de la CIVD au cours de la MF, avec d'importantes implications thérapeutiques [61].

3.3. Conséquences cliniques

Les conséquences directes de ces différents événements sont l'état de choc et la CIVD. L'état de choc est dû à l'effondrement du tonus vasculaire et à l'hyperperméabilité capillaire, tandis que l'hypoxie sera quant à elle aggravée par les thromboses intravasculaires et par la défaillance myocardique. Cette défaillance cardiaque est précoce, constante et durable (7 à 10 jours) au cours de la MF [62]. Elle est causée à la fois par des facteurs vasculaires (vascularite, thromboses) et par la mise en circulation d'un facteur cardiopresseur. L'échocardiographie montre très précocement une augmentation du volume télédiastolique et une diminution de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche. Cette incompetence myocardique peut être aggravée par des troubles de conduction et par la péricardite immunoallergique de la phase de convalescence.

Le purpura est la manifestation la plus précoce de la CIVD. La biopsie cutanée montre des hémorragies périvasculaires et surtout des microthromboses intravasculaires associées à des lésions endothéliales, qui témoignent de la vascularite intense déclenchée par l'endotoxine et par les médiateurs de l'inflammation. La peau et les extrémités des membres sont particulièrement touchées avec un risque élevé de nécroses cutanées extensives et d'amputations distales. La circulation rénale est également concernée, tandis que les capillaires cérébraux paraissent épargnés. Des lésions hémorragiques des surrénales sont souvent constatées à l'autopsie, mais l'insuffisance surrénale aiguë n'a qu'exceptionnellement un retentissement clinique.

Finalement, si l'endotoxine et les médiateurs de la réponse inflammatoire sont bien à l'origine des phénomènes conduisant à l'état de choc et à la CIVD, c'est surtout l'amplification réciproque de ces deux événements qui explique la gravité du tableau clinique, faisant de la MF une extrême urgence thérapeutique.



**FORMES CLINIQUES
DES INFESTIONS INVASIVES
A MENINGOCOQUE**



IV. FORMES CLINIQUES DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Le méningocoque est à l'origine d'infections invasives qui présentent des aspects très divers. Elles vont de la simple bactériémie au redoutable purpura fulminans. Entre ces deux extrêmes, différents degrés de gravité peuvent être observés. Schématiquement, on distingue 2 grandes catégories :

- ❖ les méningococcies invasives, définies par l'isolement du méningocoque dans le sang et/ou le LCR, et qui regroupent la MM ainsi que diverses formes de méningococcémie dominées par la MF ;
- ❖ les autres manifestations qui regroupent d'un côté les localisations extraméningées de l'infection, qui peuvent être associées aux méningococcies invasives ou évoluer isolément, et de l'autre côté les manifestations de nature immunologique parfois observées au décours des infections systémiques.

1. Méningococcies invasives

La classification générale des méningococcies invasives proposée en 1983, qui est d'ailleurs toujours d'actualité, repose sur le site d'isolement du *N. meningitidis* [63]. Ainsi, on peut se retrouver en face de trois cas :

- ❖ la méningite exclusive lorsque la bactérie est isolée uniquement dans le LCR, on parle alors de méningite cérébrospinale (MCS) ;
- ❖ la bactériémie exclusive quand le germe est isolé uniquement dans le sang, comprenant la forme la plus redoutable avec la MF ;
- ❖ la méningite associée à la bactériémie lorsque la bactérie est isolée dans le LCR et dans le sang.

Cette classification définit non seulement les critères diagnostiques qui peuvent être utilisés pour l'homogénéisation des recherches cliniques, mais est également conforme à la réalité physiopathologique. Elle a donc une valeur clinique et pronostique.

1.1. Méningite cérébrospinale (MCS)

La MCS représente 50 à 70% des cas des IMM. Elle se manifeste principalement chez l'enfant et l'adulte jeune, mais n'épargne pas les sujets plus âgés. Lors d'une étude effectuée sur 255 cas, 39% des patients avaient plus de 19 ans [64]. De manière général, le sexe-ratio est assez proche de 1. Cependant, celui-ci peut varier en fonction de l'âge avec une prédominance du sexe féminin après l'âge de 50 ans avec un sexe-ratio H/F de 0,3, l'inverse étant observé chez les sujets de moins de 20 ans avec un sexe-ratio H/F de 1,5 [64].

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

1.1.1. Signes fonctionnels [65]

Ils se caractérisent par « le trépied méningitique » :

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

1.1.2. Signes généraux [66]

Les signes généraux de la MCS sont nombreux, inconstants et ne sont pas spécifiques. Ils sont caractérisés par une fièvre qui est d'emblée élevée, dépassant en général 39°C et qui s'accompagne de manière variable de frissons intenses, de sueurs et de myalgies. Des algies diffuses comme des myalgies ou des arthralgies sont souvent marquées. On peut aussi observer des troubles du comportement ou de la conscience - ceux-ci sont rares, représentant moins de 10% des cas - et des convulsions, surtout chez l'enfant, dans 5 à 10% des cas. La peau peut faire l'objet d'une hyperesthésie. Des troubles neurovégétatifs se traduisent par une irrégularité du pouls, de la tension artérielle ou de la fréquence respiratoire. Une hypotension

artérielle sera facilement corrigée par un remplissage vasculaire. Les troubles vasomoteurs tels que l'alternance de pâleur et de rougeur du visage et une raie vasomotrice sont inconstants. La MCS comporte une particularité : des éruptions cutanées apparaissent chez environ 80% des patients après 12 à 18 heures d'évolution. Il s'agit d'un purpura pétéchial constitué d'éléments de petite taille (1 à 2 mm) qui prédominent sur le tronc et les membres inférieurs. Ils sont regroupés quelquefois au niveau des points de striction cutanée (chaussette, ceinture, etc.). Ces éléments doivent être aussi recherchés sur les muqueuses, comme le voile du palais ou la conjonctive palpébrale. Même s'il n'est pas synonyme de gravité, la présence de purpura impose cependant une surveillance étroite, toute extension des lésions devant faire craindre la survenue d'une forme fulminante.

La présence de rash maculopapuleux non prurigineux, d'évolution transitoire, reste peu évocatrice et peut orienter vers une fièvre d'origine virale.

1.1.3. Signes physiques [65]

On y retrouve essentiellement les signes classiques d'un syndrome méningé.

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

Quand le tableau classique de la méningite se développe, le diagnostic clinique ne pose aucune difficulté, en particulier chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte. Cependant, le diagnostic reste moins évident aux âges extrêmes de la vie comme on peut le constater chez le nourrisson et le sujet âgé.

Avec le nourrisson, on a un tableau assez polymorphe, donc trompeur. La maladie s'installe soit en quelques heures soit entre 2 à 3 jours. Une hyperthermie mal supportée dominera le tableau auquel seront associés une fontanelle tendue, une hypotonie, des troubles digestifs (des vomissements, de la diarrhée, etc.) et des troubles du comportement habituel. Le très jeune enfant sera grognon, irritable ou au contraire abattu, refusera de s'alimenter [67]. La raideur de la nuque est très rarement présente.

De son côté, le sujet âgé va souvent présenter des troubles neurologiques comme une paralysie des nerfs crâniens, des troubles du comportement ou un coma, qui vont évoluer dans un contexte subfébrile [24].

L'évolution de la MCS est habituellement favorable. Chez plus de 75% des patients, une guérison sans complications ni séquelles survient en moins de 7 jours. Le taux de létalité lors d'une méningite isolée est relativement bas et sûrement inférieur à 5% [46]. Chez l'enfant, il est encore plus faible, proche de 1% en l'absence de bactériémie associée [68]. En prenant en compte l'ensemble des méningites, avec ou sans bactériémie, le taux de létalité tourne au tour de 7%. Quand l'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue en 2 à 4 jours en moyenne - une rechute fébrile en dehors de tout échec thérapeutique s'observe jusque dans 20% des cas [68]. Elle peut durer plusieurs heures, voire quelques jours. Le décès par méningite est souvent la résultante d'un engagement cérébral, qui survient de manière précoce avant tout traitement.

1.2. Méningococcémie fulminante (purpura fulminans) [24]

La MF constitue non seulement la forme la plus grave des méningococcies invasives, mais également la plus grande urgence infectieuse. Méningococcémie sévère, purpura fulminans ou septicémie méningococcique fulminante, diverses appellations sont utilisées pour désigner ce syndrome qui est principalement caractérisé par une évolution brutale. La MF associe un état infectieux sévère, une défaillance circulatoire aiguë et un purpura extensif. Elle représente à peu près 20% des méningococcies invasives. Il faut souligner que la MF n'est pas une complication évolutive de la MCS, mais constitue une entité distincte qui survient le plus souvent d'emblée. Elle est plus fréquente chez les nourrissons et les enfants, mais n'épargne pas les adultes jeunes. Les sujets âgés sont rarement concernés.

Chez une personne en bonne santé, le début est marqué par la survenue brutale d'un syndrome infectieux sévère avec une température à 40°C, des frissons et un état général altéré. Ce syndrome infectieux va être accompagné d'algies diffuses, particulièrement des myalgies qui sont fréquentes, tout comme des troubles digestifs et des douleurs abdominales trompeuses.

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

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

En pratique, tous les patients qui présentent des signes infectieux et, à l'examen clinique, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre égal ou supérieur à 3 mm, doivent être considéré comme un cas possible de purpura fulminans.

L'évolution du MF est particulièrement sévère avec un taux de létalité qui varie entre 30 et 50%, où le décès survient généralement dans les 24 heures qui suivent l'hospitalisation. Dans un tiers des cas, ce décès peut survenir avant la sixième heure, et dans deux tiers des cas avant la dix-huitième heure. Certains malades meurent avant même l'apparition du purpura. Les causes majeures de décès sont le collapsus irréversible, le syndrome hémorragique diffus, l'engagement cérébral et l'hypoxie réfractaire.

1.3. Autres formes de méningococcies invasives

1.3.1. Méningococcémie isolée [24]

La méningococcémie n'est pas toujours accompagnée pas de dissémination méningée ni de défaillance circulatoire aiguë. Chez certains patients, l'infection se présente sous forme d'une fièvre avec une éruption cutanée morbilliforme ou un rash pétéchial, et parfois des

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

1.3.2. Méningites avec état de choc [24]

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

1.3.3. Infections invasives chroniques

Les IIM chroniques sont des affections rares caractérisées par une évolution prolongée pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, d'un syndrome associant une fièvre intermittente, une éruption cutanée polymorphe (spécifiquement papuleuse ou nodulaire), des myalgies et des arthralgies dans un contexte d'altération de l'état général [69].

Le diagnostic est généralement difficile à établir. Il nécessite, dans certains cas, le recours à la PL. La présence d'anticorps anti-méningocoques à un titre élevé dans le sérum a une valeur d'orientation [24].

Les IIM chroniques sont une forme particulière de méningococcémie qui serait due à des souches bactériennes moins virulentes [24].

1.3.4. Infection invasive récidivante

Plusieurs facteurs liés à l'hôte augmentent sa susceptibilité aux méningococcémies invasives et provoquer ainsi une infection invasive récurrente [4]. C'est une forme moins fréquente, mais intéressante car elle conduit en général à la découverte d'un facteur favorisant et plus spécifiquement d'un déficit congénital portant sur le système du complément [70, 71]. En effet, l'immunité protectrice anti-méningocoque est essentiellement corrélée à l'activité lytique du complément, qui joue un rôle crucial dans l'immunité innée contre les IMM [4]. Ainsi, les déficits génétiques du système du complément sont décelés chez les patients présentant des infections invasives récurrentes à méningocoque.

Ces déficits peuvent avoir plusieurs origines :

- ❖ Un déficit homozygote en fractions tardives (C5 à C9). Celui-ci expose le sujet à des infections sévères dans 60% des cas avec 80% d'IMM [24]. Les méningococcies qui surviennent au cours d'un tel déficit présentent plusieurs particularités. Elles sont généralement bénignes avec un taux de mortalité inférieure à 2%, surviennent chez les

sujets assez jeunes (17 ans en moyenne), et sont généralement causés par des sérogroupes inhabituels (en particulier le sérotype Y) avec des récurrences assez fréquentes [24].

- ❖ Un déficit concernant la voie classique (C1, C4a, C2) ou la fraction C3.
- ❖ Un déficit concernant la voie alterne (par exemple un déficit en properdine ou du facteur D) [71].

Chez les sujets à risque, c'est-à-dire ceux ayant eu une histoire familiale ou personnelle de méningococcie récidivante, un dépistage doit être proposé. Lorsqu'un déficit homozygote est confirmé, une vaccination doit être faite, même si celle-ci n'induit qu'une protection partielle. Une antibiothérapie sur le long terme peut aussi être discutée. Une enquête familiale afin de dépister les sujets qui portent ce déficit doit également être envisagée.

2. Autres manifestations des infections invasives à méningocoque

Rarement, le méningocoque peut être isolé d'autres sites stériles. Entre 2003 et 2008, 1% à 2% des cas d'IIM notifiés en France correspondaient à la présence de méningocoques (mise en évidence par culture ou par PCR) dans d'autres sites stériles (liquide articulaire, liquide péricardique, liquide pleural, etc.) [4].

2.1. Manifestations articulaires

Ces formes apparaissent tôt dans l'IIM et la présence de la bactérie est attestée par culture ou PCR dans le liquide articulaire ou péricardique [72, 73]. Ces formes sont dues à la traversée par le méningocoque de la membrane synoviale ou du péricarde. Elles sont décrites seules ou associées à une méningite [74].

Représentant 7% des cas, elles se manifestent de différentes sortes :

- ❖ Soit sous forme d'arthralgies simples : contemporaines de la méningite, elles sont banales mais leur intensité peut cependant les rendre gênantes [24].
- ❖ Soit sous forme d'arthrites aiguës septiques : elles sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une monoarthrite du genou d'installation précoce. La ponction articulaire ramène un liquide louche ou puriforme d'où il est possible d'isoler le

méningocoque. D'évolution assez simple, la guérison est obtenue par le traitement antibiotique de la méningite [24].

- ❖ Soit sous forme d'arthrites primitives : dans deux tiers des cas, c'est une atteinte monoarticulaire qui survient sans méningite ni méningococcémie associée. La bactérie est identifiée dans le liquide synovial neuf fois sur dix et l'évolution est favorable sous traitement antibiotique [24].
- ❖ Soit sous forme d'arthrites postméningococciques : elles surviennent dans 4 à 10% des cas. Elles sont d'apparition plus tardive, avec un délai moyen de 5 à 6 jours après le début d'une méningococcémie et 3 à 5 jours après le début de l'antibiothérapie, et durent 7 jours [75]. Il s'agit principalement de monoarthrites, plus rarement d'oligoarthrites ou de polyarthrites, généralement fixes, additives. Elles concernent principalement le genou (40%), le coude (18%), le poignet à (16%), la cheville (15%) et plus rarement les petites articulations des pieds et des mains (5%) [24]. Le liquide articulaire est puriforme au début, puis clair. Il est stérile et contient des IgG, des IgM, du C3, des antigènes et des complexes immuns. La biopsie synoviale montre un infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées.

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

Leur pathogénie fait intervenir un mécanisme immunoallergique, sans doute proche de celui des arthrites réactionnelles [24].

2.2. Manifestations cutanées

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

Dans la majorité des cas, on y retrouvera :

- ❖ un purpura pétéchial qui est très fréquent (60 à 90 % des cas) et se retrouve particulièrement sur les muqueuses [24] ;
- ❖ une éruption morbilliforme ou papuleuse non prurigineuse d'évolution assez brève qui apparaît dans 10 à 20 % des cas [24].

En dehors de ces manifestations fréquentes, d'autres cas plus rares ont été décrits.

- ❖ Les cellulites à méningocoques : elles peuvent survenir au cours d'une méningococcémie ou être la conséquence d'une inoculation directe, notamment en cas de localisation périorbitaire lorsqu'il existe une conjonctivite [76, 77]. Elles présentent des aspects variables et peuvent réaliser un rash érythémateux étendu ou une cellulite nécrosante.
- ❖ Une éruption à type d'érythème polymorphe.
- ❖ Les maculopapules : ce sont des éléments modulaires ou des bulles intéressant le dos des mains, les jambes et la région deltoïdienne. Elles peuvent apparaître entre le cinquième et le neuvième jour. Il s'agit en fait de lésions de vascularites à complexes immuns, souvent associées aux arthrites postméningococciques [24].

2.3. Manifestations cardiaques

Au cours des méningococcies, les manifestations cardiaques sont assez rares et dominées par les péricardites. Ces atteintes péricardiques sont de deux types :

- ❖ Les péricardites suppurées à méningocoques : elles représentent 5% des péricardites purulentes. Leur expression est fonction de l'importance de l'épanchement. Elle va de la simple modification de l'électrocardiogramme à un tableau de tamponnade nécessitant un drainage en urgence.
- ❖ Les péricardites aseptiques : elles répondent à un mécanisme immunologique et surviennent de façon retardée, entre le quatrième et le dixième jour d'évolution d'une méningococcémie ou d'une méningite [78]. Elles ont surtout été décrites chez l'adulte jeune et plus rarement chez l'enfant. Le traitement repose sur la corticothérapie ou sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, régulièrement efficaces, mais avec un risque de rebond à l'arrêt du médicament [79].

On peut parfois observer d'autres manifestations cardiaques comme des endocardites à méningocoques, mais elles sont exceptionnelles avec l'arrivée des antibiotiques, ou des atteintes myocardiques qu'on retrouve notamment au cours des méningococcémies sévères.

2.4. Manifestations broncho-pulmonaires

Peu fréquente, les localisations broncho-pulmonaires ont deux origines : soit un ensemencement direct des voies aériennes par respiration, soit par voie hématogène à l'occasion d'une bactériémie.

Les manifestations broncho-pulmonaires semblent correspondre à la surinfection d'une bronchopathie ou d'une virose. On retrouve très souvent un facteur favorisant comme un âge très avancé, un tabagisme important, une infection virale associée, une pathologie broncho-pulmonaire préexistante ou encore un état d'immunodépression [24].

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

La responsabilité du méningocoque est plausible lorsque l'examen direct, la culture et la numération montrent une très forte prédominance de celui-ci. Mais, dans 50% des cas, les méningocoques sont associés à un autre type de bactérie : Haemophilus, pneumocoque [80].

Le traitement ne présente aucune difficulté et l'évolution est le plus souvent simple, hormis le risque de décompensation d'une tare préexistante. Toutefois, il faut être vigilant à cause du risque de dissémination nosocomiale, qui devrait imposer l'isolement de ces patients et la mise en œuvre d'une prophylaxie chez les cas contacts [80].

2.5. Manifestations oculaires [24]

Les manifestations oculaires sont représentées essentiellement par les conjonctivites et les endophtalmies.

2.5.1. Conjonctivite

La contamination s'effectue généralement à partir d'un portage nasopharyngé, avec une atteinte unilatérale dans deux tiers des cas. Les examens directs et les cultures des prélèvements sont toujours positifs.

Le traitement doit toujours reposer sur une antibiothérapie systémique et pas uniquement sur les antibiotiques locaux, car dans environ 20% des cas une méningococcie invasive complique l'évolution de la conjonctivite.

2.5.2. Endophtalmie

L'atteinte est très rare. Elle est bilatérale dans un tiers des cas et survient un à six jours après le début de la méningococcémie. L'ensemencement se fait par voie hématogène et semble être favorisé par une affection oculaire préexistante ou un antécédent chirurgical. Une prise en charge avec des antibiotiques locaux et systémiques par voie intraveineuse est indispensable. Les séquelles sont importantes, toutefois une vision utile est généralement conservée.

2.6. Manifestations urogénitales

Chez l'homme, les manifestations urogénitales au cours d'une méningococcémie peuvent se traduire par une urétrite aiguë ou une orchépididymite ; et chez la femme par une vaginite aiguë ou une inflammation pelvienne aiguë.

Dans la plupart des cas associés à une symptomatologie aiguë, l'identification d'un diplocoque à Gram négatif intra ou extracellulaire fait évoquer en premier lieu une gonococcie, que seule une étude bactériologique complète est en mesure d'infirmer.

Le portage de méningocoques dans l'urètre et dans le canal anal a été détecté chez 0,5 à 2% des homosexuels [81], un tableau d'anorectite aiguë ayant été décrit. La bactérie a aussi été isolée dans le sperme de sujets asymptomatiques.

La transmission après contact orogénital a pu être démontrée.

2.7. Autres manifestations [24]

Rares et exceptionnelles, elles sont représentées par :

- ❖ des péritonites aiguës primitives ;
- ❖ des hépatites cytolytiques aiguës avec isolement du germe à l'hémoculture ;
- ❖ des tétraplégies par infarctus médullaire ;
- ❖ des polyneuropathies périphériques qui surviennent au cours d'une méningococcémie ;
- ❖ des infarctus osseux qui apparaissent au décours de méningococcémies sévères compliquées de CIVD.

En dehors de la nasopharyngite qui survient avec le portage et qui peut être symptomatique ou grave, le méningocoque peut être responsable de manifestations oto-rhino-laryngologiques comme les otites, les sialadénites ou encore les épiglottites aiguës de l'adulte.



ÉVOLUTIONS, COMPLICATIONS ET SEQUELLES DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE



V. ÉVOLUTIONS, COMPLICATIONS ET SEQUELLES DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Les IIM restent une cause importante de morbidité et de mortalité. Le germe est impliqué dans près de 50% des méningites bactériennes de l'enfant [82].

En France, l'évolution a été renseignée pour 96% des cas déclarés entre 2003 et 2008. Parmi eux, 84% ont guéri et 5% ont présenté des séquelles précoces [4]. La létalité globale était de 11%. Toutefois, cette létalité était de 27% en présence d'un purpura fulminans contre 5% en son absence [4].

L'incidence des complications et séquelles liées aux IIM est difficile à estimer car elles sont diagnostiquées ou évaluées plus tardivement, et de ce fait échappent à la déclaration. Cette incidence reste également difficile à évaluer à cause des études cliniques qui incluent souvent sans distinction les méningites bactériennes de différentes causes, ne différencient pas méningites et méningococcémies, et surtout ne comportent pas de recherche systématique et prospective des séquelles à l'issue de l'hospitalisation, et encore moins à distance de celle-ci.

On peut cependant retenir qu'au cours d'une MM, une complication survient durant la phase hospitalière dans 5 à 10% des cas [64, 68]. Il s'agit avant tout de CIVD, de complications neurologiques (troubles de conscience, convulsions), de manifestations respiratoires (pneumopathies, SDRA) et d'insuffisance rénale aiguë. Plusieurs complications restent rares au cours de la MM, comme le blocage du LCR ou les collections sous-durales, parfois inexistantes, comme les abcès cérébraux. Le principal risque évolutif est en fait représenté par les séquelles. Ces séquelles sont d'autant plus lourdes qu'elles surviennent chez le petit enfant. La plus fréquente est la surdité neurosensorielle par destruction cochléaire ou par atteinte du nerf auditif. Selon différentes études, le taux d'atteinte de la fonction auditive peut varier de 2,4% à 14% [83, 84]. La fréquence des séquelles auditives semble plus importante lorsque l'infection est causé par un sérotype inhabituel (X, Y, W, 29 E). Les autres principales séquelles, qui surviennent globalement dans 1% des cas chacune, sont représentées par les déficits moteurs, les retards mentaux, la cécité et l'épilepsie. Cette dernière serait moins fréquente après la MM qu'après les autres méningites bactériennes. La fréquence du retard psychomoteur et des difficultés de langage demeure compliqué à évaluer.

Les principales causes de décès au cours de la MF sont le syndrome hémorragique diffus, le collapsus irréversible, l'hypoxie réfractaire et l'engagement cérébral. Bien que certains patients guérissent en quelques jours, beaucoup parmi les survivants vont présenter des complications évolutives. Les plus fréquentes sont le SDRA, l'insuffisance rénale aiguë, la rhabdomyolyse intense (qui complique l'insuffisance rénale), les hémorragies diffuses par coagulopathie de consommation et, plus rarement, l'insuffisance hépatocellulaire aiguë.

Les complications plus spécifiques à la MF sont de deux types. Il s'agit d'une part de troubles neurologiques graves (lésions auditives ou visuelles, déficit moteur ou retard de développement) avec le risque précoce de mort cérébrale, en raison de l'œdème et de l'hypotension qui menacent rapidement la circulation cérébrale ; et d'autre part de nécroses cutanées avec ou sans amputation (nécroses cutanées, cicatrices, amputation d'un membre, de phalanges ou d'orteils). Chez 10 à 20% des patients une greffe de la peau ou une amputation sera nécessaire [83].

Enfin, après 5 à 10 jours d'évolution, 10 à 20% des patients peuvent présenter une rechute fébrile. Celle-ci est souvent accompagnée d'éruption bulleuse, d'arthralgies et parfois de péricardite aseptique. Ces manifestations sont de nature immunoallergique. Hormis les troubles trophiques, des séquelles neurologiques sont possibles, même en l'absence de méningite associée, ou encore des lésions d'ostéonécrose à rechercher tout particulièrement chez les patients ayant présenté des nécroses cutanées importantes.



DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A MENINGOCOQUE AU LABORATOIRE



VI. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A MENINGOCOQUES AU LABORATOIRE

Le diagnostic des infections invasives à méningocoques est essentiellement bactériologique - les autres techniques étant utiles dans des circonstances particulières.

Les IIM sont à déclaration obligatoire. Les critères de la déclaration obligatoire peuvent varier entre les pays. En France, elle repose sur la définition du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHHPF) qui recommande que soient considérés comme cas d'IIM les cas remplissant au moins l'une des conditions suivantes :

« - *Isolement bactériologique de méningocoque (par culture, polymérase chain reaction [PCR] ou examen direct) à partir d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.*

- *Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCR.*

- *LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :*

✓ *Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.*

✓ *Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le LCR, le sang ou les urines.*

✓ *soit, PCR positive à partir du LCR ou du sérum.*

- *Présence d'un purpura fulminans (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie). »*

1. Prélèvements et transports

Les prélèvements sont effectués en fonction de la présentation clinique (LCR, sang, biopsie cutanée, liquide péricardique, liquide pleural, liquide péritonéal ou liquide articulaire). Les échantillons prélevés et testés pour le diagnostic étiologique doivent confirmer les critères de définition des cas d'IIM. Il faut noter que les prélèvements nasopharyngés ne doivent pas être utilisés pour la confirmation du diagnostic des IIM.

La ponction lombaire (PL) doit être pratiquée lorsque le diagnostic de méningite est suspecté. Il faut la pratiquer si possible avant l'instauration de l'antibiothérapie, mais il ne faut en aucun cas retarder celle-ci sous prétexte de la réalisation de la ponction lombaire. Toutefois, la ponction lombaire peut être retardée en cas d'hypertension intracrânienne ou de choc septique.

La PL est pratiquée dans l'espace L4-L5 ou L5-SI. Exceptionnellement, chez le nouveau-né, le prélèvement peut se faire par ponction transfontanellaire. Si la voie lombaire est techniquement impossible, la voie sous-occipitale peut être pratiquée [85]. Le LCR est recueilli dans trois tubes à hémolyse stériles pour distinguer une hémorragie méningée d'une éventuelle brèche vasculaire locale lors du prélèvement.

Le méningocoque étant un germe très fragile, sensible à la lumière et aux températures extrêmes, les prélèvements doivent être acheminés au laboratoire le plus vite possible et sans réfrigération.

2. Examen du liquide céphalorachidien

2.1. Examen macroscopique

Normalement, le LCR est limpide et classiquement dit : « eau de roche ». Dans son aspect pathologique, il est louche, franchement trouble ou plus rarement purulent. Cependant, l'observation d'un liquide clair n'élimine pas le diagnostic de méningococcie (purpura fulminans ou phase initiale).

2.2. Examen cytologique

Une numération en cellule de Malassez est effectuée afin d'évaluer le nombre d'éléments nucléés et d'hématies par millimètre cube. La cytologie montre une hyperleucocytose de degré variable (un seuil de dix éléments cellulaires par millimètre cube est généralement admis). Elle met en évidence plus de 10 éléments par millimètre cube et le plus souvent le score est supérieur à 100 éléments cellulaires par millimètre cube. La répartition montre dans la majorité des cas plus de 50% de polynucléaires neutrophiles. Cette prédominance des polynucléaires neutrophiles oriente vers une méningite bactérienne.

2.3. Examen biochimique

Des analyses biochimiques du LCR sont utiles pour orienter le diagnostic. Cependant, dans certains cas de méningite, l'examen biochimique du liquide céphalorachidien peut être pratiquement normal tandis que l'examen direct montre une abondance de germes.

Cet examen montre une hyperprotéinorachie. C'est une conséquence directe de l'inflammation des méninges qui endommage la barrière hémato-méningée et entraîne un passage des protéines dans le LCR. En effet, les valeurs normales de la protéinorachie sont comprises entre 0,10 et 0,45 g/L. Celle-ci va fortement augmenter en cas de méningite et sera souvent supérieure à 1 g/L (Tableau 1). L'hyperprotéinorachie peut persister deux à trois semaines après le début de la méningite.

La multiplication bactérienne dans le LCR entraîne également une consommation du glucose. La glycorachie est normale au deux tiers de la glycémie, soit un rapport glycorachie/glycémie autour de 0,6. En cas de méningite à méningocoque, celle-ci va fortement diminuer, donnant une hypoglycorachie avec un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,4 (Tableau 1).

La glycorachie est le premier paramètre à se normaliser. Ainsi une hypoglycorachie persistante constitue un signe de mauvais pronostic, et peut témoigner d'une ventriculite. Lors du traitement, la protéinorachie est plus longue à se normaliser que la glycorachie ou la formule cellulaire.

Tableau I : Normes du LCR en fonction de l'âge et de la pathologie [86].

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

2.4. Examen bactériologique

La coloration de Gram est pratiquée sur le culot de centrifugation. L'examen direct après coloration de Gram est indispensable. Il est positif dans 50 à 80% des cas en l'absence d'une antibiothérapie au préalable [64, 68]. Lorsqu'il est positif, l'examen direct permet d'observer des diplocoques à Gram négatif qui peuvent être intracellulaire ou extracellulaire, donnant un diagnostic étiologique rapide (Figure 9).

Cependant, cet examen demeure peu sensible entre 48% et 62% [4]. Par ailleurs, les bactéries ne sont pas toujours visibles à l'examen direct. La culture reste donc obligatoire.

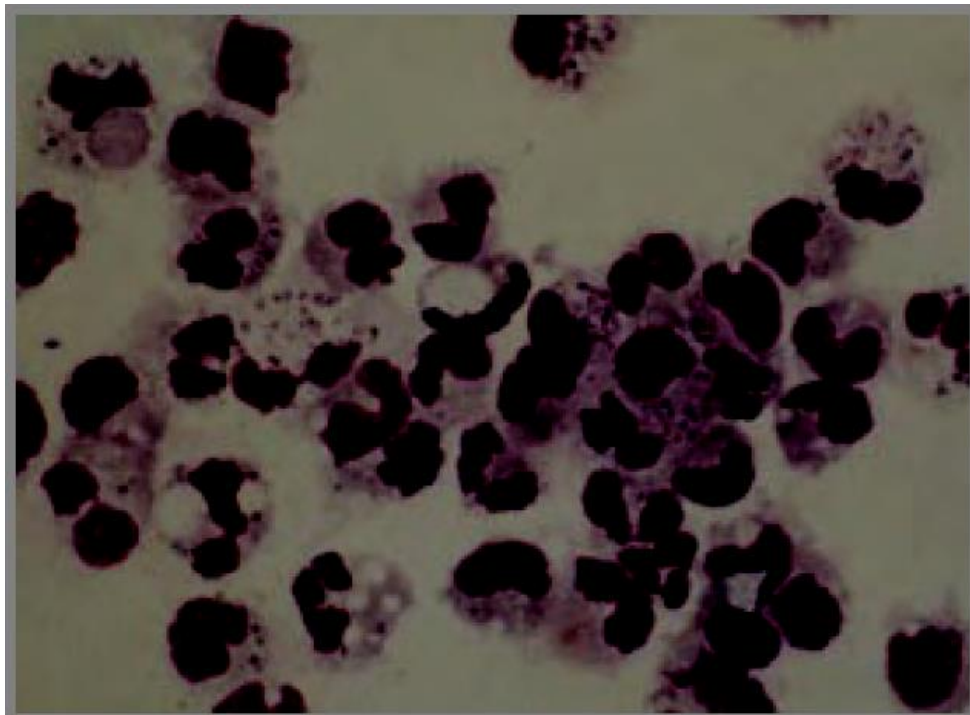


Figure 10 : Diplocoques intraleucocytaires : méningite à méningocoques (LCR, G × 1 000)[24].

3. Isolement et identification de *Neisseria meningitidis* par culture

[4, 24]

La mise en culture doit être systématique. Elle permet l'isolement et l'identification du germe en cause et d'établir un antibiogramme. Le méningocoque peut être isolé du LCR, de ponction articulaire (en cas d'arthrite septique), d'hémoculture (en cas de bactériémie qui précède et accompagne la méningite), de ponction péricardique (en cas de péricardite à méningocoque) et de biopsie cutanée de lésions de purpura ecchymotique.

Le méningocoque étant un germe très fragile et sensible à la chaleur et au froid, l'ensemencement des milieux de culture doit être rapide. Les prélèvements doivent être maintenus à 37°C jusqu'à l'arrivée au laboratoire.

L'ensemencement est effectué par inondation sur un milieu enrichi (gélose au sang ou gélose supplémentée), placé à l'étuve à 35-37°C et en atmosphère humidifiée enrichie avec 5 à 10% de dioxyde de carbone (CO₂). Le dioxyde de carbone favorise la culture du *N. meningitidis* au sortir de l'organisme. Un mélange inhibiteur à base de vancomycine, de colistine et de fungizone est généralement utilisé pour rendre le milieu sélectif pour le méningocoque.

Après 24 heures, les cultures sont positives. L'identification première est basée sur l'aspect et la morphologie des colonies. On y observe des colonies grisâtres à bords réguliers avec un diamètre de 1 à 2mm. Le méningocoque est un diplocoque à Gram négatif possédant un cytochrome oxydase et une catalase. Il est capable d'acidifier le glucose et le maltose, et possède une gamma glutamyl transférase. L'observation du métabolisme glucidique (glucose et maltose) est classiquement réalisée sur le milieu CTA (Cystine Trypticase Agar), additionné de 1% du sucre à tester et qui demande 24 heures grâce à des galeries spécifiques : Api Neisseria.

L'identification biochimique est complétée par le groupage sérologique, au moyen d'immuns-sérums dirigés contre les polysides capsulaires qui déterminent les 12 sérogroupes actuellement décrits. L'identification des sérogroupes a une importance médicale dans la prévention.

4. Recherche des antigènes solubles

La recherche des antigènes solubles permet d'orienter le diagnostic si l'examen direct est négatif. La détection va pouvoir se faire dans le LCR, mais aussi dans le sang et dans les urines. Cette recherche d'antigènes méningococciques est réalisée à l'aide de préparations d'anticorps dirigés contre les polysides capsulaires.

Cette technique présente surtout un intérêt en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique préalable car elle n'inhibe pas cette immunodétection. Le plus souvent, quand le patient sous traitement depuis moins de 24 heures, le LCR est l'échantillon de choix. Chez les patients sous traitement depuis plus de 24 heures, les urines peuvent être testées.

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

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

C'est une méthode dont la sensibilité varie de 75 à 81%, et la spécificité entre 98 et 100% [24]. La spécificité de la recherche des antigènes solubles souffre de réactions croisées qui ont été décrites avec d'autres espèces bactériennes (*E. coli* K1 et *H. parainfluenzae*) [87]. Des réactions de faux-positifs ou faux-négatifs sont possibles, et peuvent représenter jusqu'à 12% des tests réalisés [88]. Les ultrasons permettent d'augmenter de façon nette la sensibilité de la détection des antigènes solubles [89]. Ils permettraient aussi de quantifier l'antigénémie qui semble corrélée à la gravité et au pronostic.

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

- ❖ l'urgence,

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

Des bandelettes de détection rapide sont également utilisées. Celles-ci utilisent une approche d'immunochromatographie et permettent de détecter les sérogroupes A, C, Y et W-135, avec une sensibilité et une spécificité de 100% pour les souches isolées par culture et de 94 à 100% lorsque les bandelettes sont utilisées directement sur le LCR [90].

5. Diagnostic moléculaire de *Neisseria meningitidis* par Polymerase Chain Reaction (PCR)

En raison de la fragilité du germe et des conditions de transport des échantillons au laboratoire, l'isolement du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste difficile même sans antibiothérapie préalable. De plus, l'antibiothérapie préalable, préconisée en cas de suspicion de purpura fulminans, rend encore plus difficile l'isolement de la bactérie. Actuellement et sans antibiothérapie préalable, le taux de cet isolement à partir de l'hémoculture est de l'ordre de 50% à 60%, et de 73% dans le LCR [4]. En cas d'antibiothérapie précoce, ce taux est de 4% dans le sang et 42% dans le LCR [91].

De ce fait, les diagnostics d'infection à méningocoque par amplification génique sont devenus très importants, en particulier dans les pays où il est conseillé de traiter les malades avant l'hospitalisation. Le PCR permettrait donc un diagnostic d'infection méningococcique à partir du sang et/ou du LCR dans les 24 ou 48 premières heures après la mise en route d'une antibiothérapie préalable.

L'amplification génique, par technique PCR, est une véritable « photocopieuse moléculaire » qui amplifie spécifiquement, entre deux amorces spécifiques (oligonucléotides), et de façon exponentielle un fragment d'ADN dans un prélèvement biologique. Cette amplification conduit à visualiser ce fragment, appelé amplicon (le produit d'amplification génique par PCR). La détection de l'amplicon spécifique de *N. meningitidis* permet de proposer le diagnostic étiologique, sur la base de la présence de l'ADN spécifique de *N.*

meningitidis dans un échantillon biologique normalement stérile tel que le LCR, le sérum, le sang, le liquide pleural, le liquide péricardique ou le liquide articulaire. En cas de suspicion de méningite bactérienne, l'analyse par PCR du sérum est très intéressante. En effet, une étape de bactériémie précède généralement l'ensemencement méningé. La PCR permettrait donc un diagnostic très précoce et particulièrement utile lorsque la ponction lombaire n'est pas praticable.

Plusieurs gènes ou loci chromosomiques sont actuellement utilisés pour l'amplification spécifique de l'ADN de *N. meningitidis*. En règle générale, la cible idéale doit être une séquence spécifique pour l'espèce et conservée dans toutes les souches de cette espèce. Plusieurs cibles sont actuellement utilisées [92] :

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

Cette approche permet, dans un deuxième temps, de génogrouper (prédiction des sérogroupes). Elle est réalisée grâce à une PCR multiplex des gènes impliqués dans la synthèse de la capsule [94]. Le complexe *cps* (capsular polysaccharide synthesis) comprend cinq régions génomiques : A, B, C, D et E, permettant la biosynthèse de la capsule. Chacune de ces régions comporte plusieurs gènes. Les régions B et C sont impliquées dans le transport des enzymes impliquées dans la biosynthèse du polysaccharide depuis le cytoplasme jusqu'à

la surface de la bactérie. Les régions D et E jouent un rôle dans la régulation de l'expression de la capsule. La région A contient les gènes impliqués dans la synthèse du polysaccharide capsulaire, celui-ci étant spécifique de chaque sérotype.

Ainsi, des oligonucléotides spécifiques des gènes de chaque sérotype majoritairement responsable d'infection systémique (A, B, C, Y et W-135) sont utilisés dans la PCR pour la prédiction du sérotype de la souche incriminée. L'utilisation de la PCR pour le diagnostic des IIM a permis de mieux documenter la situation de ces infections dans plusieurs pays de la ceinture de la méningite cérébrospinale. Ainsi, l'émergence et le déclin du sérotype W-135, puis l'émergence du sérotype X ont été révélés grâce à l'introduction de la PCR pour le diagnostic des IIM dans des pays comme le Burkina Faso et le Niger [20, 95].

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

Le diagnostic par PCR ne peut pas être d'emblée proposé comme alternative à la culture car cette dernière demeure indispensable à la réalisation de l'antibiogramme. En effet aucune technique génotypique ne permet de prédire à l'heure actuelle le niveau de résistance aux différents antibiotiques [96]. La PCR est donc une technique additionnelle à la culture particulièrement performante.

6. Étude de la sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

Après la culture, suit l'étude de la sensibilité aux antibiotiques. Le méningocoque est naturellement résistant au triméthoprime, à la colistine et à la vancomycine. Les deux derniers antibiotiques sont utilisés pour la confection de milieux de culture sélectifs.

Ainsi, le choix des antibiotiques pour la réalisation d'un antibiogramme standard doit avoir un intérêt clinique et tenir compte des recommandations thérapeutiques curatives et préventives. Il doit aussi permettre de dépister les principaux mécanismes de résistance

acquis. La standardisation des méthodes de détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) a été menée au niveau européen par l'European Monitoring Group on Meningococci. Elle a conduit à recommander le milieu MH enrichi de 5% de sang de mouton défibriné, qui donne des résultats reproductibles entre laboratoires, ainsi que l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotique (E-test®) ou la dilution en milieu gélosé [97]. Le E-test® est actuellement recommandé comme standard en bactériologie clinique.

La réalisation d'antibiogramme optimal de méningocoque doit comprendre une pénicilline (pénicilline G, ampicilline ou amoxicilline), une céphalosporine 3^{ème} génération de génération (C3G), la rifampicine, le chloramphénicol (principalement en Afrique), et la ciprofloxacine. Un antibiogramme systématique sur les méningocoques est nécessaire pour assurer une prise en charge individuelle optimale des patients et la surveillance de l'évolution des résistances.

En dehors de la résistance acquise aux sulfamides, le *N. meningitidis* reste au début du XXI^{ème} siècle une bactérie globalement sensible aux antibiotiques, et les schémas thérapeutiques et prophylactiques actuels restent globalement valables. Cependant, cette espèce a démontré ces dernières années sa capacité d'acquisition de résistance à diverses familles d'antibiotiques. On note une incidence croissante des souches de sensibilité réduite aux pénicillines (CMI comprise entre 0,125 et 1 mg/L), qui impose une vigilance soutenue. De même, l'apparition des souches résistantes à la rifampicine et à la ciprofloxacine pose un problème en prophylaxie. L'apparition de rares souches présentant une bêtalactamase ainsi que des souches résistantes au chloramphénicol ont également été décrites. Une surveillance efficace de l'évolution de la sensibilité des méningocoques aux antibiotiques est donc impérative. Il n'y a pas actuellement de résistance décrite aux céphalosporines de troisième génération.

Le phénomène le plus observé est la diminution de sensibilité à la pénicilline. Cette diminution de sensibilité est une résistance de bas niveau qui résulte d'une altération dans la structure de la protéine PLP-2, une protéine de liaison à la pénicilline codée par le gène *penA*. Les modifications de *penA* seraient engendrées par recombinaison et transformation génétique. En effet, au cours du portage pharyngé, des transferts horizontaux d'ADN peuvent avoir lieu entre des souches de *Neisseria* commensales (comme *N. lactamica* et *N. cinerea*) et *N. meningitidis* [98]. Cette modification aboutit à la synthèse d'une PLP-2 hybride d'affinité

diminuée à la pénicilline qui, associée à un autre mécanisme comme une diminution de perméabilité de la membrane externe, rend compte de la diminution de sensibilité [24]. Le pourcentage des souches du méningocoque ayant une sensibilité diminuée à la pénicilline a augmenté dans plusieurs pays. En France, il était de 30% en 2003. Cette fréquence a légèrement diminué ensuite. Elle est stable depuis plusieurs années et était de 24% en 2009 [4]. L'émergence de souches de sensibilité intermédiaire à la pénicilline n'a pas été associée à des échecs de traitement lorsque de fortes posologies de pénicilline avaient été utilisées.

Les souches productrices de bêtalactamase sont encore exceptionnelles. En effet, la production de bêtalactamase été identifiée que pour de très rares souches provenant d'Espagne, du Canada ou d'Afrique du Sud. Les CMI pour la pénicilline G sont variables, allant de 2–4 mg/L à plus de 256 mg/L [99]. Ces bêtalactamases de type TEM-1 sont d'origine plasmidique. Au laboratoire, la production de bêtalactamase peut être facilement détectée par l'utilisation d'un disque de nitrocéfine [100].

Les résistances acquises à la rifampicine sont encore rares. Elles sont liées à des mutations du gène RNA-polymérase B (*rpoB*) qui peuvent être combinées ou non à une diminution de perméabilité de la paroi. Ces mutations entraînent une résistance élevée avec des CMI de 25 à plus de 256 µg/ml [101]. Les souches résistantes à la ciprofloxacine (CMI > 0,06 g/ml) ont été décrites en France, en Argentine, en Australie, en Inde, en Israël, en Espagne et aux États-Unis, et apparaissent liées à des mutations ponctuelles du gène *gyrA* [102, 103].

Concernant le chloramphénicol, la résistance acquise reste encore exceptionnelle et concerne principalement des souches de séro groupe B. Cette résistance de haut niveau (CMI \geq 64 mg/L) est due à la production d'une chloramphénicol-acétyl-transférase [104]. Ces résistances sont à l'origine d'inquiétudes justifiées car le chloramphénicol en suspension huileuse est le traitement de choix au cours des épidémies survenant dans les pays en développement. Cependant, toutes les souches du groupe A en Afrique restent à ce jour sensibles au chloramphénicol.

Les souches de sensibilité réduite à la pénicilline G et les souches résistantes à la rifampicine ou à la ciprofloxacine sont hétérogènes et ne correspondent pas à une expansion clonale. Le dépistage moléculaire de la résistance aux antibiotiques chez *N. meningitidis* est un outil d'avenir qui permettra de détecter la résistance aux principaux antibiotiques utilisés

en thérapie et en prophylaxie, même en l'absence de culture.



**TRAITEMENTS
DES INFECTIONS INVASIVES
A MENINGOCOQUE**



VII. TRAITEMENT DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Les méningococcies invasives peuvent se compliquer de purpura fulminans et de choc septique mortel. L'antibiothérapie initiale, c'est-à-dire lors des 24 ou 48 premières heures, est guidée par les éléments d'orientation étiologique que sont la prévalence des IIM, les antécédents, l'examen clinique et les résultats de l'examen direct du LCR. L'antibiothérapie est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries. Cependant, à ce jour, la cascade inflammatoire du choc septique accompagnant les signes de purpura fulminans ne peut être contrée par aucun traitement spécifique. Cette dualité de la maladie, processus infectieux inaugural facilement curable et complication septique incurable, impose un algorithme de diagnostic urgent et l'instauration d'une antibiothérapie adaptée [105].

1. Objectifs

La prise en charge thérapeutiques à stériliser les foyers infectieux et à prévenir les complications. Pour répondre à ces objectifs, le traitement des IIM doit répondre à un certain nombre de critères :

- ❖ Être institué le plus rapidement possible.

L'antibiothérapie doit commencer dès l'observation d'un LCR trouble, voire avant tout prélèvement devant un purpura extensif. Un retard dans le diagnostic et donc dans l'institution du début du traitement peut conduire à une majoration du taux de germes dans le LCR reliée à un mauvais pronostic [106]. Les causes de retard à l'administration des antibiotiques sont généralement de deux ordres. La plus fréquente de ces causes est probablement la réalisation, souvent injustifiée, d'un scanner cérébral. Cet examen n'est nécessaire que devant des troubles de la conscience avec signes neurologiques focaux. Si le scanner est le premier examen réalisé, et s'il est susceptible de retarder la ponction lombaire, il faut injecter la première dose d'antibiotiques après avoir prélevé le sang en vue d'une hémoculture. L'autre cause de retard, conduisant d'ailleurs souvent à demander le scanner, est le caractère atypique des symptômes avec une absence de fièvre ou de syndrome méningé. Cette situation est plus fréquente chez les sujets âgés.

- ❖ Être bactéricide.

Les espaces méningés représentent un site particulier d'immunodépression. À la différence du sérum, le LCR ne possède pas de bactéricides naturels et est donc incapable de s'opposer à la pénétration et à la multiplication des bactéries. En effet, l'activité des macrophages, des anticorps et du complément est nulle en ce site, même en présence de méninges enflammées [107, 108].

- ❖ Être rapidement bactéricide.

Un bactéricide lent et un retard à la stérilisation du LCR, avec une persistance plus longue de bactéries viables dans le LCR, ont été corrélés à la survenue de séquelles chez les survivants [109, 110].

2. Critères de choix des antibiotiques

Les méningocoques sont des bactéries sensibles à de très nombreux antibiotiques. Cependant pour être utiles dans les méningococcies invasives, ces antibiotiques doivent être suffisamment actifs dans le LCR. Il existe donc une corrélation entre la capacité d'un antibiotique à se concentrer dans le LCR à des taux élevés et son aptitude potentielle à guérir les patients atteints de méningite.

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

La diffusion dans le LCR varie selon les antibiotiques. Les aminosides ont un passage très faible dans le LCR. Les pénicillines ont un passage faible, mais qui peut être pallié par l'administration de fortes doses. Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ont un passage variable, mais il est admis que les concentrations obtenues dépassent largement celles nécessaires pour tuer les bactéries les plus fréquemment en cause. Le chloramphénicol et le cotrimoxazole sont présents en forte concentration dans le LCR comme dans tout l'organisme. Les fluoroquinolones diffusent très bien dans le LCR, comme dans tout l'organisme, mais leur emploi est limité par leur spectre d'activité qui ne comprend pas le pneumocoque et la listeria.

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

Finalement, on admet que pour qu'il y ait une bonne vitesse de bactéricidie in situ, la concentration de l'antibiotique doit être au moins dix fois supérieure à la CMB du méningocoque, compte tenu de l'intense prolifération du germe dans le LCR et de l'absence de défense locale [111, 112]. Le tableau IV résume la concentration moyenne dans le LCR des antibiotiques les plus largement utilisés.

3. Antibiotiques utilisés

Les principaux antibiotiques utilisés dans la prise en charge des IIM sont les céphalosporines, les pénicillines et les phénicolés.

3.1. Céphalosporines

Les céphalosporines de première génération n'ont aucun passage méningé efficace et parmi celles de deuxième génération, seule la céfuroxime a une activité prouvée dans les méninges. Les C3G ont apporté une amélioration thérapeutique considérable avec un passage méningé qui est constant avec des taux variables mais efficaces. Les CMI des bactéries sensibles sont généralement très basses et le rapport CMI / concentration intrarachidienne est également bas. De ce fait, leur pouvoir bactéricide est important. Le céfotaxime et la ceftriaxone constituent les principales céphalosporines utilisées.

3.1.1. Ceftriaxone [113]

C'est un antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération. C'est une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux bêtalactamases.

En cas de suspicion clinique de purpura fulminans, il faut administrer si possible une première dose par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne), sinon par voie intramusculaire, à raison d'1 à 2 g pour un adulte et 50 à 100 mg/kg pour un nourrisson ou un enfant, sans dépasser 1 g.

En cas de méningite chez l'adulte, le nourrisson ou l'enfant, il faut administrer 70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections intraveineuses de 60 minutes.

La première injection sera de 100 mg/kg de pour obtenir une concentration efficace dans le LCR le plus rapidement possible. Toutefois, chez le tout jeune nourrisson âgé de 3 à 12 mois, un rythme d'une injection toutes les 12 heures est recommandé, en raison d'une demi-vie plasmatique plus brève.

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

3.1.2. Céfotaxime [113]

Comme la ceftriaxone, c'est une céphalosporine de 3^{ème} génération. En cas de suspicion de purpura, il faut utiliser si possible la voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne), sinon la voie intramusculaire. La posologie est de 1 g chez l'adulte, et 50 mg/kg pour le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1g.

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

Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 40 min en IV et 80 min en IM. Chez l'enfant, elle est de l'ordre de 1 heure environ par voie IV ou IM. Elle va être deux fois plus élevée chez le nouveau-né à terme. Le céfotaxime va être transformé et se retrouver dans le sang sous forme d'un dérivé désacétylé. L'élimination va se faire par voies urinaire et biliaire.

3.2. Pénicillines

Le passage méningé de l'amoxicilline et de l'ampicilline (pénicilline G et pénicilline A) est de 20 à 30% sur des méninges inflammatoires et de 10% sur des méninges saines. Lors du traitement, il est important de prendre compte cette diminution. L'amoxicilline absorbée à 90% par voie orale est indiquée comme relais au traitement veineux. Les effets indésirables habituels sont les éruptions morbilliformes, les troubles digestifs (nausée, vomissement, etc.), les réactions allergiques, et occasionnellement la fièvre.

3.2.1. Amoxicilline [113]

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

En cas de suspicion de purpura fulminans, chez le nourrisson et l'enfant, on donnera 25 mg/kg par voie intraveineuse ou 50 mg/kg par voie intramusculaire, sans dépasser 1g. Chez l'adulte, la dose prescrite est de 1g par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. La dose injectée est à répéter dans les 2 heures suivant la première injection.

En cas de méningite, la dose prescrite sera de 200 mg/kg/j en quatre à six perfusions.

La demi-vie plasmatique est d'une heure en moyenne chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales. L'amoxicilline est en partie transformée en acide pénicilloïque correspondant. Pour sa plus grande partie, elle est excrétée dans les urines et à hauteur de 5 à 10% dans la bile.

4. Recommandations actuelles [114]

Les experts réunis lors de la 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique infectieuse, ont établi des recommandations pour le traitement des méningites extra-hospitalières qui font aujourd'hui office de référence.

4.1. Méningite à méningocoque

En cas de méningite à méningocoque, la durée du traitement est généralement de 5 à 7 jours. La posologie doit rester constante toute au long du traitement. Les doses ne doivent pas être progressivement réduites.

❖ Lorsqu'il existe des éléments d'orientation étiologique en faveur du méningocoque

En raison de l'émergence de certaines souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, les méningites à *N. meningitidis* sont aujourd'hui préférentiellement traitées par des C3G, c'est-à-dire par la ceftriaxone ou le céfotaxime en voie injectable. À défaut, s'il est impossible d'utiliser ces molécules, on se servira de l'amoxicilline car les CMI des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G restent compatibles avec son utilisation.

❖ En l'absence d'élément d'orientation et de signe de gravité

Le choix d'une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) est recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant. Toutefois, la crainte d'une listériose chez le sujet adulte peut faire préférer le recours à l'amoxicilline.

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

❖ Lorsqu'il existe des signes de gravité

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

Ces recommandations ne sont pas toujours applicables dans les pays en voie de développement, comme ceux de la ceinture africaine de la méningite. En effet, dans certains pays de la ceinture de la méningite cérébrospinale, il est souvent impossible de procéder à des examens de laboratoire sur les cas suspects de méningite à méningocoque. Par conséquent, sous l'égide de l'OMS, d'autres propositions ont été formulées. L'OMS recommande, depuis 1996, d'utiliser le chloramphénicol en suspension huileuse pour le traitement présomptif des épidémies de méningite à méningocoque [115]. Le chloramphénicol huileux garde une place importante dans les pays de la ceinture de la méningite cérébrospinale. Ce traitement est efficace en dose unique (100 mg/kg), facile à utiliser (une injection intramusculaire) et ne présente guère de risque d'utilisation abusive du fait de son indication limitée. La dose à administrer par injection varie en fonction de l'âge du malade (Tableau 2).

Tableau II : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d'épidémie par le chloramphénicol en suspension huileuse (CH) chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, en l'absence de moyens de laboratoire [115].

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
2-5 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	CH 100 mg/kg dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : ¹ – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg de CH ou évacuer
>5-14 ans	<i>N. meningitidis</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	CH 100 mg/kg dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 à 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : ¹ – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg de CH ou évacuer
>14 ans	<i>N. meningitidis</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	CH 100 mg/kg (maximum 3 g) dose unique IM	Surveillance clinique au bout de 24 à 48 h S'il n'y a pas d'amélioration au bout de 24 h : ¹ – administrer une deuxième dose de 100 mg/kg (maximum 3 g), ou évacuer

CH : chloramphénicol en suspension huileuse ; IM : intramusculaire.

¹ C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 24 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

Toutefois, l'utilisation du chloramphénicol huileux présente quelques inconvénients [115] :

- ✓ Impossible de l'utiliser chez les femmes allaitantes ou les femmes enceintes.
- ✓ Impossible de l'utiliser chez les enfants de moins de deux ans.
- ✓ Ils sont assez rares, mais les effets secondaires peuvent être graves.
- ✓ Il n'existe que très peu de fabricants, d'où un risque d'interruption de la production.

De ce fait, la ceftriaxone en une dose unique a été proposée comme alternative au chloramphénicol huileux pour le traitement de la méningite à méningocoque pendant la saison épidémique dans les pays africains de la ceinture de la méningite cérébrospinale [115, 116]. Il n’y a aucune restriction à son utilisation chez l’enfant ou chez la femme enceinte ou allaitante. Elle constitue donc une bonne alternative au chloramphénicol huileux pour le traitement présomptif. Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire à raison de 100 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans (Tableau 3).

Tableau III : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d’épidémie chez les nouveau-nés et les enfants en l’absence de moyens de laboratoire [115].

Groupe d’âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
<2 mois	<i>S. agalactiae</i> <i>S. pyogenes</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 7 jours IV/IM possible ¹	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade ² 1) en cas de coma ou de convulsions répétées ³ 2) s’il n’y a pas d’amélioration au bout de 48 h
2-23 mois	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i> Entérobactéries	<u>Ceftriaxone</u> 100 mg/kg/jour une fois par jour pendant 5 jours IM ou IV ¹	Refaire un bilan clinique au bout de 24, 36 et 48 h Evacuer le malade ² 1) en cas de coma ou de convulsions répétées ³ 2) s’il n’y a pas d’amélioration sous 48 h ⁴

¹ Au niveau périphérique, il ne faudrait fournir que de la ceftriaxone injectable (IV) avec un solvant aqueux à utiliser en injections intraveineuses (IV) ou intramusculaires (IM).

² Administrer la première dose d’antibiotique avant l’évacuation.

³ Critères utilisés pour la prise en charge intégrée des maladies de l’enfance (PCIME).

⁴ C’est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 48 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s’aggrave depuis l’admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s’aggravent depuis l’admission.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, une dose unique de 100 mg/kg administrée en deux sites différents est le plus souvent suffisante (Tableau 4). Elle peut être répétée après 48 heures en l'absence d'amélioration clinique évidente [115].

Tableau IV : Traitement présomptif de la méningite à méningocoque en situation d'épidémie par la ceftriaxone chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte en l'absence de moyens de laboratoire [115].

Groupe d'âge	Causes principales	Traitement	Surveillance
2-5 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxone 100 mg/kg dose unique IM ¹	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : ² – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer
>5-14 ans	<i>N. meningitidis</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	Ceftriaxone 100 mg/kg dose unique IM ¹	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : ² – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer
>14 ans	<i>N. meningitidis</i> (<i>S. pneumoniae</i>)	Ceftriaxone 100 mg/kg (maximum 4 g) dose unique IM ¹	Surveillance clinique au bout de 24 et 48 h S'il n'y a pas d'amélioration : ² – au bout de 24 h, administrer une deuxième dose de ceftriaxone de 100 mg/kg ou de 2 g pour un adulte – au bout de 48 h, traiter par la ceftriaxone pendant 5 jours ou évacuer

¹ Au niveau périphérique, il ne faudrait fournir que de la ceftriaxone injectable (IV) avec un solvant aqueux à utiliser en injections intraveineuses (IV) ou intramusculaires (IM).

² C'est-à-dire en cas de convulsions répétées, de température supérieure à 38,5°C au bout de 48 heures, de diminution du niveau de conscience qui se manifeste ou s'aggrave depuis l'admission, de signes neurologiques qui apparaissent ou s'aggravent depuis l'admission.

En somme, au cours des épidémies de méningite à méningocoque, le traitement présomptif au moyen d'une dose unique de ceftriaxone ou de chloramphénicol en suspension huileuse est une bonne solution. Les pays peuvent décider d'utiliser l'un ou l'autre de ces produits comme traitement présomptif au cours des épidémies dans le cadre de leur plan national d'action [115].

En dehors de tout contexte épidémique et d'orientation étiologique, le traitement présomptif par une dose unique de ceftriaxone ne convient pas. En situation non épidémique, il faut administrer le traitement pendant au moins cinq jours de manière à obtenir une concentration stable et suffisante pour stériliser le LCR, et le choix de l'antibiotique doit se faire en fonction de l'âge du patient [115].

4.2. Méningococcémie fulminante

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

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

Le malade doit être transféré à l'hôpital d'urgence. L'intervention de l'équipe médicalisée du service mobile d'urgence et de réanimation (Smur) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans tous les cas, les services d'urgences hospitalières doivent être informés de l'arrivée d'un cas suspect de purpura fulminans, afin qu'elles puissent être préparées pour l'accueil [117].

La durée du traitement doit être d'au moins 7 jours. Le traitement peut être arrêté quand le taux de protéine C réactive est redevenu normal [67].

L'examen du LCR n'est pas utile dans les méningites à méningocoque d'évolution immédiatement favorable. Il ne se justifie que devant une évolution clinique inhabituelle, comme la persistance de fièvre au-delà de 48 heures ou des anomalies durables de l'examen neurologique [67].

5. Prise en charge des infections invasives à méningocoque en préhospitalier [4]

La rapidité et la gravité du purpura fulminans imposent une prise en charge précoce en pré-hospitalier, dès la suspicion clinique de purpura fulminans. La ceftriaxone est l'antibiotique de préférence. En cas d'indisponibilité, le céfotaxime peut être utilisé ou l'amoxicilline à défaut. La ceftriaxone a une action démontrée sur le portage nasopharyngé de *N. meningitidis*, ce qui dispense de l'antibioprophylaxie du patient lui-même. En cas d'antécédent d'hypersensibilité sévère aux bêtalactamines (antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique), la réintroduction d'une bêtalactamine n'est pas recommandée, surtout si le patient est en état de choc. En tenant des données pharmacologiques et compte tenu de diverses expériences cliniques, les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine ou la lévofloxacine peuvent constituer un recours dans cette situation. La rifampicine constitue aussi une molécule alternative. Le choix de ces molécules prend également en compte leur activité sur *N. meningitidis*.

Pour faciliter la prise en charge et dans la mesure où il ne s'agit que d'une première dose, une même posologie est conseillée pour l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone. Cette dose est de 1g chez l'adulte, et de 200 mg/kg chez l'enfant et le nourrisson sans pour autant dépasser 1g. L'antibiotique est administré par voie intraveineuse en utilisant la présentation pharmaceutique appropriée (sans lidocaïne), ou à défaut par voie intramusculaire.

Quel que soit l'antibiotique utilisé, il est important postérieurement de veiller aux respects des doses recommandées pour les septicémies et les méningites. L'impact de l'antibiothérapie précoce avant l'admission sur le pronostic des IIM est difficile à évaluer par des études randomisées et contrôlées.

6. Prise en charge des infections invasives à méningocoque en milieu hospitalier

À l'hôpital, l'antibiothérapie à but curatif est l'élément majeur dans la prise en charge des IIM. Elle est administrée au malade que celui-ci ait déjà reçu ou non un antibiotique avant son admission. Quand un antibiotique a déjà été administré en pré-hospitalier, la prescription doit tenir compte de la molécule injectée et de l'heure de son administration. L'administration de l'antibiotique en milieu hospitalier est souvent en perfusion. Cela permet de réduire la lyse bactérienne massive (réduire la libération des inducteurs bactériens de l'inflammation) et d'augmenter le temps d'exposition ($T > CMI$) car les CMI sont basses chez le méningocoque [118].

L'antibiothérapie doit être administrée le plus vite possible et sans attendre les résultats des différents examens biologiques. Elle est en premier lieu probabiliste, puis adaptée lorsque le diagnostic est confirmé par l'isolement du germe. L'antibiothérapie optimale dans les méningites bactériennes doit employer un antibiotique ayant une activité bactéricide dans le LCR. Cette activité peut être influencée par la capacité de l'antibiotique à traverser la barrière hémato-méningée et à pénétrer le LCR [108, 119]. La perméabilité de cette barrière est augmentée pendant la méningite bactérienne. Elle est également affectée par le caractère lipophile de l'antibiotique, sa taille, sa structure et sa fraction liée aux protéines sériques [120, 121].

La ceftriaxone et le céfotaxime sont des C3G injectables qui remplissent ces conditions et montrent des CMI très basses pour les souches du méningocoque. En cas de suspicion de méningocoque, quelle que soit la présentation clinique, le traitement par une C3G est donc préconisé. Le céfotaxime 200 mg/kg/j en quatre perfusions ou la ceftriaxone 75 mg/kg/j en une ou deux perfusions peut être utilisé. La dose journalière maximale chez l'enfant pour le céfotaxime est de 12 g/j et pour la ceftriaxone de 4 g/j. La durée du traitement est de 4 à 7 jours quand il s'agit d'une MM [122]. Dès que son état clinique le permet, un traitement prophylactique doit être administré au patient s'il n'a pas été traité par ceftriaxone afin d'éradiquer le portage.

7. Traitements adjuvants

7.1. En cas de méningite cérébrospinale

❖ Troubles hydriques

Chez l'enfant un apport hydrique entre 70 et 80 ml/kg/j est recommandé [111]. La restriction hydrique n'est pas justifiée en l'absence d'hypertension intracrânienne et de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

❖ Convulsions

Pour des crises simples, le phénobarbital à la dose de 5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse est recommandé. Pour les crises prolongées, ce sont les benzodiazépines comme le diazépam par voie intrarectale à la dose de 0,2 à 0,3 mg/kg qui sont conseillées [111].

❖ La corticothérapie

La place des corticoïdes dans la MM reste un sujet de débat [123]. Les études qui démontrent les effets bénéfiques d'une telle thérapie ne sont pas nombreuses et ont été effectuées principalement chez le sujet adulte. À l'heure actuelle, elle n'est pas recommandée dans la MM de l'enfant, contrairement à celle de l'adulte.

La réaction inflammatoire, en réponse aux composants bactériens comme l'endotoxine, est centrale dans la physiopathologie des IIM et une corrélation a pu être établie entre l'évolution fatale et le taux du TNF- α dans le sérum [124]. Cette réponse inflammatoire de l'hôte à l'infection n'est plus régulée, et provoque des dommages cellulaires et tissulaires. Hors purpura fulminans, l'utilisation des corticoïdes dans la prise en charge des MM aurait pour vocation de limiter les dommages tissulaires dus à cette réponse inflammatoire. En effet, les corticoïdes provoquent une baisse de la production des CTK (principalement TNF et IL1) et une baisse de l'activité phospholipasique avec pour conséquences une diminution de l'inflammation méningée, de la pression intracrânienne, de l'œdème cérébral, et donc des lésions cérébrales et cochléaires [112, 125].

Toutefois, il faut tenir compte de plusieurs risques, notamment la diminution de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux antibiotiques par diminution de l'inflammation méningée, et la possibilité d'une diffusion de l'infection. Ainsi, en l'absence de démonstration formelle de leur intérêt dans l'IIM, la conférence de consensus française n'en recommande pas l'usage [46, 125]. La corticothérapie est absolument contre indiqué en cas d'état de choc [126].

7.2. En cas de méningococcémie fulminante

La prise en charge de la MF repose sur l'antibiothérapie la plus précoce possible et sur un ensemble de mesures visant à maintenir la perfusion et l'oxygénation tissulaires. Les bases de ce traitement sont actuellement bien codifiées et diffèrent peu de celles du traitement de tout choc septique à germe à Gram négatif [126]. L'extrême gravité des diverses méningococcémies a conduit certains auteurs à proposer de nouvelles approches issues directement des connaissances physiopathologiques de la maladie. Cependant, à l'heure actuelle, ces méthodes n'ont pas encore été véritablement validées et doivent donc être clairement distinguées du traitement conventionnel.

7.2.1. Traitement conventionnel

7.2.1.1. Traitement de l'état de choc

En cas de choc septique, le pronostic du purpura fulminans dépend de la précocité de l'antibiothérapie, et d'une prise en charge intensive et adaptée du choc. Le principal objectif de la prise en charge du choc est le maintien d'un débit de perfusion suffisant pour les organes et la prévention de l'hypoxie tissulaire. À l'admission, il faut donc assurer une prise en charge générale en plus de l'antibiothérapie [127] :

- ❖ Une oxygénothérapie nasale à fort débit ou une ventilation mécanique. Les avantages de la ventilation assistée sont multiples : la protection des voies aériennes, l'amélioration de l'oxygénation, ainsi que la diminution de l'œdème pulmonaire, du travail respiratoire et de la consommation d'oxygène.
- ❖ La pose de deux voies veineuses périphériques (22 ou 24 G) en attendant la pose d'une voie centrale - dès l'arrivée en réanimation, pour mesure de la pression veineuse centrale et de la saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur – et l'utilisation de drogues vasopressives.

- ❖ Un monitoring par scope, saturation pulsatile en oxygène et diurèse.
- ❖ Une prise en charge « hémodynamique » reposant sur un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes (20 ml/kg sur 20 minutes), à renouveler une fois sous contrôle de l'auscultation cardiopulmonaire. Le remplissage vasculaire doit être précoce et rapide. Ce remplissage peut être renouvelé et associé à la noradrénaline (0,5 µg/kg/min, augmentée par paliers jusqu'à 1 à 2µg/kg/min) [127].
- ❖ Un contrôle de la fièvre qui majore la consommation d'oxygène. On pourra faire recours au paracétamol par voie intraveineuse avec une dose de 15 mg/kg.
- ❖ Intubation, recommandée en cas de grande instabilité dynamique, de trouble de conscience, après un remplissage de plus de 60 ml/kg et avant l'arrivée du syndrome de détresse respiratoire aiguë.

7.2.1.2. Correction des anomalies métaboliques

La recherche et la correction des troubles métaboliques (hypoglycémie et hypocalcémie) doivent être systématiques (Tableau 5). La prévention de l'hypoglycémie repose sur l'apport systémique et précoce de sérum glucosé à 10%, le sérum glucosé à 30% devant être utilisé en cas d'hypoglycémie avérée [24]. La correction de l'acidose doit être effectuée pour un pH inférieur à 7,2 car elle diminue la contractilité myocardique.

Certains troubles électrolytiques, comme l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphorémie, doivent être également recherchés et corrigés (Tableau 5).

La prise en charge hémodynamique, lorsqu'il y a insuffisance rénale ou insuffisance respiratoire, est mieux assurée en service de réanimation polyvalente. Il faut donc rapidement, et en parallèle, prendre contact pour le transfert en réanimation d'un patient avec un purpura ecchymotique ou nécrotique et extensif, même en l'absence de défaillance circulatoire [127].

Tableau V : Correction des troubles métaboliques au cours du purpura fulminans [128].

	Définition	Traitement
Hypoglycémie	Glucose <0.55	3mL/Kg de glucose 10% en IVD, puis perfusion.
Hypocalcémie	Calcium total <80mg/L Ca ⁺⁺ <40 mg/L	0.1mL/Kg de Ca Cl ₂ 10% en 30' en IV.
Acidose métabolique*	PH<7.2	1 mL/Kg de bicarbonate 8.4% en 20' en IV.
Hypokaliémie*	K<3.5 mEq/L	0.25 mEq/Kg en 30' en IV sous contrôle ECG.
Hypomagnésémie*	Mg ⁺⁺ <18 mg/L	0.2mL/Kg de MgSO ₄ 50% en 30'en IV
Hypophosphorémie *	Phosphore<22 mg/L	0.2 mL/Kg de phosphate de sodium en 30' en IV.

*La correction n'est pas systématique.

7.2.2. Nouvelles approches thérapeutiques [24]

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

De façon schématique, on peut distinguer trois grands types de modèles : les techniques d'épuration extracorporelle, l'immunomodulation et le traitement antihémostatique.

7.2.2.1. Techniques d'épuration extracorporelle

Elles ont en commun un certain nombre d'objectifs comme l'extraction des CTK de la circulation, le contrôle de l'hypoxie et de l'acidose, la diminution des besoins en drogues inotropes et la lutte contre la CIVD [129].

Ces méthodes sont au nombre de trois :

- ✓ L'oxygénothérapie extracorporelle sur membrane (ECMO) : elle agirait en réduisant le travail cardiaque, en mettant le poumon au repos et en favorisant la clairance des CTK.
- ✓ L'hémofiltration veineuse continue : cette méthode agirait en favorisant le contrôle de la température et de la volémie. On la propose avant que n'apparaisse l'insuffisance rénale, d'autant que sa mise en œuvre présente peu de risques.
- ✓ L'exsanguinotransfusion et les plasmaphérèses : elles sont utilisées depuis plus de 30 ans avec un bénéfice possible, mais cependant jamais confirmé par une étude clinique rigoureuse [46].

En fait, l'efficacité de ces méthodes serait principalement due à l'apport en quantité équilibrée de protéines déficitaires comme l'antithrombine III (AT III), les protéines C et S, le C1-inhibiteur (C1inh).

7.2.2.2. Immunomodulation

La stratégie « anti-endotoxine » et la stratégie « anti-CTK » sont les deux types d'approches utilisés.

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

Plus récemment, les résultats d'une large étude contrôlée, randomisée en double aveugle, sont en faveur d'une certaine efficacité de la rBPI21 [130]. Cette protéine, libérée par les granulocytes et dotée d'une activité anti-endotoxine démontrée, a permis de réduire significativement le taux de complications évolutives, et notamment la fréquence des recours aux amputations. Cependant, l'étude n'a pas montré de réduction significative de la létalité dans le groupe traité, peut-être par un défaut de puissance. Cette stratégie anti-endotoxine se heurte à plusieurs limites concernant notamment le pouvoir neutralisant des substances utilisées, et surtout la nécessité d'une administration la plus précoce possible, idéalement avant que ne se déclenche la cascade de l'inflammation, ce qui reste très difficile à réaliser en pratique [131].

La stratégie « anti-CTK » vise à moduler l'activation des médiateurs de la réaction inflammatoire et pourrait donc garder un intérêt à un stade plus avancé. Toutefois, cette approche n'a pas démontré une efficacité dans les différents types de sepsis, particulièrement en ce qui concerne l'anticorps anti-TNF.

7.2.2.3. Traitement antihémostatique

L'extrême gravité des phénomènes ischémiques observés au cours de certaines formes de MF a conduit à la proposition de divers traitements afin de prévenir ou de traiter les thromboses. L'héparine pourrait réduire la sévérité des nécroses distales, mais n'a pas d'effets bénéfiques sur la survie [46]. La modulation de l'activation des zymogènes par l'utilisation d'inhibiteurs des sérines protéases comme le C1inh et l'AT III a donné quelques résultats prometteurs, mais encore très limités [46]. Toutefois, plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de corriger le déficit en AT III. La substitution en AT III vise à maintenir un taux supérieur à 70% et doit être associée à l'administration d'héparine en cas de « pré-CIVD », et à celle de plasma frais congelé en cas de CIVD avérée [132].

La supplémentation en protéine C a fait preuve d'une efficacité nette. Le déficit en protéine C au cours de la MF a été démontré et s'est avéré plus marqué qu'au cours des autres sepsis [60]. Les modalités d'utilisation de la protéine C ont été codifiées par certains auteurs qui en recommandent très fortement l'usage, en association à l'héparine, et si besoin à la transfusion de plaquettes et à la supplémentation en fibrinogène [61].

La combinaison de la protéine C, de l'héparine et de l'AT III constituerait une approche assez logique, mais ce type d'approche est complexe et demeure difficile à envisager. Le plasma frais décongelé est peut-être la façon la plus simple d'apporter les composants déficitaires (inhibiteurs des sérines protéases et facteurs de coagulation) en quantité équilibrée et physiologique. Il pourrait à ce titre constituer le meilleur soluté de remplissage [46].

Quel qu'il soit, il est possible que le bénéfice du traitement antihémostatique ne soit réel que pour certaines catégories de patients, en particulier ceux qui présentent une forme clinique de gravité moyenne [133]. Chez les sujets les plus gravement atteints, ce traitement pourrait être inefficace, ou dangereux à cause des risques hémorragiques.



PREVENTION DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE



VIII. PREVENTION DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Par sa gravité et sa transmissibilité, une IIM nécessite, en plus du diagnostic immédiat, un traitement et une prophylaxie adaptés, ainsi qu'un contrôle du risque épidémique. La prophylaxie des infections à méningocoque combine de façon variable chimioprophylaxie et vaccination.

1. Chimioprophylaxie [28, 134]

1.1. Objectifs de la chimioprophylaxie

Les IIM en général et la méningite à méningocoque en particulier sont considérées comme une urgence prophylactique. La chimioprophylaxie confère une protection immédiate, à court terme, et empêche le développement de l'infection chez les sujets contaminés. Elle a donc pour objectifs l'élimination du portage de la souche virulente chez les sujets contacts du cas index, la réduction du risque de cas secondaires et la prévention de la propagation de souches virulentes dans la population. Lorsqu'un cas de MM est détecté, la chimioprophylaxie doit être administrée le plus tôt possible, de préférence dans les 24 à 48 heures.

1.2. Conduite à tenir pour la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie autour d'un cas

Face à la déclaration d'un cas d'IIM, une investigation épidémiologique doit être mise en œuvre immédiatement par les services hospitaliers et ceux de la Délégation du Ministère de la Santé concernée, notamment l'équipe de la Cellule Provinciale d'Épidémiologie. L'assistance de l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) et de la Direction de l'Épidémiologie et de la Lutte contre les Maladies (DELM) peut être requise en fonction des cas.

Cette investigation débute par une collecte et une interprétation des données relatives à la déclaration du cas, grâce à la fiche d'investigation autour d'un cas de méningite aiguë (Annexe 1).

Elle a pour but :

- ✓ la prise en charge du cas par la confirmation de la maladie, le classement du cas et l'instauration du traitement approprié ;
- ✓ l'identification des contacts familiaux et extra familiaux du malade ;
- ✓ l'identification des cas liés au cas index ;
- ✓ la définition de la population exposée ;
- ✓ la détermination des mesures préventives à instaurer.

1.3. Définition des sujets contacts

Le *N. meningitidis* est un germe strictement humain, ne survivant pas en dehors de l'organisme. Le nasopharynx de l'homme constitue l'unique réservoir et la transmission est interhumaine directe, par les sécrétions oropharyngées. De là découle la définition des sujets « contacts ».

Ainsi les sujets contacts sont des personnes ayant été exposées de façon directe aux sécrétions rhino-pharyngées d'un sujet index dans les dix jours précédant son hospitalisation. Sont donc principalement concernées les personnes qui vivent ou ayant vécu sous le même toit que le cas index lors de sa période de contagiosité. L'évaluation du risque dans les autres circonstances doit tenir compte de l'ensemble des critères suivants :

- ✓ La proximité : à moins d'un mètre, le risque de transmission des sécrétions rhino-pharyngées est plus élevé.
- ✓ Le type de contact : exclusivement les contacts en face-à-face.
- ✓ La durée : à moins d'un mètre, le risque de transmission des sécrétions rhino-pharyngées augmente avec la durée du contact.
- ✓ Lors d'un contact « bouche-à-bouche », peu importe la durée.

Actuellement, l'antibioprophylaxie doit prendre en compte tous les sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal. En général, sont concernés par la prophylaxie les sujets contacts suivants :

- ✓ les personnes vivant au domicile du cas index ;
- ✓ les personnes ayant passé la nuit dans la même pièce que le cas index dans les 10 jours précédant l'hospitalisation ;
- ✓ les personnes exposées aux sécrétions rhino-pharyngées du sujet malade dans les 10 jours précédant l'hospitalisation ;
- ✓ les camarades de jeu habituels,
- ✓ les partenaires sexuels, les flirts ;
- ✓ le personnel ayant pratiqué des manœuvres de réanimation ;
- ✓ les personnes vivant en institution avec le malade (internat, établissement scolaire, crèche, caserne, prison et autres) ;
- ✓ autres contacts étroits éventuels.

La liste détaillée des personnes concernées par la chimioprophylaxie est résumée sur le tableau de l'annexe 2.

1.4. Délai de prise en charge des sujets contacts

Il est fonction des propriétés invasives du méningocoque, le temps d'incubation variant entre 2 et 10 jours. Après acquisition du méningocoque, la maladie se développe en moyenne dans les 7 jours qui suivent. Le délai pour développer un taux d'anticorps protecteur oscille entre de 5 à 12 jours après l'acquisition du portage.

L'antibioprophylaxie devra donc être réalisée dans les plus brefs délais, de préférence dans les 24 voire 48 heures qui suivent le diagnostic de cas d'IIM infection. Compte tenu de l'incubation, la chimioprophylaxie n'a plus aucun intérêt au-delà d'un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas.

1.5. Schéma de la chimioprophylaxie

L'antibiotique choisi pour la chimioprophylaxie doit être actif sur *N. meningitidis*, atteindre des concentrations salivaires supérieures à la CMI pour *N. meningitidis*, être bien toléré et avoir peu de contre-indications. Il doit également avoir une action rapide et prolongée dans le temps. Celui-ci ne doit pas sélectionner de souches résistantes ni décapiter une éventuelle infection invasive.

La rifampicine est le médicament de choix qui répond le mieux à ces critères avec une réduction du portage de 75 à 98% une semaine après le traitement. Elle doit être utilisée en première intention. En cas d'indisponibilité, de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine, une chimioprophylaxie par ciprofloxacine orale ou ceftriaxone injectable, en dose unique, peut être envisagée. La spiramycine constitue également une alternative à la rifampicine.

Ces médicaments sont à administrer aux doses suivantes :

❖ Rifampicine [135]

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

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

La rifampicine ne devra jamais être utilisée en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants ou aux rifamycines.

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

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

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

❖ **Ceftriaxone** [134]

Elle sera administrée en dose unique par voie injectable :

- ✓ adulte : une injection unique de 250 mg ;
- ✓ nouveau-né, nourrisson, enfant : une injection unique de 125 mg.

Chez le nouveau-né, l'avis d'un spécialiste peut être requis compte tenu de certaines contre-indications de la ceftriaxone dans cette tranche d'âge. La ceftriaxone peut être utilisée chez la femme enceinte.

❖ **Ciprofloxacine** [134]

Elle sera prise par voie orale en dose unique de 500 mg chez l'adulte.

En tenant compte du contexte particulier de cette prophylaxie, la ciprofloxacine peut être utilisée chez l'enfant à la dose unique de 20 mg/kg sans dépasser 500 mg.

Elle peut être également utilisée chez la femme enceinte puisque le bénéfice attendu dans ce contexte particulier de prophylaxie l'emporte sur le risque potentiel d'atteintes cartilagineuses, qui ne peut être exclu.

❖ **Spiramycine** [135]

Le traitement sera de 5 jours par voie orale :

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

Une utilisation abusive des antibiotiques en prophylaxie expose à un risque élevé de sélection de bactéries résistantes. Il est donc important de signaler que l'antibioprophylaxie doit se faire de manière rationnelle, en limitant l'utilisation démesurée de la rifampicine qui peut être d'augmentation des risques de résistance du méningocoque, mais également d'autres agents pathogènes comme le pneumocoque, le bacille tuberculeux ainsi que d'autres germes.

Etant donné qu'il existe parfois un grand nombre de professionnels de la santé qui cherchent à bénéficier de l'antibioprophylaxie dans des situations pas toujours justifiées, seuls les professionnels ayant examiné la gorge d'un malade présentant les signes d'une toux incessante ou ayant réalisé une intubation orotrachéale sans masque de protection sont concernés de façon systématique par cette chimioprophylaxie. Le prolongement de la chimioprophylaxie aux autres contacts du milieu professionnel doit être prescrit par le médecin ou l'équipe chargée de mener l'investigation épidémiologique [28].

Il faut également noter que plusieurs mesures sont inutiles et inefficaces. Ce sont donc des mesures à proscrire. Il s'agit entre autres de :

- ✓ l'isolement des cas contacts ;
- ✓ l'éviction de la collectivité et particulièrement l'éviction scolaire des frères et des sœurs ;
- ✓ la désinfection nasopharyngée et les prélèvements nasopharyngés ;
- ✓ la désinfection ou la fermeture d'un établissement vu la fragilité du germe.

2. Vaccination

En moyenne, 50% des nouveau-nés possèdent à la naissance des anticorps dirigés contre le méningocoque. Ceux-ci sont transmis aux nourrissons par leur mère. Ces anticorps maternels diminuent de manière progressive au cours des six premiers mois, avec des titres très faibles qui sont décelables entre le 6^{ème} et le 24^{ème} mois. Étant donné que la maladie frappe principalement les sujets dépourvus d'anticorps protecteurs, la meilleure façon de prévenir les IIM consiste à induire le développement d'anticorps protecteurs par la vaccination.

Idéalement, ce vaccin ne doit pas avoir d'effet sur le portage asymptomatique, mais uniquement sur la prévention des extensions bactériémiques. En effet, le *N. meningitidis* est une bactérie strictement humaine dont le gîte naturel est le nasopharynx de l'homme : toute modification de l'environnement qui perturbera ses conditions de croissance dans le nasopharynx pourrait donc sélectionner des souches résistantes à l'action du vaccin. Une

exception à cela correspondrait au cas où l'antigène vaccinal serait spécifique des seules souches invasives. Dans ce cas, une action du vaccin sur le portage serait bénéfique puisque ce dernier aurait tendance à ne sélectionner que les seules souches commensales [136].

Le *N. meningitidis* est une bactérie extracellulaire sensible à l'activité lytique du complément après sensibilisation par des IgG. La mise en évidence de ce mécanisme d'immunoprotection qui résulte de l'immunisation naturelle par des souches de portage a conduit à l'élaboration de vaccins acellulaires induisant des IgG bactéricides [137]. La capsule polysaccharidique du méningocoque est un facteur majeur de virulence car elle permet à la bactérie d'échapper à la phagocytose primaire par les macrophages et à la lyse complément-dépendante [138]. Les vaccins actuellement disponibles contre les sérogroupe méningococciques A, C, Y et W sont fabriqués grâce aux antigènes capsulaires. Il n'existe pas de vaccin polysidique contre les méningocoques du sérogroupe B. Ce polyside est peu immunogène car il est similaire à un antigène du soi présent sur les cellules neurales, la neural cell adhesion molecule.

Aujourd'hui, on dispose de trois types de vaccins permettant de lutter contre les infections à méningocoques et de limiter les épidémies : les vaccins polysaccharidiques non conjugués, les vaccins polysaccharidiques conjugués et les vaccins protéiques multicomposants contre le méningocoque B.

Tableau VI: Vaccins disponibles contre le méningocoque [139].

Vaccin	Sérogroupe couvert
Vaccins polysaccharidiques	
Divers	Un ou plusieurs des sérogroupe A, C, W et/ou Y
Vaccins conjugués à une protéine	
Meningitec®	C
Menjugate®	C
NeisVac-C®	C
MenAfriVac®	A
Menactra®	A, C, W, Y
Menveo®	A, C, W, Y
Nimenrix®	A, C, W, Y
Vaccins conjugués combinés	
Menitorix®	C + <i>Haemophilus influenza</i> de type b
MenHibrix®	C, Y+ <i>Haemophilus influenza</i> de type b
Vaccins contre le méningocoque utilisant des antigènes sous- capsulaires	
Trumenba®	B
Bexsero®	B

2.1. Vaccins polysaccharidiques non conjugués

C'est vers la fin des années 1960 que Gotschlich a mis au point une technique de purification de polyoside capsulaire de *N. meningitidis* de haut poids moléculaire immunogène [140].

Les antigènes polysaccharidiques vaccinaux induisent une réponse immunitaire non médiée par les cellules. Ces vaccins induisent donc une immunité T indépendante, ce qui se traduit par une immunogénicité correcte chez l'adulte et le grand enfant, fondée sur la mise en jeu de l'immunité humorale sans intervention de l'immunité cellulaire et de la mémoire immunitaire [141]. Chez les jeunes enfants, malgré des titres d'anticorps anticapsulaires totaux assez élevés, les titres de serum bactericidal antibody (SBA) restent souvent indétectables ou trop bas pour conférer une protection correcte [142]. Ils sont alors peu immunogènes chez les moins de 2 ans.

L'absence de mémoire immunitaire explique le fait qu'il n'existe pas d'effet rappel lors d'injections vaccinales ultérieures. De même, les injections itératives de vaccins pourraient s'accompagner d'une diminution progressive de l'amplitude de la réponse. Ce phénomène, appelé hypo-réponse, semble affecter particulièrement le sérotype C [141]. Il serait dû à l'épuisement progressif du répertoire de lymphocyte B spécifique du polysaccharide capsulaire. Toutefois, la signification clinique de ce phénomène immunologique demeure inconnue [141].

Malgré tout, les vaccins polysaccharidiques non conjugués restent efficaces et confèrent aux sujets de plus de 18 mois une protection de 3 à 5 ans à partir du dixième jour après la vaccination. Ils ne semblent pas induire d'immunité des muqueuses et n'ont aucune influence sur le portage rhinopharyngé de ces bactéries.

2.1.1. Vaccins disponibles

À l'heure actuelle, les vaccins polysaccharidiques non conjugués disponibles sont soit les vaccins bivalents contre les sérotypes A et C, soit les vaccins quadrivalents A, C, Y, W. Même si les vaccins bivalents A+C sont encore enregistrés, dans la pratique ils ne sont plus souvent disponibles, et les seuls vaccins non conjugués effectivement à disposition sont les quadrivalents.

2.1.1.1. Vaccin méningococcique polysidique bivalent A+C

Il est composé de 50 microgrammes de polysides capsulaires purifiés de *N. meningitidis* groupe A et de 50 microgrammes de polysides capsulaires purifiés de *N. meningitidis* groupe C.

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

Les effets indésirables sont rares. Il a été observé une hyperthermie passagère chez moins de 2% des jeunes enfants. Au point d'injection peut apparaître une douleur transitoire parfois associée à une légère rougeur, un œdème ou un érythème pendant 24 heures - ces derniers effets concernent environ 40% des sujets vaccinés [143].

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

L'immunité apparaît en 7 à 10 jours et dure environ 3 ans. Il est immunogène pour le séro groupe A dès l'âge de 3 à 6 mois, mais ne l'est pas avant 18-24 mois pour le séro groupe C [144]. Il est donc préférable de ne pas procéder à la vaccination avant l'âge de 18 mois. Toutefois en cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque A, cette limite peut être ramenée à 6 mois.

2.1.1.2. Vaccin tétravalent (A, C, Y, W-135)

Le MENOMUNE® est le premier vaccin pour la prévention des infections invasives à méningocoque qui inclut les 4 sérogroupes : A, C, Y et W. Il a été retiré du marché en 2008.

Les vaccins tétravalents non conjugués sont composés de 50 microgrammes de polysides de *N. meningitidis* séro groupe A (souche A-1), 50 microgrammes de polysides de *N. meningitidis* séro groupe C (souche C11), 50 microgrammes de polysides de *N. meningitidis* séro groupe Y (souche 6306 Y) et de 50 microgrammes de polysides de *N. meningitidis* séro groupe W-135 (souche S-3233).

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

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

Chez l'adulte, ces vaccins provoquent chez la quasi-totalité des personnes et pour tous les sérogroupes une multiplication par 4 des titres d'anticorps bactéricides, et une multiplication par 2 des titres d'anticorps anticapsulaires spécifiques un mois après la vaccination [145].

Chez l'enfant, les titres d'anticorps bactéricides mesurés sont plus faibles que chez l'adulte, mais restent quand même élevés notamment pour les sérogroupes Y et W-135 [145].

Ces vaccins sont indiqués chez les voyageurs se rendant en zone d'endémie et dans une région où le risque d'infections à méningocoque A, Y ou W-135 est avéré. Ils sont obligatoires pour les pèlerins se rendant à la Mecque [134]. D'ailleurs, l'Arabie Saoudite exige la vaccination tétravalente pour tous les pèlerins à destination de la Mecque (pour le Hadj ou l'Umrah). Il sera administré à l'entourage d'un cas d'infection systémique à méningocoque de sérotype Y ou W-135, en complément du traitement prophylactique [134].

2.1.2. Efficacité et limite des vaccins polysaccharidiques non conjugués

Des études ont montré que, chez le nourrisson, le jeune enfant et l'adulte, la vaccination induit une hyporéactivité du système immunitaire, c'est-à-dire une sensibilité ou une réactivité moindre aux allergènes, vis-à-vis d'une revaccination ultérieure par un vaccin antiméningococcique polysaccharidique non conjugué [146, 147].

L'efficacité de ces vaccins non conjugués a surtout été évaluée pour les sérogroupes A et C. D'après une méta-analyse, elle est évaluée à 95% la première année pour les sujets âgés de plus de 5 ans, mais l'extension de cette protection au-delà n'est pas significative [148]. En dehors des épidémies, la protection indirecte conférée par ce type de vaccin est considérée comme négligeable [149].

2.1.3. Conclusion

Les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont utilisés depuis plusieurs années, et leur tolérance est très bonne. Ils sont dénués de risque et confèrent une immunité chez le grand enfant et chez l'adulte. Ils permettent de contrôler efficacement les flambées et épidémies d'infections méningococciques.

Les principaux effets adverses rapportés sont fréquents (40%), mais transitoires et bénins, de type douleur et rougeur au niveau du point d'injection pendant un à deux jours. Une fièvre, le plus souvent inférieure à 38,4°C, est rapportée chez moins de 5% des adultes vaccinés. Les réactions plus graves de type anaphylactique sont rares, inférieures à un cas pour un million de doses [141].

2.2. Vaccins polysaccharidiques conjugués

La conjugaison qui consiste à lier un polysaccharide capsulaire à une protéine porteuse, encore appelée vectrice, permet de transformer le polysaccharide en antigène thymodépendant, à l'instar des antigènes protéiques. Le polysaccharide constitutif de la capsule du méningocoque est isolé, purifié et ensuite couplé à cette protéine. Cette conjugaison permet d'induire, dès le plus jeune âge, la mise en jeu non seulement de l'immunité humorale, mais également de l'immunité cellulaire T et B. L'efficacité vaccinale est ainsi améliorée de façon considérable.

Avec un vaccin conjugué, les anticorps produits par l'organisme sont qualitativement plus efficaces et possèdent une meilleure activité bactéricide. De plus, le phénomène de mémoire immunitaire va permettre, lors des injections vaccinales ultérieures, un effet rappel avec la production rapide d'anticorps de forte affinité et en quantité nettement supérieure à celle observée lors de la primovaccination [141].

Les vaccins conjugués ont donc l'avantage d'être plus immunogènes, d'être actifs chez les nourrissons, de s'opposer au portage pharyngé et donc d'agir sur la circulation des souches invasives dans la population. Mais la principale limite de ces vaccins est constituée par leur coût, nettement supérieur à celui des vaccins polysaccharidiques simples.

Actuellement, les vaccins méningococciques conjugués disponibles sont au nombre de 3 : les vaccins monovalents C, les quadrivalents A, C, Y, W et un monovalent A développé en collaboration avec l’OMS, destiné spécialement à l’Afrique.

2.2.1. Vaccins conjugués monovalents C

Le polysaccharide C est couplé chimiquement à l’anatoxine tétanique ou à la protéine CRM197 de la toxine diphtérique, et adsorbé sur sel d’aluminium.

Ils sont efficaces à partir de l’âge de 2 mois et leur immunogénicité est significativement augmentée par rapport aux vaccins non conjugués. Ces vaccins sont donc utilisés en vue de l’immunisation active des nourrissons dès de l’âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues au méningocoque du sérogroupe C.

Les recommandations d’utilisation des vaccins méningococciques conjugués monovalents de sérogroupe C varient selon les pays, de l’absence de recommandation à la vaccination ciblée, ou encore à l’inscription au calendrier de vaccination généralisée. Une réduction rapide de l’incidence des IIM C a été observée dans les pays qui ont instauré une stratégie de vaccination généralisée, ce qui témoigne non seulement d’un effet direct, mais également indirect de la vaccination au-delà des populations cibles.

Au Maroc comme dans plusieurs pays d’Afrique, les vaccins anti-méningocoque C sont recommandés de façon ciblée, sans recommandation de vaccination généralisée à l’échelon national. Cette stratégie de vaccination ciblée s’adresse en particulier à certains patients à risque et aux zones ayant une incidence du méningocoque de sérogroupe C spécialement élevée, ou en cas d’épidémies.

Dans les pays qui ont inscrit ce vaccin dans leur calendrier vaccinal, des différences existent selon les schémas et les tranches d’âge ciblés. En France, le schéma vaccinal est le suivant [141] :

- ✓ Nourrisson avant 1 an : à partir de l’âge de deux mois, deux doses espacées de deux mois au moins, suivies d’un rappel après l’âge d’un an.
- ✓ Après 1 an (les enfants, les adolescents et les adultes) : une seule dose.

La nécessité d'une dose de rappel à l'adolescence pour les personnes ayant été vaccinées au cours de la petite enfance n'est pas clairement établie [141]. Dans les pays comme la France, qui n'ont pas su obtenir une couverture vaccinale permettant une immunité de groupe, il est vraisemblable qu'un rappel à l'adolescence soit d'autant plus nécessaire [141].

Les effets indésirables des vaccins conjugués monovalents C sont dans la majorité des cas bénins et transitoires. Il s'agit en outre de céphalées qui surviennent entre un et trois jours après l'injection, une douleur et une rougeur au point d'injection ainsi qu'une fièvre modérée. Ces effets semblent moins fréquents qu'avec les vaccins de la petite enfance de type pentavalent et sont habituellement transitoires. Le taux de réaction allergique de type anaphylaxie est évalué à 1 pour 500 000 doses [141].

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

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ces vaccins chez la femme enceinte et les études chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les effets tératogènes éventuels. Cependant, devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini. Pour l'allaitement, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant de prendre la décision de vacciner ou non.

2.2.2. Vaccins conjugués quadrivalents (A, C, Y, W)

Les vaccins conjugués multivalents A, C, Y, W présentent des caractéristiques d'immunogénicité proches de celles observées avec les vaccins conjugués monovalents C, notamment chez les grands enfants, les adolescents et les adultes. Cependant, chez l'enfant plus jeune, la réponse contre le sérotype C semble moins bonne qu'avec les vaccins conjugués monovalents, les titres d'anticorps obtenus étant significativement plus bas [150]. Pour cette raison, même si l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces vaccins en

Europe débute à 1 an et 2 ans respectivement, ils ne sont pas recommandés pour la protection généralisée contre le méningocoque C, sauf en cas de difficultés d'approvisionnement de vaccins conjugués monovalents C, pour une utilisation dans ce cas de préférence dans la tranche d'âge 5 à 24 ans [134].

Il n'y a pas, pour l'instant, de recommandations pour une utilisation généralisée de ces vaccins. Avec le schéma d'une dose unique, ces vaccins conjugués quadrivalents (A, C, Y, W) s'adressent donc essentiellement aux voyageurs, aux pèlerins de La Mecque (Hadj ou Umrah), aux personnes à risque élevé d'IIM (sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, sujets avec un déficit en fractions terminales du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, etc.), aux sujets se rendant dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W-135, ainsi qu'aux personnels de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque. Pour les voyageurs, la vaccination doit être pratiquée 10 jours au moins avant le départ.

2.2.3. Vaccin conjugué polysaccharidique méningococcique du sérotype A [25, 26, 151, 152]

En 2010, le vaccin polysaccharidique conjugué A (MACV) a été le premier vaccin conjugué contre les souches du sérotype A introduit en Afrique subsaharienne, au moyen de campagnes préventives de vaccination de masse dans la ceinture africaine de la méningite, ciblant les populations âgées entre 1 et 29 ans. Également appelé MenAfriVac, il s'agit d'un vaccin lyophilisé polysaccharidique capsulaire purifié du groupe A, lié par covalence à l'anatoxine tétanique qui agit comme protéine porteuse. C'est un vaccin qui a démontré une bonne immunogénicité et une bonne tolérance dans les essais cliniques [153].

Le MenAfriVac se présente actuellement sous deux formulations. La première formule, destinée aux personnes âgées de 1 à 29 ans, est composée de 10 microgrammes d'antigène polysaccharidique capsulaire purifié du sérotype A par dose. La seconde est destinée aux enfants âgés de 3 à 24 mois et contient 5 microgrammes d'antigène polysaccharidique capsulaire purifié du sérotype A lié à l'anatoxine tétanique par dose [21].

Tableau VII : Résumé des caractéristiques du vaccin MenAfriVac [21].

Nom commercial	MenAfriVac®	MenAfriVac 5 micrograms®
Type de vaccin		
	Vaccin sous-unité Vaccin conjugué contre le méningocoque A Lyophilisé	Vaccin sous-unité Vaccin conjugué contre le méningocoque A Lyophilisé
Composition d'une dose (0,5 mL)		
Substances actives	Polyosidique purifié de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A 10 µg	Polyosidique purifié de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A 5 µg
	Anatoxine tétanique (protéine porteuse) 10-33 µg	Anatoxine tétanique (protéine porteuse) 5-16,5 µg
Solvant	Chaque ampoule de solvant contient un adjuvant aluminique et du thiomersal comme conservateur. Ce solvant est une suspension homogène d'un blanc légèrement opaque et est présenté en ampoule de 5 ml.	Chaque ampoule de solvant contient un adjuvant aluminique et du thiomersal comme conservateur. Ce solvant est une suspension homogène d'un blanc légèrement opaque et est présenté en ampoules de 5 ml.
Protection contre la maladie		
	Méningococcie invasive causée par <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A uniquement	Méningococcie invasive causée par <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A uniquement
Voie d'administration (une dose de 0,5 mL prélevée dans un flacon de dix doses)		
	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire
Durée de conservation		
	36 mois à 2-8°C (substance active) 42 mois à 25°C (solvant)	36 mois à 2-8°C (substance active) 42 mois à 25°C (solvant)
Utilisation en chaîne à température contrôlée (CTC)		
	Jusqu'à quatre jours à température ambiante ne dépassant pas 40°C.	Utilisation en CTC pas approuvée à ce jour.
Présentation et type de pastille de contrôle du vaccin (PCV)		
	En flacon de 10 doses : l'utilisation de flacons de 0,5 ml de vaccin lyophilisé et d'une ampoule de 5 ml de solvant permet de reconstituer 10 doses de PsA-TT conjugué. PCV30	En flacon de 10 doses : l'utilisation de flacons de 0,5 ml de vaccin lyophilisé et d'une ampoule de 5 ml de solvant permet de reconstituer 10 doses de PsA-TT conjugué. PCV30

Depuis 2010, 24 des 26 pays de la ceinture africaine de la méningite ont introduit le MACV (Figure 11) et 260 millions de personnes ont été vaccinées. L'introduction du MACV a entraîné une diminution significative de l'incidence globale de *N. meningitidis* A dans la région. Toutefois, malgré l'immense succès de l'introduction, des cas de méningite à méningocoque A continuent à être rapportés, de manière isolée ou en petites grappes. Ceci indique que le pathogène continue de circuler dans la région, probablement dans des zones où la couverture vaccinale au MACV a été plus basse. De nouvelles cohortes non protégées sont également nées depuis la mise en place des campagnes préventives au MACV. L'afflux de nouvelles populations constitue aussi un facteur pouvant influencer le nombre de personnes à risque.

Ainsi, pour maintenir les niveaux de protection, l'OMS a souligné la nécessité d'introduire le MenAfriVac dans les programmes de vaccination systématique des enfants, ainsi que la mise en place d'une campagne de rattrapage unique couvrant les cohortes d'enfants nés après les campagnes de masse. En 2016, le Ghana et le Soudan ont été les 2 premiers pays à introduire le MACV dans leur programme de vaccination systématique à l'échelle nationale, ciblant les enfants âgés de 18 mois pour le Ghana et de 9 mois pour le Soudan. En 2017, 5 autres pays emboîtent leur pas et ajoutent le MACV à leurs programmes nationaux de vaccination systématique. Ces cinq pays sont le Mali, le Burkina Faso, La République Centrafricaine, le Niger et le Tchad. En août 2018, la Côte d'Ivoire l'a également ajouté à son programme de vaccination systématique, ciblant les enfants âgés de 9 à 11 mois. Le Nigeria et la Gambie ont ajouté le MACV à leur programme de vaccination systématique en août et avril 2019 respectivement, en ciblant les enfants âgés de 9 mois au Nigeria et de 18 mois en Gambie.

Au total, entre 2016 et 2019, 10 pays sur les 26 de la ceinture africaine ont inclus ce vaccin dans leurs programmes de vaccination systématique de l'enfant. En parallèle, des campagnes de rattrapage ont été organisées dans ces différents pays en vue de protéger les cohortes non protégées d'enfants qui n'étaient pas encore nés ou étaient trop jeunes pour être vaccinés lors des campagnes préventives de masse, correspondant aux enfants de 1 à 5 ans.

Depuis son introduction en 2010, le MACV a déjà été administré à des millions de personnes en Afrique sub-saharienne. Cependant, l'efficacité dans le temps de ce vaccin et les besoins en matière de rappels restent méconnus. Selon les résultats d'une étude publiée dans *The Lancet Infectious Diseases*, l'immunité induite par les campagnes initiales de vaccination de masse avec MenAfriVac devrait persister à des niveaux suffisants pour conférer une protection de plus de 50% sur une période de 20 ans [154]. De plus, l'immunité au niveau de la population pourrait encore être renforcée par des campagnes de masse, ou par un report de l'âge de vaccination par le biais du Programme élargi de vaccination [154].

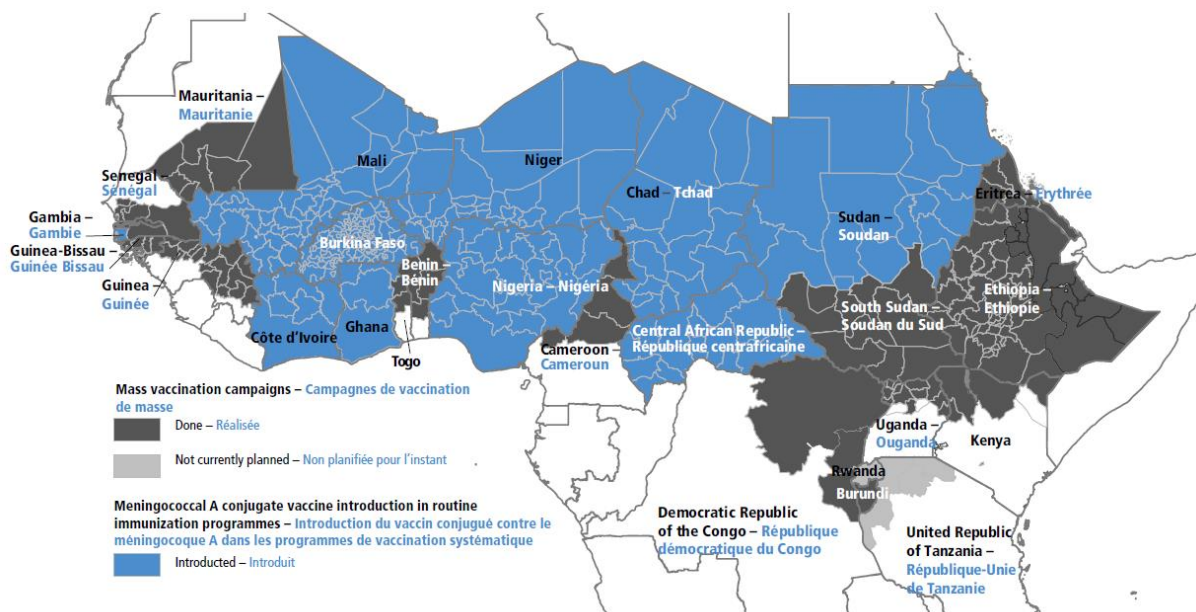


Figure 11 : Introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2010-2019 [151].

2.3. Vaccins protéiques multicomposants contre le méningocoque de groupe B

Alors que le sérotype B est le plus fréquemment rencontré dans les pays à hauts revenus, le caractère peu immunogène et le potentiel auto-antigénique de sa capsule rendent impossible la mise au point d'un vaccin polysaccharidique. Dans ce contexte, les recherches se sont orientées vers d'autres voies, en ciblant cette fois les protéines exprimées à la surface de la bactérie.

En 2013, le BEXSERO devient le premier vaccin antiméningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du sérotype B, à obtenir une AMM en Europe. Il est composé de trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche (le « factor H binding protein » ou fHbp, la « Neisseria adhesion A » ou NadA et le « Neisserial heparin binding antigen » ou NHBA) associés à des vésicules de membrane externe [155]. Le TRUMENBA®, quant à lui, comprend deux lipoprotéines recombinantes correspondant aux sous-familles A et B de fHbp. Il a obtenu une AMM européenne en 2017 [155].

L'immunogénicité de ces vaccins pour chacun des composants a été démontrée, étant tous capables d'induire des titres d'anticorps bactéricides supérieurs aux corrélats de protection (titres hSBA > 1:4), et ce quel que soit l'âge lors de la primovaccination [156, 157]. De plus, il a été montré que les anticorps persistaient à des titres protecteurs jusqu'à cinq ans après la primovaccination, avec cependant des taux d'enfants protégés à cinq ans qui variaient de 17% à 100% en fonction des souches [158]. En utilisant une technique de mesure de l'activité SBA (Serum Bactericidal Activity), des chercheurs anglais ont montré que le sérum de nourrissons vaccinés par le BEXSERO possédait une activité bactéricide qui pourrait offrir une protection contre certaines souches de méningocoque W hypervirulente [159]. Toutefois, cette potentielle efficacité croisée de BEXSERO contre les méningocoques non-B n'a pas été établie sur la base de données cliniques.

Ces vaccins protéiques multicomposants sont plus réactogènes que les vaccins conjugués, avec notamment un taux de réactions fébriles supérieur à 38,5°, de 26 à 41% lorsque le BEXSERO est administré seul [160] et allant jusqu'à 77% lors des coadministrations avec les vaccins « de routine » de la petite enfance [157]. L'administration systématique de paracétamol avant et six heures après l'injection vaccinale semble permettre un bon contrôle de la fièvre sans altérer l'immunogénicité [161].

Les indications de ces deux vaccins diffèrent, avec une AMM européenne pour des classes d'âge différentes : BEXSERO® a reçu une AMM pour les nourrissons de 2 mois et plus, et TRUMENBA® a reçu une AMM pour les individus âgés de 10 ans et plus [155]. Le TRUMENBA a obtenu une AMM en Europe, en Australie et aux États-Unis, mais il n'a été inclus dans aucun programme national de vaccination [162]. Le BEXSERO est recommandé en population générale dans certains pays (comme le Royaume-Uni depuis 2015 et l'Italie depuis 2017), alors qu'il est restreint aux populations à risque dans d'autres pays (comme la Belgique et l'Espagne) [155]. De plus, en raison du délai d'obtention d'une protection satisfaisante (deux doses minimum sont nécessaires), l'utilisation de ces vaccins pour la vaccination contre le méningocoque B n'est pas recommandée pour la protection secondaire autour des cas [155, 162].

En France, la vaccination par le vaccin BEXSERO est recommandée à partir de l'âge de 2 mois uniquement chez [155] :

- ✓ Les personnes à risque élevé de contracter une IIM, notamment les personnels de laboratoire de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque et les personnes ayant un déficit en fraction terminale du complément, ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ✓ Les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, notamment lors d'épidémies ou de grappes de cas liées à des souches de méningocoques couvertes par BEXSERO.

Il faut noter que plusieurs interrogations persistent vis-à-vis des vaccins protéiques antiméningocoque B, notamment en ce qui concerne leur capacité à induire une immunité de groupe. À l'heure actuelle, aucune étude publiée ne fait état d'un impact sur le portage rhino-pharyngé par le BEXSERO ou par le TRUMENBA [155, 162]. De plus, la faible durée estimée de protection de ces vaccins, confrontée à leur coût élevé et à la relative rareté de la méningite à méningocoque B dans plusieurs pays européens, rend complexe l'évaluation du bénéfice qu'ils pourraient apporter.



CONCLUSION



Le *N. meningitidis* constitue l'une des principales causes de méningite bactérienne et de septicémie foudroyante au Maroc et dans le monde entier. Avec une variation saisonnière, la méningite à méningocoque frappe de petits groupes dans le monde et est responsable d'une part plus ou moins importante des épidémies de méningite bactérienne.

Un dépistage rapide et une mise en place immédiate de l'antibiothérapie sont essentiels pour assurer la guérison des IIM. Cependant, malgré l'efficacité des mesures curatives et préventives, les IIM restent un problème de santé publique aux conséquences parfois fatales, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Dans ces derniers, la méningite à méningocoque entraîne encore aujourd'hui de nombreuses épidémies s'accompagnant de taux de létalité importants.

Une éradication des infections méningococciques est envisageable, mais nécessite une stratégie vaccinale durable, complète et efficace dès les premiers mois de la vie. Une amélioration des systèmes de surveillance et le développement accéléré de vaccins conjugués polyvalents à prix abordables, devraient contribuer davantage à améliorer le contrôle des méningococcies dans les pays d'Afrique subsaharienne.



RESUMES



RESUME

Titre : Infections invasives à méningocoque et Vaccination

Auteur : BANKOLE Djidjoho Ezéchiel

Rapporteur : Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Épidémie, Méningite, Méningocoque, Septicémie, Vaccination.

Les infections invasives à méningocoque (IIM) regroupent les méningites, les septicémies et chocs septiques (purpura fulminans) liés à *Neisseria meningitidis*. Il s'agit d'infections à déclaration obligatoire qui touchent préférentiellement l'enfant et l'adolescent. Ces infections posent un sérieux problème de santé publique à cause de leur gravité et de leur potentiel épidémique.

En Afrique et en particulier dans la ceinture de la méningite cérébrospinale, les méningococcies sévissent périodiquement sous forme d'épidémies dues à des clones homogènes au sein du sérotype A. Au Maroc, le sérotype B prédomine, suivi des sérotypes A, C et W. La létalité globale est actuellement de l'ordre de 10 à 12%, mais plus élevée en présence d'un purpura fulminans imposant une prise en charge précoce en préhospitalier dès sa suspicion.

Le traitement est urgent et est instauré dans l'heure qui suit le diagnostic présomptif. Il repose sur une antibiothérapie par les céphalosporines de troisième génération intraveineuse et sur un remplissage vasculaire rapide. Une prise en charge intensive et adaptée du choc septique doit être assurée en service de réanimation polyvalente.

Le diagnostic positif d'infections invasives à méningocoque et du sérotype repose sur l'isolement du germe dans le liquide céphalorachidien, dans une hémoculture ou par une réaction en chaîne par polymérisation méningocoque positive dans le liquide céphalorachidien, dans le sang ou sur une biopsie d'un purpura nécrotique.

Les mesures préventives reposent sur la vaccination et/ou l'antibioprophylaxie. La vaccination constitue la principale méthode de prévention de la méningococcie, et différents vaccins sont disponibles et peuvent être administrés de manière sûre. Cependant malgré l'efficacité de ces vaccins, des interrogations demeurent. Quelle sera l'influence de ces vaccins sur l'évolution épidémiologique ? Sur le portage sain ? Est-ce qu'on s'expose à l'apparition de nouvelles souches plus virulentes ? Le recul n'est pas encore assez important pour apporter des réponses à toutes ces questions.

ABSTRACT

Title: Invasive Meningococcal Infections and Vaccination

Author: BANKOLE Djidjoho Ezéchiel

Supervisor: Pr. Yassine SEKHSOKH

Key words: Epidemic, Meningitis, Meningococcus, Septicemia, Vaccination.

Invasive meningococcal infections (IIM) include meningitis, septicaemia and septic shock (purpura fulminans) linked to *Neisseria meningitidis*. These are notifiable infections that preferentially affect children and adolescents. These infections pose a serious public health problem because of their severity and epidemic potential.

In Africa and particularly in the cerebrospinal meningitis belt, the meningococcal disease periodically rages in the form of epidemics due to homogeneous clones within serogroup A. In Morocco, the serogroup B predominates, followed by serogroups A, C and W. The overall lethality is currently around 10 to 12%, but higher in the presence of a purpura fulminans requiring early pre-referral treatment as soon as it is suspected.

Treatment is urgent and is started within an hour of the presumptive diagnosis. It is based on antibiotic therapy with intravenous third-generation cephalosporins and rapid vascular filling. Intensive and appropriate management of septic shock must be ensured in the multipurpose intensive care unit.

A positive diagnosis of invasive meningococcal and serogroup infections is based on isolation of the germ from cerebrospinal fluid, blood culture, or by a positive meningococcal polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid, blood, or a biopsy of a necrotic purpura.

Preventive measures are based on vaccination and / or antibiotic prophylaxis. Vaccination is the main method of preventing the meningococcal disease, and different vaccines are available that can be administered safely. However, despite the effectiveness of these vaccines, some questions still remain unanswered. How will these vaccines influence epidemiology ? Its effect on the healthy volunteer ? Are we exposed to the emergence of new, more virulent strains ? The hindsight is not yet large enough to provide answers to all these questions.

ملخص

العنوان: التعفنات الغازية للمكورات السحائية و اللقاح.

الكاتب : بانكول دجيدجو هو إزيكيل

المشرف : الأستاذ ياسين السخسوخ

الكلمات الأساسية : وباء, التهاب السحايا, المكورات السحائية, انتان, لقاح

تشمل تعفنات المكورات السحائية الغازية, التهاب السحايا, تعفن الدم و الصدمة الإنتانية (فريرية خاطفة) المتعلقة بالنيسرية السحائية. تعتبر من التعفنات الواجب التبليغ عنها و التي تأثر بشكل خاص على الاطفال و المراهقين, نظرا لخطورتها و قدرتها الوبائية فإنها تمثل مشكل لصحة العامة.

في افريقيا و خاصة في حزام التهاب السحايا النخاعي, ينتشر مرض المكورات السحائية بشكل دوري على شكل اوبئة بسبب النسخ المتجانسة المتواجدة في المجموعة المصلية A . في المغرب تسود المجموعة المصلية B تليها A و C و W. نسبة الفتك الاجمالية الحالية هي 10% الى 12% و من الممكن ان تزداد في حالة وجود الفيرية الخاطفة التي تتطلب علاجاً مبكراً في مرحلة ما قبل الاستشفاء بمجرد الاشتباه في تواجدها.

العلاج استعجالي ويبدأ في غضون ساعة من التشخيص الافتراضي. يعتمد على العلاج بالمضادات الحيوية مع الجيل الثالث من السيفالوسبورين عن طريق وموسعات الحجم السريعة. يجب ضمان علاج مكثف و مناسب للصدمة الإنتانية في وحدة العناية المركزة متعددة الاستخدامات.

يعتمد التشخيص الايجابي لعدوى المكورات السحائية الغازية و تحديد المجموعة المصلية على عزل الجرثومة من السائل النخاعي, من مزرعة الدم او عن طريق تفاعل البوليمراز المتسلسل يكشف وجود المكورات السحائية في السائل النخاعي, الدم أو خزعة لفريرية نخرية.

تستند التدابير الوقائية على التطعيم و / أو الوقاية بالمضادات الحيوية. التطعيم هو الطريقة الرئيسية للوقاية من مرض المكورات السحائية, كما أن لقاحات مختلفة متاحة ويمكن تناولها بأمان. على الرغم من فعالية هذه اللقاحات ، لا تزال هناك أسئلة عديدة. ماذا سيكون تأثير هذه اللقاحات على التطور الوبائي؟ على الأشخاص ناقلين عديمي الاعراض؟ هل يمكن ظهور سلالات جديدة أكثر ضراوة؟ المعلومات المتوفرة ليست بالكفاية المطلوبة لتقديم للإجابة على كل هذه الأسئلة.



ANNEXES



Annexe 1 : Fiche d'investigation autour d'un cas de méningite aiguë

ROYAUME DU MAROC
ministère de la santé



المملكة المغربية
وزارة الصحة

DELM – DMT - SME

INVESTIGATION D'UN CAS DE MENINGITE AIGUE

Identification				Adresse du patient :			
Nom de l'hôpital :				N° d'entrée.....			
Nom, prénom :			Région :				
Age en années : ____ Age en mois (Si <1 an) : ____			Province/Préfecture :				
Sexe : Masculin : <input type="checkbox"/> Féminin : <input type="checkbox"/>			N° d'ordre Provincial : ____ CS :				
Date d'admission à l'hôpital : ____/____/____			Secteur :		Commune :		
Date de début de la maladie : ____/____/____			Localité/quartier		Milieu : U – SU - R		
Semaine :			Localité/quartier				
Scolaarisé : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui, nom de l'établissement _____							
L'histoire médicale							
Le patient a-t-il été traité par des antibiotiques durant la semaine précédent la PL? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>							
Le patient a-t-il reçu le vaccin contre la méningite? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/> Si oui, date : ____/____/____							
Renseignements cliniques		Oui	Non	NSP	Oui	Non	NSP
Température ≥ 38 °C		1	2	9	Raideur de la nuque		
Vomissement		1	2	9	Fontanelle bombée (Age<1 an)		
Pétéchie/ Purpura		1	2	9	Convulsions		
Photophobie		1	2	9	Altération de la conscience		
Céphalées		1	2	9	Coma		
Diagnostic biologique : Ponction lombaire (PL), Effectuée <input type="checkbox"/> Non effectuée <input type="checkbox"/> Si effectuée, date : ____/____/____							
Aspect du LCR:		Clair <input type="checkbox"/>	Trouble <input type="checkbox"/>	Hématique <input type="checkbox"/>	Autre _____		
Coloration de Gram :		Résultat : - Diplocoque Gram nég. <input type="checkbox"/> - Bacille Gram nég. <input type="checkbox"/> - Coccobacille Gram nég. <input type="checkbox"/> - Diplocoque Gram pos. <input type="checkbox"/> - Cocci Gram pos. en amas <input type="checkbox"/> - Pas d'organisme (Négatif) <input type="checkbox"/>					
Effectuée <input type="checkbox"/>		GB observés dans le gram? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					
Non effectuée <input type="checkbox"/>							
Culture du LCR		- Effectuée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Résultat : <i>N. m</i> <input type="checkbox"/> <i>A, B, C, W135</i> - <i>S. pn</i> <input type="checkbox"/> <i>H. Influenzae</i> <input type="checkbox"/> Autre _____			
Antigènes solubles		- Effectués : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Résultat : <i>N. m</i> <input type="checkbox"/> <i>A, B, C, W135</i> - <i>S. pn</i> <input type="checkbox"/> <i>H. Influenzae</i> <input type="checkbox"/> Autre _____			
Hémoculture :		- Effectuée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Résultat : <i>N. m</i> <input type="checkbox"/> <i>A, B, C, W135</i> - <i>S. pn</i> <input type="checkbox"/> <i>H. Influenzae</i> <input type="checkbox"/> Autre _____			
Cytologie et chimie		G.B (Elts/mm3)	P.N.N %	Lymphocytes %	G.R (Elts/mm3)	Protéines (g/l)	Glucose (g/l)
Antibiogramme		Amp R I S		Cefotaxime R I S		Chloramph R I S	
		Ery R I S		Rifampicine R I S		STX (Bactrim) R I S	
		Vanco R I S		B-Lactamase Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			R I S
Prise en charge & Diagnostic à la sortie							
Le patient a-t-il été traité par des antibiotiques durant son hospitalisation? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/>							
Si oui, quel ATB? Amp <input type="checkbox"/> Peni <input type="checkbox"/> Céphalosporines <input type="checkbox"/> Chloramphénicol <input type="checkbox"/> autre: _____							
Date de sortie ____/____/____			Diagnostic à la sortie: Méningite purulente <input type="checkbox"/> Méningite virale <input type="checkbox"/> Encéphalite Virale <input type="checkbox"/> Méningo-encéphalite <input type="checkbox"/> Autre _____				
Etat final du patient : Guéri <input type="checkbox"/>			Si complications : Convulsions après 48 h <input type="checkbox"/> Perte de l'ouïe <input type="checkbox"/>				
Complications <input type="checkbox"/> Décédé le ____/____/____			Autres complications neurologiques :				
Mesures entreprises		Enquête autour du cas : Effectuée <input type="checkbox"/> Date : ____/____/____ Non effectuée <input type="checkbox"/>					
Existence de cas secondaires, Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		Si oui, nombre de cas.....					
Nbre de personnes vaccinées :		domicile	Ecole	Travail	Autre	Total	
Nbre chimioprophylaxie :		domicile	Ecole	Travail	Autre	Total	
Date de déclaration ____/____/____		Nom du médecin déclarant :					
Classification du cas		MBP <input type="checkbox"/> MMP <input type="checkbox"/> MMC <input type="checkbox"/> Haemophilus <input type="checkbox"/> Pneumo <input type="checkbox"/> Lymphocytaire <input type="checkbox"/> Autre : _____					

Annexe 2 : Récapitulatif de l'antibioprofylaxie autour d'un cas d'IIM

SITUATIONS	Antibioprofylaxie recommandée	Antibioprofylaxie NON recommandée <i>sauf exceptions¹</i>
Entourage proche		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
Collectivité d'enfants		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies,...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités péri scolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
Ecole maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Ecole élémentaire ¹⁶ Collège ¹⁶ Lycée ¹⁶ Internat	Amis intimes Voisins de classe Personnes ayant dormi dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Université	Amis intimes	<i>Cf. « Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants »</i>
Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants		
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale <u>sans masque de protection</u> avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage	Autres personnels ayant pris en charge le malade
Sports	Partenaire(s) du malade [uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolongés en face à face : judo, rugby, lutte]	Autres personnes présentes à l'entraînement
Soirée dansante Boîte de nuit	Personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en dehors du flirt ou des amis intimes déjà identifiés)	Autres personnes ayant participé à la soirée
Voyage ⇒ avion, bus, train	Personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage Personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade	
Milieu professionnel		Personnes travaillant dans les mêmes locaux
Institutions	Personnes partageant la même chambre	Toutes autres personnes de l'institution
Milieu carcéral	Amis intimes Personnes partageant la même cellule	Personnes ayant des activités partagées

¹ Parmi ces personnes pour lesquelles l'antibioprofylaxie n'est pas recommandée, l'investigation peut toutefois identifier des personnes répondant à la définition des sujet contacts devant bénéficier d'une prophylaxie



BIBLIOGRAPHIE



- [1] **Rossau, R., et al.**, Ribosomal ribonucleic acid cistron similarities and deoxyribonucleic acid homologies of *Neisseria*, *Kingella*, *Eikenella*, *Simonsiella*, *Alysiella*, and Centers for Disease Control groups EF-4 and M-5 in the emended family Neisseriaceae. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 1989. **39**(2): p. 185-198.
- [2] **Guibourdenche, M., M. Popoff, and J. Riou.** Deoxyribonucleic acid relatedness among *Neisseria Gonorrhoeae*, *N. Meningitidis*, *N. Lactamica*, *N. Cinerea* and «*Neisseria Polysaccharea*». in *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*. 1986. Elsevier.
- [3] **Yazdankhah, S.P. and D.A. Caugant,** *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *Journal of medical microbiology*, 2004. **53**(9): p. 821-832.
- [4] **Taha, M.**, Infections à méningocoques. EMC. Maladies infectieuses, 2012. **9**(3): p. 1-17.
- [5] **Nassif, X., et al.**, Type-4 pili and meningococcal adhesiveness. *Gene*, 1997. **192**(1): p. 149-153.
- [6] **Pujol, C., et al.**, Do pathogenic neisseriae need several ways to modify the host cell cytoskeleton? *Microbes and infection*, 2000. **2**(7): p. 821-827.
- [7] **Kahler, C.M. and D.S. Stephens,** Genetic basis for biosynthesis, structure, and function of meningococcal lipooligosaccharide (endotoxin). *Critical reviews in microbiology*, 1998. **24**(4): p. 281-334.
- [8] **Lo, H., C.M. Tang, and R.M. Exley,** Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *The Lancet infectious diseases*, 2009. **9**(7): p. 418-427.
- [9] **Nassif, X., et al.**, How do extracellular pathogens cross the blood–brain barrier? *Trends in microbiology*, 2002. **10**(5): p. 227-232.

- [10] **Deghmane, A.E., et al.**, Down-regulation of pili and capsule of *Neisseria meningitidis* upon contact with epithelial cells is mediated by CrgA regulatory protein. *Molecular microbiology*, 2002. **43**(6): p. 1555-1564.
- [11] **Deghmane, A.-E., et al.**, Differential expression of genes that harbor a common regulatory element in *Neisseria meningitidis* upon contact with target cells. *Infection and immunity*, 2003. **71**(5): p. 2897-2901.
- [12] **Hubert, B., et al.**, Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *Journal of Infectious Diseases*, 1992. **166**(3): p. 542-545.
- [13] **Rameix-Welti, M.-A., et al.**, Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules. *Infection and immunity*, 2009. **77**(9): p. 3588-3595.
- [14] **Raza, M., et al.**, Effect of respiratory syncytial virus infection on binding of *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b to a human epithelial cell line (HEp-2). *Epidemiology & Infection*, 1993. **110**(2): p. 339-347.
- [15] **Peltola, V.T. and J.A. McCullers**, Respiratory viruses predisposing to bacterial infections : role of neuraminidase. *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. **23**(1): p. S87-S97.
- [16] **Shaw, M.W., N.H. Arden, and H.F. Maassab**, New aspects of influenza viruses. *Clinical microbiology reviews*, 1992. **5**(1): p. 74-92.
- [17] **Alonso, J.-M., et al.**, A model of meningococcal bacteremia after respiratory superinfection in influenza A virus-infected mice. *FEMS microbiology letters*, 2003. **222**(1): p. 99-106.
- [18] **Hedberg, S.T., et al.**, Genetic characterisation of the emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010. *Eurosurveillance*, 2011. **16**(23): p. 19885.

- [19] **Traoré, Y., et al.**, The rise and fall of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup W135 meningitis in Burkina Faso, 2002–2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2006. **43**(7): p. 817-822.
- [20] **Boisier, P., et al.**, Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X—related cases in 2006 in Niger. *Clinical Infectious Diseases*, 2007. **44**(5): p. 657-663.
- [21] **Organisation mondiale de la Santé**, Guide d'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque A : dans le programme de vaccination systématique. 2019, Genève: Organisation mondiale de la Santé.
- [22] **Santé Publique France**, Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque en France en 2018, Date de consultation Janvier 2020. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2018>.
- [23] **Lapeyssonnie, L.**, La méningite cérébro-spinale en Afrique. 1963. **28 (suppl)**: p. 1-100.
- [24] **Nicolas, P. and J. Debonne**, Infections à méningocoques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie-Maladies infectieuses*, Elsevier Masson, Paris, 2002: p. 4-250.
- [25] **Organisation mondiale de la Santé**, Lutte contre la méningite épidémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2017. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2018. **93**(14): p. 173-184.
- [26] **Organisation mondiale de la Santé**, Lutte contre la méningite épidémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2016. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2017. **92**(13): p. 145-154.
- [27] *Bulletin d'Epidémiologie et de Santé Publique*, Direction Epidémiologie Et Lutte Contre Maladies, Maroc, vol 40, 2017.

- [28] Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires, MS, Maroc, 2010.
- [29] **Ala'Aldeen, D., et al.**, Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. *Journal of clinical microbiology*, 2000. **38**(6): p. 2311-2316.
- [30] **Bourrillon, A. and E. Bingen**, Méningite à méningocoque: clinique et traitement. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2002. **5**(4): p. 207-12.
- [31] **Taha, M.-K., et al.**, Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men. *PloS one*, 2016. **11**(5): p. e0154047.
- [32] **Mohammed, I., G. Iiyasu, and A.G. Habib**, Emergence and control of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Pathogens and global health*, 2017. **111**(1): p. 1-6.
- [33] **Omeh, D., B. Ojo, and C. Omeh**, Recurring Epidemics of Meningococcal Meningitis in African Meningitis Belt: A Review of Challenges and Prospects. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 2017: p. 1-12.
- [34] **Stephens, D.S.**, Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 2009. **27**: p. B71-B77.
- [35] Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque : guide pratique OMS. 1999, Genève : Organisation mondiale de la Santé.
- [36] **Yezli, S.**, The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review. *Travel medicine and infectious disease*, 2018. **24**: p. 51-58.
- [37] **Rameix-Welti, M., et al.**, *Neisseria meningitidis* infection. Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement. *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 2005. **34**(6): p. 425.

- [38] **Densen, P.**, Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clinical and experimental immunology*, 1991. **86**(Suppl 1): p. 57.
- [39] **Franco-Jarava, C., et al.**, Complement factor 5 (C5) p. A252T mutation is prevalent in, but not restricted to, sub-Saharan Africa: implications for the susceptibility to meningococcal disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 2017. **189**(2): p. 226-231.
- [40] **Sjöholm, A.G.**, Inherited complement deficiency states: implications for immunity and immunological disease. *Apms*, 1990. **98**(7-12): p. 861-874.
- [41] **Haralambous, E., et al.**, Factor H, a regulator of complement activity, is a major determinant of meningococcal disease susceptibility in UK Caucasian patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2006. **38**(9): p. 764-771.
- [42] **Davila, S., et al.**, Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nature genetics*, 2010. **42**(9): p. 772-776.
- [43] **Densen, P., et al.**, Familial properdin deficiency and fatal meningococemia. *New England Journal of Medicine*, 1987. **316**(15): p. 922-926.
- [44] **Sjöholm, A., J. Braconier, and C. Söderström**, Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. *Clinical and experimental immunology*, 1982. **50**(2): p. 291.
- [45] **Emonts, M., et al.**, Polymorphisms in PARP, IL1B, IL4, IL10, C1INH, DEFB1, and DEFA4 in meningococcal disease in three populations. *Shock*, 2010. **34**(1): p. 17-22.
- [46] **Van Deuren, M., P. Brandtzaeg, and J.W. van der Meer**, Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clinical microbiology reviews*, 2000. **13**(1): p. 144-166.

- [47] **Stephens, D.S., L.H. Hoffman, and Z.A. McGee**, Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. *Journal of Infectious Diseases*, 1983. **148**(3): p. 369-376.
- [48] **Virji, M., et al.**, Critical determinants of host receptor targeting by *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*: identification of Opa adhesiotopes on the N-domain of CD66 molecules. *Molecular microbiology*, 1999. **34**(3): p. 538-551.
- [49] **Haneberg, B., et al.**, Factors preceding the onset of meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, symptoms of ill health. *NIPH annals*, 1983. **6**(2): p. 169.
- [50] McGee, Z.A., et al., Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Reviews of infectious diseases*, 1983. **5**(Supplement_4): p. S708-S714.
- [51] **Taha, M.-K. and J.-M. Alonso**, Le diagnostic microbiologique des infections à méningocoques. De l'identification rapide aux typages moléculaires. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2002. **5**(4): p. 197-202.
- [52] **Hibberd, M.L., et al.**, Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *The Lancet*, 1999. **353**(9158): p. 1049-1053.
- [53] **DeVoe, I.**, The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiological reviews*, 1982. **46**(2): p. 162.
- [54] **Nassif, X.**, Physiopathologie des infections méningococciques. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2002. **5**(4): p. 187-90.
- [55] **Means, T.K., D.T. Golenbock, and M.J. Fenton**, The biology of Toll-like receptors. *Cytokine & growth factor reviews*, 2000. **11**(3): p. 219-232.

- [56] **Dixon, G.L., et al.**, Endothelial adhesion molecule expression and its inhibition by recombinant bactericidal/permeability-increasing protein are influenced by the capsulation and lipooligosaccharide structure of *Neisseria meningitidis*. *Infection and immunity*, 1999. **67**(11): p. 5626-5633.
- [57] **Westendorp, R.G., et al.**, Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *The Lancet*, 1997. **349**(9046): p. 170-173.
- [58] **Brandtzaeg, P.**, Systemic meningococcal disease: clinical pictures and pathophysiological background. *Reviews in Medical Microbiology*, 1996. **7**(2): p. 63-72.
- [59] **Nieuwland, R., et al.**, Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000. **95**(3): p. 930-935.
- [60] **Fijnvandraat, K., et al.**, Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thrombosis and haemostasis*, 1995. **73**(01): p. 015-020.
- [61] **Smith, O. and B. White**, Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. *British journal of haematology*, 1999. **104**(2): p. 202-207.
- [62] **Berthier, J. and E. Hartemann**, L'incompétence myocardique dans le purpura méningococcique de l'enfant. Etude hémodynamique précoce. *La Presse médicale* (1983), 1987. **16**(11): p. 519-522.
- [63] **Maiden, M.C., et al.**, Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998. **95**(6): p. 3140-3145.
- [64] **Andersen, J., et al.**, Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. *Journal of Infection*, 1997. **34**(3): p. 227-235.

- [65] Maladies infectieuses : méningites purulentes. Date de consultation Mars 2020. Available from: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-inf-meningpuru2.shtml>.
- [66] **Aubry, P.** Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Date de consultation Mars 2020. Available from: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/meningitecerebro.pdf>.
- [67] **BOURRILLON, A.**, Méningites bactériennes et purpura fulminans de l'enfant: Urgences pédiatriques. *La Revue du praticien (Paris)*, 2001. **51**(17): p. 1898-1902.
- [68] **Cubells, C.L.**, et al., Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Pædiatrica*, 1997. **86**(1): p. 26-29.
- [69] **Benoit, F.**, Chronic meningococemia: case report and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 1963. **35**(1): p. 103-112.
- [70] **Figuroa, J. and P. Densen**, Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clinical microbiology reviews*, 1991. **4**(3): p. 359-395.
- [71] **Fijen, C.A.**, et al., Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clinical infectious diseases*, 1999. **28**(1): p. 98-105.
- [72] **Travis, S., E. Wright, and E. Innes**, Primary meningococcal arthritis. *Journal of Infection*, 1989. **19**(1): p. 79-80.
- [73] **Vienne, P.**, et al., The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 2003. **37**(12): p. 1639-1642.
- [74] **Herman, R.A. and H.A. Rubin**, Meningococcal pericarditis without meningitis presenting as tamponade. *New England Journal of Medicine*, 1974. **290**(3): p. 143-144.

- [75] **Whittle, H., et al.**, Allergic complications of meningococcal disease I—clinical aspects. *Br Med J*, 1973. **2**(5869): p. 733-737.
- [76] **Lin, V.H., et al.**, Meningococcal endocarditis presenting as cellulitis. *Clinical infectious diseases*, 1995. **21**(4): p. 1023-1025.
- [77] **Porrás, M.C., et al.**, Acute cellulitis: an unusual manifestation of meningococcal disease. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2001. **33**(1): p. 56-59.
- [78] **De Parscau, L., et al.**, Péricardite post-méningococcique chez l'enfant. Observation en faveur d'un processus immuno-allergique. *Pédiatrie (Marseille)*, 1985. **40**(6): p. 481-485.
- [79] **Laverdant, C., et al.**, Atteintes péricardiques et myocardiques au cours des méningites cérébro-spinales. *Lyon Med.*, 1972. **228**: p. 585-590.
- [80] **Brel, F., et al.**, Le méningocoque dans la pathologie infectieuse broncho-pulmonaire en 1996. *Médecine et maladies infectieuses*, 1996. **26**(10): p. 827-831.
- [81] **Janda, W.M., et al.**, Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N gonorrhoeae* in homosexual men. *Jama*, 1980. **244**(18): p. 2060-2064.
- [82] **Levy, C., et al.**, Surveillance network of bacterial meningitis in children, 7 years of survey in France. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie*, 2008. **15**: p. S99-S104.
- [83] **Erickson, L. and P. De Wals**, Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Reviews of Infectious Diseases*, 1998. **26**(5): p. 1159-1164.
- [84] **Naess, A., et al.**, Sequelae one year after meningococcal disease. *Acta neurologica scandinavica*, 1994. **89**(2): p. 139-142.
- [85] **LEFORT, A. and B. FANTIN**, Méningites purulentes. *La Revue du praticien (Paris)*, 2001. **51**: p. 603-607.

- [86] **Reinert P.**, Les méningites de l'enfant. Les Dossiers du Praticien n° 554, 2002.
- [87] **Carbonnelle, E.**, Laboratory diagnosis of bacterial meningitis: usefulness of various tests for the determination of the etiological agent. *Medecine et maladies infectieuses*, 2009. **39**(7-8): p. 581-605.
- [88] **Ballard, T.L., et al.**, Comparison of three latex agglutination kits and counterimmunoelectrophoresis for the detection of bacterial antigens in a pediatric population. *The Pediatric infectious disease journal*, 1987. **6**(7): p. 630-634.
- [89] **Barnes, R.A., P. Jenkins, and W.T. Coakley**, Preliminary clinical evaluation of meningococcal disease and bacterial meningitis by ultrasonic enhancement. *Archives of disease in childhood*, 1998. **78**(1): p. 58-60.
- [90] **Chanteau, S., et al.**, New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* serogroups A, W135, C, and Y. *PLoS Med*, 2006. **3**(9): p. e337.
- [91] **Cartwright, K., et al.**, Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *British Medical Journal*, 1992. **305**(6846): p. 143-147.
- [92] **BINGEN, E.**, Méningites bactériennes communautaires, ed. ELSEVIER. 2001: Guides Médi Bio. 178.
- [93] **Taha, M.-K., et al.**, Interlaboratory comparison of PCR-based identification and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005. **43**(1): p. 144-149.
- [94] **Taha, M.-K.**, Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *Journal of clinical microbiology*, 2000. **38**(2): p. 855-857.
- [95] **Châtelet, I.P.d., et al.**, Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clinical infectious diseases*, 2005. **40**(1): p. 17-25.

- [96] **Muhammed-Kheir, T. and A. Jean-Michel**, Le diagnostic microbiologique des infections à méningocoques. De l'identification rapide aux typages moléculaires. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2002. **5**(4): p. 197-202.
- [97] **Vázquez, J.A., et al.**, Interlaboratory comparison of agar dilution and Etest methods for determining the MICs of antibiotics used in management of *Neisseria meningitidis* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003. **47**(11): p. 3430-3434.
- [98] **Antignac, A., et al.**, Polymorphism of *Neisseria meningitidis* penA gene associated with reduced susceptibility to penicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001. **47**(3): p. 285-296.
- [99] **Oppenheim, B.A.**, Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clinical infectious diseases*, 1997. **24**(Supplement_1): p. S98-S101.
- [100] **Cavallo, J.-D., et al.**, Méningocoque : antibiogramme. EMC - Biologie Médicale, 2006. **1**: p. 1-6.
- [101] **Taha, M.-K., et al.**, Multicenter study for defining the breakpoint for rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* by rpoB sequencing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010. **54**(9): p. 3651-3658.
- [102] **Skoczynska, A., J.-M. Alonso, and M.-K. Taha**, Ciprofloxacin resistance in *Neisseria meningitidis*, France. *Emerging infectious diseases*, 2008. **14**(8): p. 1322.
- [103] Control, C.f.D. and Prevention, Emergence of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis*--Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2008. **57**(7): p. 173.
- [104] **Galimand, M., et al.**, High-level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **339**(13): p. 868-874.
- [105] **Tunkel, A.R., et al.**, Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 2004. **39**(9): p. 1267-84.

- [106] **Feldman, W.E.**, Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *The Journal of pediatrics*, 1976. **88**(4): p. 549-552.
- [107] **Schuchat, A., et al.**, Bacterial meningitis in the United States in 1995. *New England journal of medicine*, 1997. **337**(14): p. 970-976.
- [108] **Täuber, M.G. and M. Sande**, General principles of therapy of pyogenic meningitis. *Infectious disease clinics of North America*, 1990. **4**(4): p. 661-676.
- [109] **Lebel, M.H. and G.H. McCracken**, Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics*, 1989. **83**(2): p. 161-167.
- [110] **Aronin, S.I., P. Peduzzi, and V.J. Quagliarello**, Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Annals of internal medicine*, 1998. **129**(11_Part_1): p. 862-869.
- [111] **Lenoir, G., et al.**, Traitement des méningites purulentes chez l'enfant, nouveau-né exclu—Méningites à pneumocoques exclues. *Médecine et maladies infectieuses*, 1996. **26**: p. 1086-1093.
- [112] **Sáez-Llorens, X. and G.H. McCracken Jr**, Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infectious disease clinics of North America*, 1999. **13**(3): p. 619-636.
- [113] *Dictionnaire Vidal*. 80ème ed. Paris : Ed. du Vidal, 2008.
- [114] **Lucht, F., D. Peyramond, and J. Ragnaud**, conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: les méningites purulentes communautaires. *Med Mal Infect*. **26**: p. 1-8.
- [115] **World Health Organization**, Standardized treatment of bacterial meningitis in Africa in epidemic and non epidemic situations. 2007, World Health Organization: Geneva.

- [116] **Nathan, N., et al.**, Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *The Lancet*, 2005. **366**(9482): p. 308-313.
- [117] **Leclerc, F., et al.**, Purpura fulminans. *Réanimation*, 2002. **11**(3): p. 222-230.
- [118] **Pelkonen, T., et al.**, Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 2011. **11**(8): p. 613-621.
- [119] **Sande, M.A.**, Factors influencing the penetration and activity of antibiotics in experimental meningitis. *Journal of Infection*, 1981. **3**: p. 33-38.
- [120] **Tunkel, A.**, Clinical Trials Report. *Current infectious disease reports*, 2001. **3**: p. 347-351.
- [121] **Sinner, S.W. and A.R. Tunkel**, Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infectious disease clinics of North America*, 2004. **18**(3): p. 581-602, ix.
- [122] **Française, S.d.P.I.d.L.**, 17e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 2008.
- [123] **De Gans, J. and D. Van de Beek**, Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(20): p. 1549-1556.
- [124] **Waage, A., A. Halstensen, and T. Espevik**, Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *The Lancet*, 1987. **329**(8529): p. 355-357.
- [125] **Hoen, B., et al.**, Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Short text. *Med Mal Infect*, 2019. **49**(6): p. 367-398.
- [126] **Pollard, A., et al.**, Emergency management of meningococcal disease. *Archives of disease in childhood*, 1999. **80**(3): p. 290-296.

- [127] **Madhi, F., D. Qutob, and I. Hau**, Prise en charge des infections invasives à méningocoque: diagnostic, traitement et mesures préventives. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2010. **13**(2): p. 135-143.
- [128] **Leclerc, F. and O. Noizet**, Purpura fulminans méningococcique de l'enfant. *STV. Sang thrombose vaisseaux*, 2003. **15**(7): p. 397-402.
- [129] **Goldman, A.P., et al.**, Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *The Lancet*, 1997. **349**(9050): p. 466-469.
- [130] **Levin, M., et al.**, Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *The Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 961-967.
- [131] **Duncan, A.**, New therapies for severe meningococcal disease but better outcomes? *The Lancet*, 1997. **350**(9091): p. 1565-1566.
- [132] **Mertens, R., et al.**, Diagnosis and stage-related treatment of disseminated intravascular coagulation in meningococcal infections. *Klinische Pädiatrie*, 1999. **211**(02): p. 65-69.
- [133] **Nürnbergger, W., et al.**, Systemic meningococcal infection: which children may benefit from adjuvant haemostatic therapy? Results from an observational study. *European journal of pediatrics*, 1999. **158**(3): p. S192-S196.
- [134] INSTRUCTION N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
- [135] **Philippe, R.**, Antibioprophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2002. **5**(4): p. 213-6.
- [136] **NASSIF, X.**, Le point sur la vaccination antiméningococcique. *La Lettre de l'infectiologue*, 2003. **18**(3): p. 93-95.

- [137] **Goldschneider, I., E.C. Gotschlich, and M.S. Artenstein**, Human immunity to the meningococcus: I. The role of humoral antibodies. *The Journal of experimental medicine*, 1969. **129**(6): p. 1307-1326.
- [138] **Vogel, U. and M. Frosch**, Mechanisms of neisserial serum resistance. *Molecular microbiology*, 1999. **32**(6): p. 1133-1139.
- [139] **Borrow, R., et al.**, The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert review of vaccines*, 2017. **16**(4): p. 313-328.
- [140] **Gotschlich, E.C., T.Y. Liu, and M.S. Artenstein**, Human immunity to the meningococcus: III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *The Journal of experimental medicine*, 1969. **129**(6): p. 1349-1365.
- [141] **Javouhey, E., et al.**, Infections invasives à méningocoque chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2019. **32**(5): p. 232-251.
- [142] **Harris, S.L., et al.**, Age-related disparity in functional activities of human group C serum anticapsular antibodies elicited by meningococcal polysaccharide vaccine. *Infection and immunity*, 2003. **71**(1): p. 275-286.
- [143] **Lepow, M., et al.**, Meningococcal vaccines. *Vaccines*, 1999. **3**: p. 711-27.
- [144] **Denes E., Desplas M., and W. P.**, Méningite à méningocoque : clinique, diagnostic et complications. *Actualités pharmaceutiques*, 2001. **408**: p. 21-25.
- [145] **Haute Autorité de Santé, H.A.S.**, MENOMUNE, poudre et solvant pour solution injectable, vaccin méningococcique polysidique A, C, Y, W135, en flacon - (boîte de 1). 2003: Saint-Denis La Plaine.
- [146] **MacDonald, N.E., et al.**, Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *Jama*, 1998. **280**(19): p. 1685-1689.

- [147] **Borrow, R., et al.**, Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine*, 2000. **19**(9-10): p. 1129-1132.
- [148] **Patel, M. and C.k. Lee**, Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(1).
- [149] **Granoff, D.M., S. Ram, and P.T. Beernink**, Does binding of complement factor H to the meningococcal vaccine antigen, factor H binding protein, decrease protective serum antibody responses? *Clinical and Vaccine Immunology*, 2013. **20**(8): p. 1099-1107.
- [150] **Rennels, M., et al.**, Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. **23**(5): p. 429-435.
- [151] **Organisation mondiale de la Santé**, Lutte contre la méningite épidémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2018. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2019. **94**(14/15): p. 179-188.
- [152] **Organisation mondiale de la Santé.**, Lutte contre la méningite épidémique dans les pays de la ceinture africaine de la méningite, 2019. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2020. **95**(14/15): p. 133-143.
- [153] **Kshirsagar, N., et al.**, **Safety**, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007. **25**: p. A101-A107.
- [154] **White, M., et al.**, Antibody kinetics following vaccination with MenAfriVac: an analysis of serological data from randomised trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019. **19**(3): p. 327-336.
- [155] **Haute Autorité de Santé, H.A.S.**, Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Bexsero® - Feuille de route. 2019: Saint-Denis La Plaine.

- [156] **Snape, M.D., et al.**, Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *The Pediatric infectious disease journal*, 2010. **29**(11): p. e71-e79.
- [157] **Vesikari, T., et al.**, Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet*, 2013. **381**(9869): p. 825-835.
- [158] **McQuaid, F., et al.**, Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *The Pediatric infectious disease journal*, 2014. **33**(7): p. 760-766.
- [159] **Ladhani, S.N., et al.**, Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerging infectious diseases*, 2016. **22**(2): p. 309.
- [160] **Gossger, N., et al.**, Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *Jama*, 2012. **307**(6): p. 573-582.
- [161] **Prymula, R., et al.**, Safety and immunogenicity of an investigational vaccine containing two common pneumococcal proteins in toddlers: a phase II randomized clinical trial. *Vaccine*, 2014. **32**(25): p. 3025-3034.
- [162] **Haute Autorité de Santé, H.A.S.**, Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Trumenba®-Feuille de route. 2019: Saint-Denis La Plaine.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 11

سنة: 2021

التعفنات الغازية للمكورات السحائية واللقاح

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد دجيدجو هو ايزيكييل بانكول
المزاد في 29 أكتوبر 1994 بهونفي (بنين)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : وباء؛ التهاب السحايا؛ المكورات السحائية؛ انتان؛ لقاح

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة