

Synthèse

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

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

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

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

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

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

Différents germes sont responsables de méningite

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

Tableau 1 : Principaux germes rencontrés au cours des méningites bactériennes

	Nouveau-né (0-1 mois)	Nourrisson Enfant (jusqu'à 5 ans)	Enfant Adolescent Adulte jeune	Adulte
<i>H. influenzae</i> b		x		x
<i>N. meningitidis</i>		x	x	
<i>S. pneumoniae</i>		x	x	x
<i>S. agalactiae</i>	x			
<i>L. monocytogenes</i>	x			x
<i>E. coli</i> K ₁	x			
<i>M. tuberculosis</i>	x	x	x	x

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

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

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

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

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

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

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

Streptococcus agalactiae (streptocoque β hémolytique du groupe B) est responsable de méningites néonatales. C'est une bactérie commensale du tube digestif et des voies génitales de la femme, qui peut déterminer des infections opportunistes sévères, avec des localisations nombreuses le plus souvent ac-

compagnées d'une bactériémie. La classification sérologique, basée sur l'identification des antigènes polysaccharidiques de type (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI) et des antigènes protéiques, est l'instrument indispensable pour étudier sources et voies de l'infection.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Nouveau-né	Enfant	Adulte
<i>H. influenzae</i> b		C3G*	C3G*
<i>S. pneumoniae</i>		C3G* ± vancomycine	C3G* ± vancomycine
<i>N. meningitidis</i>		amoxicilline ou C3G*	amoxicilline ou C3G*
<i>S. agalactiae</i>	C3G* ou amoxicilline + gentamicine		C3G* ou amoxicilline + gentamicine
<i>L. monocytogenes</i>	amoxicilline + gentamicine		amoxicilline + gentamicine
<i>E. coli</i> K ₁	C3G* + aminoside		

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

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

mettre ce germe à leur nouveau-né. Une prophylaxie per partum peut permettre d'interrompre la transmission verticale à la naissance.

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

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

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

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

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

à l'antibioprophylaxie, quand un méningocoque du sérotype A ou C est isolé chez le malade, une vaccination est proposée aux sujets contacts.

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

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

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

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

Des inhibiteurs de la pénétration sélective des polynucléaires dans le liquide céphalo-rachidien seraient d'excellents outils pour limiter l'inflammation méningée. Les différentes protéines impliquées dans les interactions leucocytes-endothélium peuvent chacune être ciblées : sélectines (LAM 1, P-sélectine, ELAM 1...), intégrines (ICAM1 et 2...) et molécules de la superfamille des

immunoglobulines (antigènes Mac 1, LFA 1...). A ce jour, des données concernant l'action d'inhibiteurs de ces protéines n'ont cependant été obtenues que chez l'animal.

Les données épidémiologiques sur les méningites sont évolutives

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

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

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

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

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

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

Les populations des pays situés dans la « ceinture de la méningite » (zone d'Afrique subsaharienne s'étendant entre les deux tropiques) présentent plus

fréquemment des infections à *Neisseria meningitidis* de séro groupe A, et à un moindre degré de séro groupe C, alors que *Streptococcus pneumoniae* est le principal germe responsable de méningite chez l'enfant de moins de 5 ans dans les pays situés hors de la « ceinture de la méningite ».

Haemophilus influenzae de type b était, jusqu'à ces dernières années, le premier germe mis en cause dans les méningites de l'enfant de 3 mois à 4 ans. La généralisation de la vaccination du nourrisson contre *Haemophilus influenzae* b a considérablement modifié les données épidémiologiques des pays industrialisés. Ainsi, en France, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'incidence (pour 100 000) des méningites à *Haemophilus influenzae* est passée de 17,8 cas en 1987 à 3,1 cas en 1994 (données du Réseau National de santé publique). A l'heure actuelle, on ne détecte plus de cas de méningites à *Haemophilus influenzae* b chez les enfants de 0 à 4 ans dans le Val-de-Marne, département pilote de la vaccination.

Le pourcentage des séquelles liées aux infections à *Haemophilus influenzae* b est estimé à 10 % pour les pays industrialisés. Dans les pays tropicaux, ce pourcentage s'élève à 25 %. Une étude économique réalisée en France a estimé le coût moyen de prise en charge d'un cas de méningite à *Haemophilus influenzae* b à 46 000 FF (valeur 93) pour la seule phase de traitement, le coût des séquelles variant de 21 000 FF (séquelles auditives) à 301 000 FF (séquelles neurologiques majeures) par an.

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

En France, le séro groupe B est toujours majoritaire et représente 60 à 70 % des cas d'infections méningitiques ou septicémiques à méningocoque. Le séro groupe C, qui a représenté 30 % des cas de méningites à méningocoque, est en baisse significative en 1995, peut-être grâce à généralisation de la vaccination A + C chez les appelés lors de leur incorporation. Le séro groupe Y (5 à 6 % des souches) est associé dans un tiers des cas à une infection récidivante liée à un déficit immunitaire. Le séro groupe A, très minoritaire en France (0,5 % des souches isolées) est dans pratiquement tous les cas une pathologie d'importation. Le pic des méningites à méningocoque se situe à l'âge de 8 mois et 66 % de ces méningites interviennent avant l'âge de 15 ans. Les épidémies hivernales semblent favorisées par les infections respiratoires virales, qui faciliteraient le passage dans le sang du méningocoque en situation de portage. La mortalité est plus élevée pour les sérogroupes B et C et aux âges extrêmes de la vie. La survenue d'un *purpura fulminans* est le principal facteur de mauvais pronostic.

Streptococcus pneumoniae est la première cause de méningite bactérienne après 30 ans. Le taux d'attaque est le plus élevé chez le nourrisson, le pic d'incidence se situant à 8 mois. La méningite peut se développer après une pneumonie ou une otite. On note une recrudescence hivernale, indépendante d'un quelconque facteur socio-économique, mais jamais d'épidémies ni de cas secondaires. La morbidité (en particulier la surdité) et la mortalité de ce type de méningites sont les plus lourdes. Les pics de mortalité se situent avant 1 mois et après 45 ans.

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

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

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

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

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

Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b est commercialisé en France depuis mars 1992. Il s'agit d'un vaccin conjugué où le polysaccharide (PRP) est

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

En ce qui concerne *Neisseria meningitidis*, le vaccin combiné contre les sérogroupes A et C contient les polysides capsulaires purifiés de ces deux sérogroupes. Il est très bien toléré et s'administre en une seule injection, l'immunité étant acquise au bout de sept jours et la durée de protection estimée à trois ans. Cependant, il n'est pas parfaitement immunogène, puisque dans la majorité des cas, il n'induit des anticorps protecteurs qu'à partir de l'âge de 2 ans. Chez certains sujets, les anticorps peuvent cependant apparaître de manière éphémère dès l'âge de 3 mois pour le groupe A et dès l'âge de 6 mois pour le groupe C. Un vaccin contenant en plus des polysides capsulaires A et C les polysides support des sérogroupes Y et W135 est commercialisé aux États-Unis.

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

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

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

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

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

L'alternative à cette stratégie consiste à utiliser comme antigène vaccinal une protéine de la membrane externe. Pour être un bon antigène vaccinal, cette protéine devra être conservée au sein de l'ensemble des souches de l'espèce, et être exposée afin d'être accessible aux effecteurs du système immunitaire. À l'inverse de bon nombre de bactéries pathogènes, la très grande variabilité des antigènes de surface d'une souche de *Neisseria meningitidis* à l'autre, et parfois au sein d'une même souche, rend cet objectif difficile. Ainsi, différents candidats capables d'induire des anticorps bactéricides contre une souche homologue ont du être récusés sur la base de cette variabilité tandis que d'autres sont à l'étude. Cette recherche est primordiale car disposer d'un vaccin contre le sérotype B, efficace chez le nourrisson, permettra d'éradiquer, combiné au vaccin conjugué anti-A + C, toutes les méningites à *Neisseria meningitidis*.

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

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

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

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

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

Stratégies vaccinales actuelles et futures contre la méningite

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

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

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

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

En France, la meilleure stratégie repose donc sur les recommandations de la Direction Générale de la Santé (circulaire du 5 février 1990) qui préconise la vaccination des sujets contacts à partir de l'âge de 3 mois en cas de méningite à séro groupe A et à partir de l'âge de 1 an en cas de méningite à séro groupe C. Elle doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après l'apparition d'un cas de méningite à séro groupe A ou C, ce qui implique de disposer d'un diagnostic bactériologique rapide. Une vaccination trop étendue risquerait, par pression de sélection, de favoriser l'extension du séro groupe B. En France, une vaccination systématique des militaires appelés du contingent par le vaccin combiné A + C a été instituée depuis le 1^{er} octobre 1992, devant l'augmentation de l'incidence des méningites de groupe C accompagnées d'un taux de mortalité particulièrement élevé. Depuis cette date, aucun cas dû au séro groupe C n'est apparu en milieu militaire dans les populations vaccinées.

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

Ainsi, en France, la formulation officielle du calendrier vaccinal de 1995 reste très restrictive, alors même que la résistance des pneumocoques aux antibiotiques est en extension. Cette vaccination est indiquée « tous les cinq ans chez les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrotique ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée » et elle est recommandée « aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particuliè-

rement les insuffisants respiratoires et les patients ayant un terrain alcoolotabagique ». Certaines de ces indications sont par ailleurs contestées, en particulier les brèches ostéo-méningées, où la vaccination semblerait inefficace, et le syndrome néphrotique, où elle risquerait d'entraîner une poussée du syndrome et son aggravation. La drépanocytose vient certainement en tête des pathologies nécessitant une vaccination (pratiquée dès l'âge de 1 an), puisque l'enfant drépanocytaire a un risque de méningite à *Streptococcus pneumoniae* 4 à 500 fois supérieur.

Dans l'avenir, une meilleure politique vaccinale des nourrissons contre les pneumocoques et les méningites pneumococciques, mais également contre les otites à pneumocoque puisque les sérotypes sont communs, pourra être instituée lorsque les vaccins conjugués actuellement en cours de développement clinique seront disponibles. L'échec des antibiotiques face à un taux de mortalité incompressible et surtout la diffusion mondiale de souches de pneumocoques résistants aux antibiotiques sont deux données qui motivent une réflexion sur l'association de l'antibiothérapie et de l'immunoprophylaxie dans la lutte contre les infections à pneumocoques. Un usage rationnel des antibiotiques, étayé par des études épidémiologiques étendues et approfondies, doit être associé à une campagne de vaccination des adultes et des enfants. La vaccination pourrait représenter un moyen essentiel de réduire le portage des souches résistantes à la pénicilline chez les enfants, particulièrement ceux fréquentant les crèches, et éviter la diffusion de ces souches dans la communauté. Les vaccins conjugués, parce qu'ils présentent une meilleure immunogénicité et en raison de l'excellente couverture vaccinale du vaccin heptavalent pédiatrique vis-à-vis des sérotypes de pneumocoques portant une résistance à la pénicilline, pourraient aussi être proposés pour vacciner certaines populations d'adultes ayant un statut immunologique déficient. L'analyse économique d'une stratégie de vaccination contre l'ensemble des maladies à *Streptococcus pneumoniae* montre un gain considérable dans toutes les catégories d'âges, en termes d'années de vie gagnée. Le coût pour la société de la vaccination des personnes âgées est faible, tandis que la situation demande à être étudiée plus en avant en ce qui concerne la vaccination systématique des enfants.

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

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

Constats

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

- Les méningites d'origine bactérienne restent un problème de santé publique. En 1994, un peu plus de 1 000 cas de méningites ont été recensés en France, avec un taux de mortalité de 10 %. Le taux de séquelles, allant des troubles de l'audition aux déficits neurologiques majeurs, est globalement estimé à 15 % dans tous les pays industrialisés.
- La très grande majorité des méningites bactériennes est retrouvée chez l'enfant de moins de 5 ans. En France, depuis l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b, les bactéries le plus souvent mises en cause dans les méningites bactériennes de l'enfant sont *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*.
- Malgré l'étanchéité réputée de la barrière hémato-encéphalique, ces bactéries sont susceptibles de la franchir au cours de la contamination des méninges par voie hématogène.
- La méningite est une urgence médicale. L'antibiothérapie d'attaque est mise en place dès la ponction lombaire pratiquée.
- Le traitement optimal des méningites, en particulier à *Streptococcus pneumoniae*, nécessite la détection rapide de la sensibilité des germes aux antibiotiques.
- L'effet bénéfique d'une corticothérapie brève, administrée avant toute antibiothérapie, a récemment été reconnu comme susceptible de réduire les séquelles auditives et neurologiques des méningites à *Haemophilus influenzae* b, et peut-être celles des méningites à *Streptococcus pneumoniae*.
- Le vaccin conjugué dirigé contre *Haemophilus influenzae* b est d'une efficacité telle que la vaccination systématique des nourrissons pourrait conduire à l'élimination des méningites à *Haemophilus influenzae* b en France.
- Des vaccins contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A et C existent actuellement, mais ne confèrent pas de protection suffisante chez l'enfant de moins de 2 ans. Pour le séro groupe B, il n'existe aucun vaccin. Les sérogroupes de *Neisseria meningitidis* les plus communément retrouvés en France sont B, C et Y. Le séro groupe A, essentiellement retrouvé en Afrique, est responsable des grandes épidémies de méningites cérébrospinales.
- Le vaccin actuel dirigé contre *Streptococcus pneumoniae* présente une efficacité de l'ordre de 60 à 80 %, mais ne déclenche pas de réponse immune suffisante chez l'enfant de moins de 2 ans. La diffusion mondiale depuis une dizaine d'années de souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes aux antibiotiques renforce l'importance de la prévention vaccinale.

- L'arrivée prochaine de vaccins conjugués contre *Streptococcus pneumoniae* et contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupes A et C, efficaces chez l'enfant de moins de deux ans, modifiera la stratégie vaccinale. La mise au point d'un vaccin contre *Neisseria meningitidis* de séro-groupe B, en complétant le potentiel vaccinal, devrait permettre d'éradiquer les trois principaux types de méningites bactériennes.

Recommandations

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

FACE À UN CAS DE MÉNINGITE : DÉDRAMATISER LA SITUATION

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

DIAGNOSTIC : BANALISER LA PONCTION LOMBAIRE

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

TRAITEMENT : UNE ANTI-BIOTHÉRAPIE D'ATTAQUE À ADAPTER ENSUITE AUX RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES

Le traitement antibiotique d'attaque instauré juste après la ponction lombaire doit être, en l'absence d'indication de germe, une trithérapie (amoxicilline, 163

C3G et aminoside) chez le nouveau-né et une bithérapie (C3G et vancomycine) chez l'enfant et l'adulte. Ce traitement est ultérieurement adapté aux résultats des différents examens effectués sur le liquide céphalorachidien, identification de la bactérie et détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. A l'heure actuelle, ces recommandations thérapeutiques, énoncées lors de la 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de 1996, font office de référence.

En termes de recherche

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

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

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

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

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

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

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

Les voyageurs se déplaçant dans les régions endémo-épidémiques doivent être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* de séro groupe A et C, à partir de l'âge de

2 ans. Compte tenu du délai d'immunisation, la vaccination doit intervenir 10 jours au moins avant le départ dans les pays concernés. La durée d'immunisation conférée par le vaccin polysidique actuel est de 3 à 5 ans. Il est donc recommandé d'effectuer après la première vaccination une nouvelle injection tous les 3 ans.

Les sujets présentant un déficit en fractions du complément, qui constituent une population plus particulièrement exposée aux méningites à méningocoque, doivent impérativement être vaccinés, y compris s'ils demeurent sur le territoire français.

Pour juguler les épidémies à méningocoques A et C à travers le monde, une stratégie vaccinale différenciée doit être appliquée selon les régions. Dans les zones endémo-épidémiques, une vaccination de circonstance « préventive » systématique des enfants au-dessus de 2 ans et des adultes de moins de 30 ans doit être réalisée pour les régions à plus haut risque, et une vaccination de circonstance « urgente » doit être mise en œuvre, en cas d'épidémie, si la vaccination préventive n'a pas été pratiquée.

Zones endémo-épidémiques pour les méningites à *Neisseria meningitidis*

Afrique

Zone soudano-sahélienne dans tout ou partie des pays suivants : Bénin, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, Centrafrique, Côte d'Ivoire, Djibouti, Ethiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Kenya, Libéria, Mali, Maroc, Niger, Nigéria, Ouganda, Sénégal, Sierra Leone, Soudan, Tanzanie, Tchad, Togo

Amériques

Brésil

Asie et Moyen-Orient

Chine, Mongolie, Vietnam, Arabie.

En termes de recherche

- **Augmenter chez le nourrisson l'immunogénicité des vaccins actuels dirigés contre les sérogroupes A et C.**

Le vaccin actuel dirigé contre les sérogroupes A et C n'induit pas de réponse immunitaire suffisante chez l'enfant de moins de 18 mois. Le principe de la conjugaison, déjà utilisé pour le vaccin contre *Haemophilus influenzae* b, devrait permettre d'obtenir une efficacité vaccinale chez l'enfant de moins de 2 ans. Des essais cliniques de vaccins conjugués sont en cours.

- **Mettre au point un vaccin contre le séro groupe B en testant différents antigènes bactériens pour leurs propriétés immunogéniques.**

Pour éradiquer toutes les méningites à *Neisseria meningitidis*, il convient d'encourager la recherche d'un vaccin contre le séro groupe B. Le polysaccharide de séro groupe B ne peut être utilisé comme base de vaccination, sa structure étant identique à celle d'un polysaccharide retrouvé dans le système nerveux central.

La recherche d'un vaccin efficace contre les souches de *Neisseria meningitidis* du groupe B, prédominantes en France, nécessite l'identification d'un antigène vaccinal autre que le polyside, par exemple une protéine de membrane externe.

VACCINATION CONTRE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* : POUR LUTTER CONTRE L'ÉMERGENCE CROISSANTE DE SOUCHES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES, DÉVELOPPER UNE VÉRITABLE STRATÉGIE VACCINALE ANTIPNEUMOCOCCIQUE

Une plus large utilisation de la vaccination antipneumococcique se justifie pleinement par l'augmentation depuis une dizaine d'années du nombre de souches de *Streptococcus pneumoniae* multirésistantes aux antibiotiques et par l'importance de cette bactérie, non seulement dans l'étiologie des méningites bactériennes de l'enfant et du sujet âgé, mais également dans celle des pneumopathies et des otites moyennes aiguës. Une véritable stratégie vaccinale antipneumococcique doit donc être mise en œuvre.

La vaccination antipneumococcique devrait être généralisée à toutes les personnes âgées de plus de 65 ans, avec une nouvelle injection tous les 5 ans et aux adultes particulièrement sensibles aux infections à pneumocoques.

Tous les sujets à haut risque d'infections pneumococciques (à partir de l'âge de 2 ans compte tenu des caractéristiques du vaccin actuel) devraient également bénéficier d'une vaccination antipneumococcique. Les enfants drépanocytaires doivent être vaccinés à l'âge de 1 an, 2 ans puis tous les 3 ans, jusqu'à l'âge de 10 ans.

Situations définissant les groupes à risque d'infection pneumococcique

Dans le calendrier vaccinal actuel	Recommandations supplémentaires
Splénectomie	Age supérieur à 65 ans
Drépanocytose (à partir de l'âge de 1 an)	Asplénie fonctionnelle
Brèche ostéo-méningée	Transplantation
Syndrome néphrotique	Infection par le VIH (si CD4 > 200/mm ³)
Fréquentes hospitalisations	Lymphome, myélome
Insuffisance respiratoire	Diabète
Terrain alcool-tabagique	Insuffisance cardiaque ou hépatique

Outre ces facteurs de risque liés à des pathologies ou des déficits immunitaires, des fragilités associées à une cause locale comme un foyer infectieux de voisinage (ORL, fracture du rocher ou surinfection d'une valve) peuvent être impliquées dans l'apparition d'une méningite et justifier une vaccination antipneumococcique puisque le germe le plus souvent mis en cause est *Streptococcus pneumoniae*.

La vaccination systématique des sujets présentant une brèche ostéo-méningée ou un syndrome néphrotique avec le vaccin actuel a été discutée par le groupe d'experts et ne semble pas devoir être maintenue.

En termes de recherche

- **Poursuivre le développement de vaccins de meilleure immunogénicité.**

Les enfants de moins de 2 ans, particulièrement touchés par les otites moyennes aiguës et les méningites à pneumocoque, ne développent pas de réaction immunitaire au vaccin actuel et sont donc actuellement exclus de la stratégie vaccinale. Ils devraient prochainement pouvoir bénéficier d'un vaccin heptavalent conjugué, actuellement en cours de développement clinique.

CAS PARTICULIER DE LA VACCINATION CONTRE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* : POUR LES PROTÉGER CONTRE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE, VEILLER À CE QUE TOUS LES NOUVEAU-NÉS À RISQUE SOIENT VACCINÉS PAR LE BCG

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est largement admis que le BCG doit être utilisé dans les pays où la tuberculose continue de représenter un important problème de santé publique. Plusieurs études ont démontré un effet protecteur de la vaccination par le BCG chez les jeunes enfants, contre les formes graves de tuberculose, en particulier la méningite tuberculeuse.

En termes de recherche

- **Étudier les avantages et les inconvénients de la vaccination systématique par le BCG.**

La vaccination par le BCG a fait l'objet, au sein du groupe, d'un débat s'inspirant des résultats contradictoires d'études et des diverses politiques vaccinales appliquées à travers le monde. Il devient nécessaire de faire le point sur l'efficacité véritable de la prévention par la vaccination BCG de l'ensemble des épisodes tuberculeux, en fonction des différentes populations considérées.

- **Développer de nouveaux vaccins.**

Plusieurs types de vaccins sont actuellement en cours d'étude : des vaccins vivants atténués, obtenus à partir de mutants ayant perdu leur virulence et capables d'induire une protection, et des vaccins sous-unitaires, combinant plusieurs antigènes et plus particulièrement indiqués chez les personnes immunodéprimées. Enfin, l'ADN correspondant à des antigènes protecteurs pourrait être utilisé. Toutes ces approches font l'objet de recherche sous forme d'actions concertées impliquant plusieurs laboratoires européens et américains.