

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 Octobre 2016
Par Melle HENIN Amélie**

**INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE :
PHYSIOPATHOLOGIE ET VACCINS**

Membres du jury :

Président : Monsieur Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Assesseurs : Monsieur Carnoy Christophe, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2
Et Madame Singer Elisabeth, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Membre extérieur : Madame Bourgain Isabelle, Docteur en Pharmacie.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Remerciements

A Mr Aliouat,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de présider le jury. Un grand merci aussi pour les enseignements durant les années de cours, pour vos cours magistraux agréables et intéressants, pleins de petites anecdotes. Ils me sont aujourd'hui très utiles dans mon conseil officinal.

A Mr Carnoy,

Merci pour votre accompagnement. Vos conseils et votre disponibilité m'ont grandement facilité l'élaboration de ce travail. Vous avez su éveiller ma curiosité et mon intérêt pour l'immunologie durant les enseignements.

A Mme Singer,

Merci d'avoir accepté de compléter ce jury pour examiner mon travail.

A Mme Bourgain,

Merci de m'avoir donné goût au métier de pharmacien, vous m'avez fait découvrir le monde de l'officine et m'avez permis d'acquérir de l'expérience officinale durant mes années de fac.

A mes parents,

Sans vous rien n'aurait été possible, vous m'avez soutenu et encouragée dans mes choix d'orientation et durant tout mon cursus. Merci de m'avoir donné la possibilité de parcourir ce chemin. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout.

A Benjamin,

Merci pour ton amour et ta bonne humeur, de m'avoir encouragée et rassurée lorsque le stress des examens m'envahissait. Ta présence chaque jour à mes côtés est essentielle à mon bonheur.

A mes sœurs,

Nous nous sommes construites ensemble par des rires, jeux, confidences, bêtises et disputes. J'espère que notre complicité durera encore longtemps. Merci d'être toujours là pour moi.

A mon beau-frère,

Merci d'avoir agrandi la famille de par ta présence et par celle de Paul, je suis une marraine comblée !

A mes copines de fac,

Merci pour les fous rires incontrôlés, l'entraide, les sorties, les footings... Un grand merci à toi Caro pour ces dernières années, nous formions une équipe parfaite.

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Hénin
Prénom : Amélie

Titre de la thèse : Infections invasives à méningocoque : Physiopathologie et vaccins

Mots-clés :

Méningocoque, Neisseria meningitidis, méningite, purpura fulminans, vaccins conjugués, vaccins polysaccharidiques,

Résumé :

Le méningocoque est une bactérie très répandue dans le monde, elle touche à la fois les pays industrialisés et les pays en voie de développement. Elle a été l'objet de nombreuses recherches depuis les années 70 et l'est encore aujourd'hui. La gravité des infections invasives à méningocoque réside dans le fait qu'elles peuvent être mortelles très rapidement ou peuvent entraîner d'importantes séquelles. La vaccination est vite devenue incontournable dans les zones à risques.

Membres du jury :

Président : Monsieur Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Assesseurs : Monsieur Carnoy Christophe, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2
Et Madame Singer Elisabeth, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Membre(s) extérieur(s) : Madame Bourgain Isabelle, Docteur en Pharmacie.

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	11
INTRODUCTION	15
I. LES MENINGITES	16
A. LES DIFFERENTS TYPES DE MENINGITES BACTERIENNES	16
B. LA MENINGITE A MENINGOCOQUE : UNE MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE.....	17
II. LE MENINGOCOQUE OU NEISSERIA MENINGITIDIS.....	18
A. CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES	18
B. STRUCTURE DE LA BACTERIE	19
1. <i>La capsule</i>	19
2. <i>Le lipopolysaccharide bactérien (LPS)</i>	19
3. <i>Les protéines de membrane externe</i>	20
C. TYPAGE DES SOUCHES	22
1. <i>Phénotypage</i>	22
2. <i>Génotypage</i>	23
III. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE	25
A. EVOLUTION DANS LE MONDE.....	25
1. <i>La « ceinture méningitique »</i>	25
2. <i>Les épidémies de méningite à méningocoque</i>	27
3. <i>La répartition des sérogroupes</i>	29
4. <i>La situation en France</i>	29
B. PHYSIOPATHOLOGIE	31
1. <i>Transmission</i>	32
2. <i>Cheminement jusqu'au LCS</i>	32
3. <i>Multiplication et conséquences</i>	39
4. <i>Complications et cas graves</i>	40
5. <i>Autres localisations</i>	40
IV. DIAGNOSTIC	41
A. EXAMEN CLINIQUE	41
B. ANALYSE DU LCS.....	42
1. <i>Analyse macroscopique et cytologique</i>	42
2. <i>Analyse biochimique</i>	42
3. <i>Examen microbiologique</i>	42

C.	CONFIRMATION	42
1.	<i>Mise en culture</i>	42
2.	<i>Recherche des antigènes solubles</i>	43
3.	<i>Amplification génétique par PCR</i>	43
V.	TRAITEMENTS	43
A.	ANTIBIOTHERAPIE	43
B.	ANTIBIOPROPHYLAXIE	44
C.	TRAITEMENT ADJUVANT	45
1.	<i>Traitement du choc</i>	45
2.	<i>Corticothérapie</i>	45
VI.	PREVENTION	46
A.	PRINCIPE DE LA VACCINATION	46
1.	<i>Généralités</i>	46
2.	<i>La réponse immunitaire</i>	46
3.	<i>Les vaccins polysaccharidiques</i>	48
4.	<i>Les vaccins conjugués</i>	48
B.	LES VACCINS ANTI-MENINGOCOCCIQUES EN PRATIQUE	49
1.	<i>Population cible</i>	49
2.	<i>Les vaccins disponibles en France</i>	50
3.	<i>Les vaccins anti-méningococciques dans le monde</i>	52
4.	<i>Un vaccin pour l'Afrique</i>	53
C.	LA NECESSITE DE VACCINER	56
1.	<i>Incidence et mortalité</i>	57
2.	<i>Les bénéfices de la vaccination</i>	57
D.	LA PARTICULARITE DU MENINGOCOQUE DU GROUPE B	58
1.	<i>Un méningocoque pas comme les autres</i>	58
2.	<i>Premiers pas vers une alternative au vaccin polysaccharidique</i>	58
3.	<i>A la recherche d'un vaccin protéique universel</i>	60
4.	<i>Une nouvelle stratégie vaccinale</i>	62
5.	<i>Perspectives et études en cours</i>	65
VII.	SURVEILLANCE	67
	CONCLUSION	68
	BIBLIOGRAPHIE	69
	ANNEXE 1	77
	ANNEXE 2	77

Table des illustrations

Figure 1 : Epidémiologie des méningites bactériennes de 2001 à 2012 (2)	16
Figure 2 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque par groupes d'âge en France, 2013 (8)	18
Figure 3 : Structures de surface de <i>Neisseria meningitidis</i> (6)	19
Figure 4 : Surface de <i>N. meningitidis</i> , comprenant les protéines d'opacité Opa et Opc (18)	21
Figure 5 : Ceinture de la méningite en Afrique (23)	25
Figure 6 : Tendances de la méningite épidémique dans la ceinture méningitique de 1970 à 2006 (Nombre de cas par année) (22).....	26
Figure 7 : Epidémiologie dans la ceinture méningitique de 2009 à 2014 (d'après les chiffres des bulletins de surveillance de l'OMS disponibles sur http://www.meningvax.org/fr/epidemic-updates.php)	26
Figure 8 : Principales épidémies de méningite à méningocoque de 1971 à 1995 (23)	27
Figure 9 : Propagation du méningocoque lors de pèlerinages à La Mecque (25).....	28
Figure 10 : Répartition mondiale des sérogroupes du méningocoque, 2012 (6)	29
Figure 11 : Nombre annuel de cas déclarés (déclaration obligatoire) et taux d'incidence des infections invasives à méningocoque corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2013 (8)	30
Figure 12 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 1999-2013 (8).....	30
Figure 13 : Répartition globale et des sérogroupes B et C du méningocoque en France, 2013 (8).....	31
Figure 14 : Représentation de l'adhésion et la traversée de l'épithélium respiratoire par <i>N. meningitidis</i> (14)	33
Figure 15 : Formation de la plaque corticale et transcytose du méningocoque (33). 35	
Figure 16 : Recrutement des PNN au site de l'infection par <i>N.m.</i> via le gradient de cytokines (40)	36
Figure 17 : Inhibition de l'activation des LcTCD4+ via la liaison Opa-CEACAM1 (43)	38
Figure 18 : Profil de l'évolution des taux d'anticorps après deux doses de vaccin polysaccharidique ou conjugué (55)	49

Figure 19 : Tableau récapitulatif des campagnes de vaccination prévues (68)	54
Figure 20: Gain de place sans l'obligation d'utiliser les accumulateurs de froid dans les porte-vaccins.....	55
Figure 21 : Nombre de cas d'IMM par séro groupe déclarés en France de 1985 à 2008 (74)	57
Figure 22 : Arbre phylogénétique de fHbp exprimé chez <i>N. meningitidis</i> B (87).....	60
Figure 23 : Illustration du principe de la « vaccinologie inverse » (92)	62
Figure 24 : Composants vaccinaux introduits dans le 4CMenB (93)	63
Figure 25 : Recombinaison génétique du plasmide de <i>N. m. B</i> (102).....	66
Figure 26 : IIM identifiées par le CNRM de 2006 à 2014 (NG : « non génogroupable »)	67

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyiboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
App	<i>adhesion and penetration protein</i>
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCR	<i>B Cell Receptor</i>
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
C4bp	<i>C4 binding protein</i>
cc	complexe clonal
CEACAM	<i>Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule</i>
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNRM	Centre National de Référence sur le Méningocoque
CrgA	<i>Contact regulated gene A</i>
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Public de France
CTC	Chaîne à Température Contrôlée
DGS	Direction Générale de la Santé
FDA	<i>Food and drug administration</i>
fHbp	<i>factor H binding protein</i>
GNA	<i>Genome derived antigen</i>
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
hSBA	<i>Serum Bactericidal Antibody assay with human complement</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IgA	Immunoglobuline type A
IgG	Immunoglobuline type G
IgM	Immunoglobuline type M
IIM	Infections Invasives à méningocoques
InVS	Institut de Veille Sanitaire
ITAM	<i>Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif</i>
ITIM	<i>Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif</i>
kg	kilogrammes
LAMP1	<i>Lysosome-Associated membrane glycoprotein 1</i>
LCR ou LCS	Liquide Céphalo-Rachidien ou Liquide Cérébro-Spinal
LPS ou LOS	Lipopolysaccharide ou Lipo-oligosaccharide
MAC	Complexe d'attaque membranaire

MATS	<i>Meningococcal Antigen Typing System</i>
MBL	<i>Mannose-Binding Lectin</i>
mg	milligrammes
µg	microgrammes
MLST	<i>Multilocus sequence typing</i>
MVP	<i>Meningitis Vaccine Project</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
NadA	<i>Neisserial adhesin A</i>
NahhA	<i>Neisserial hia homologue A</i>
NCAM	Cellules du tissu neuronal humain
NHBA	Antigène de liaison à l'héparine
NLR	<i>Nod-Like-Receptor</i>
NspA	<i>Neisserial serine protease A</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMV	<i>Outer Membrane Vesicle</i> (Vésicule de membrane externe)
Opa	Protéine d'opacité type a
Opc	Protéine d'opacité type c
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PATH	Programme pour une technologie appropriée en matière de
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reaction en chaîne par
PIP2	phosphatidylinositol biphosphate
PNN	Polynucléaire neutrophile
PorA	Porine A
PorB	Porine B
PptB	<i>piline phosphotransférase B</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
PVC	Pastille de Contrôle du Vaccin
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SBA	Serum Bactericidal Antibody assay
SMR	Service médical rendu
ST	Séquence type ou génotype
TLR	<i>Toll-Like-Receptor</i>

INTRODUCTION

Alors que chez une minorité de la population le méningocoque est présent de façon commensale, il est néanmoins capable de provoquer des infections graves chez la majorité d'entre nous. Les infections invasives à méningocoques constituent ainsi une réelle menace tant dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés, de par leur mortalité mais également le risque de séquelles graves après rémission.

Face aux épidémies de méningite, le besoin de développer des vaccins est devenu rapidement essentiel, poussant les recherches toujours plus loin, provoquant le développement de nouvelles stratégies vaccinales.

Aujourd'hui, en dépit de l'inquiétude du grand public vis-à-vis des vaccins, il est important de se rappeler leur impact sur la disparition de certaines pathologies. Nous verrons que les vaccins anti-méningococciques apportent des bénéfices considérables contre les infections mais permettent aussi de réels progrès de la vaccination.

Ce travail est organisé en plusieurs parties. La première est consacrée à la présentation de la bactérie et les infections engendrées par cette dernière, suivie de l'épidémiologie et le cheminement de la bactérie lors de l'infection. Les outils de diagnostic et les recommandations de traitements en vigueur ont été exposés en seconde partie. Finalement, nous avons développé l'histoire des vaccins contre le méningocoque et évoqué la surveillance mise en place pour une meilleure prévention.

I. LES MENINGITES

Une méningite est une inflammation des méninges, enveloppes du cerveau et de la moelle épinière. Elle peut être causée par un virus ou une bactérie. Il existe des méningites d'origine fongique : elles sont très rares mais malheureusement très graves donc hautement surveillées. Les méningites virales sont bénignes alors que les méningites bactériennes peuvent avoir des conséquences graves voire létales (1).

A. Les différents types de méningites bactériennes

De nombreuses bactéries peuvent être responsables d'une méningite. On peut en effet citer *Neisseria meningitidis* (méningocoque), *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Haemophilus influenzae*. Pour ces trois bactéries, il existe des vaccins recommandés qui, même s'ils ne couvrent pas l'ensemble des sérotypes, ont permis une nette diminution du nombre de cas de méningites. D'autres germes peuvent entraîner une méningite tels que *Listeria monocytogenes*, les Streptocoques des groupes A et B, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* et les Salmonelles (Figure 1) (2,3).

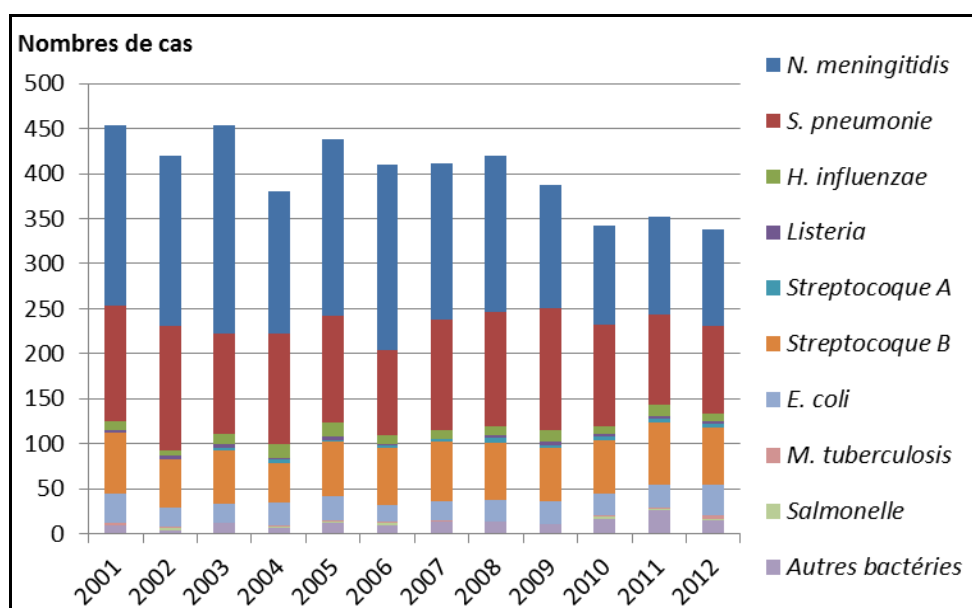


Figure 1 : Epidémiologie des méningites bactériennes de 2001 à 2012 (2)

Dans ce travail, nous nous concentrerons sur les infections invasives à méningocoque, notamment sur la méningite pour laquelle *Neisseria meningitidis* est tristement célèbre.

B. La méningite à méningocoque : une maladie à déclaration obligatoire

La méningite à méningocoque est l'infection invasive à méningocoque (IIM) la plus fréquente et fait partie des maladies à déclaration obligatoire. A cet effet, une fiche de déclaration cerfa est disponible sur le site de l'Institut de veille sanitaire (Annexe 1).

« Conformément à l'avis du Conseil supérieur d'hygiène public de France (CSHPPF), est considéré comme IIM tout cas (bactériémies, méningites, arthrites, péricardites, etc.) remplissant l'un au moins des critères ci-dessous.

Critères de notification d'IIM

1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR (réaction en chaîne par polymérase) positive à partir d'un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien (LCR)), liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.

2. Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCR.

3. 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'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines.

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

Tout cas répondant à ces critères doit être signalé sans délai à l'autorité sanitaire (ARS) afin que la recherche des sujets contacts soit réalisée et la prophylaxie mise en œuvre.

En dehors des cas répondant à cette définition, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage du malade, y compris lors des infections pour lesquelles une souche de méningocoque a été isolée dans la gorge ou les bronches. » (4)

II. LE MENINGOCOQUE OU NEISSERIA MENINGITIDIS

A. Caractéristiques bactériologiques

Le méningocoque appartient à la famille des *Neseriaceae* et fait partie des espèces pathogènes du genre *Neisseria*. C'est un Cocci à gram négatif nommé *Neisseria meningitidis*. On le retrouve dans le rhinopharynx chez 10% de la population, principalement les adolescents, sans qu'il y ait le moindre symptôme ou dérangement. Cela peut durer quelques mois à quelques années. Le réservoir est essentiellement humain.

On distingue 12 sérogroupes de *Neisseria meningitidis* dont seuls 6 sérogroupes sont pathogènes : A, B, C, Y, X et W135. Les infections invasives à méningocoque (IIM) touchent le plus souvent les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans puis il existe un pic d'incidence moindre vers l'âge de 15 ans (5–7) et un autre après 85 ans (Figure 2).

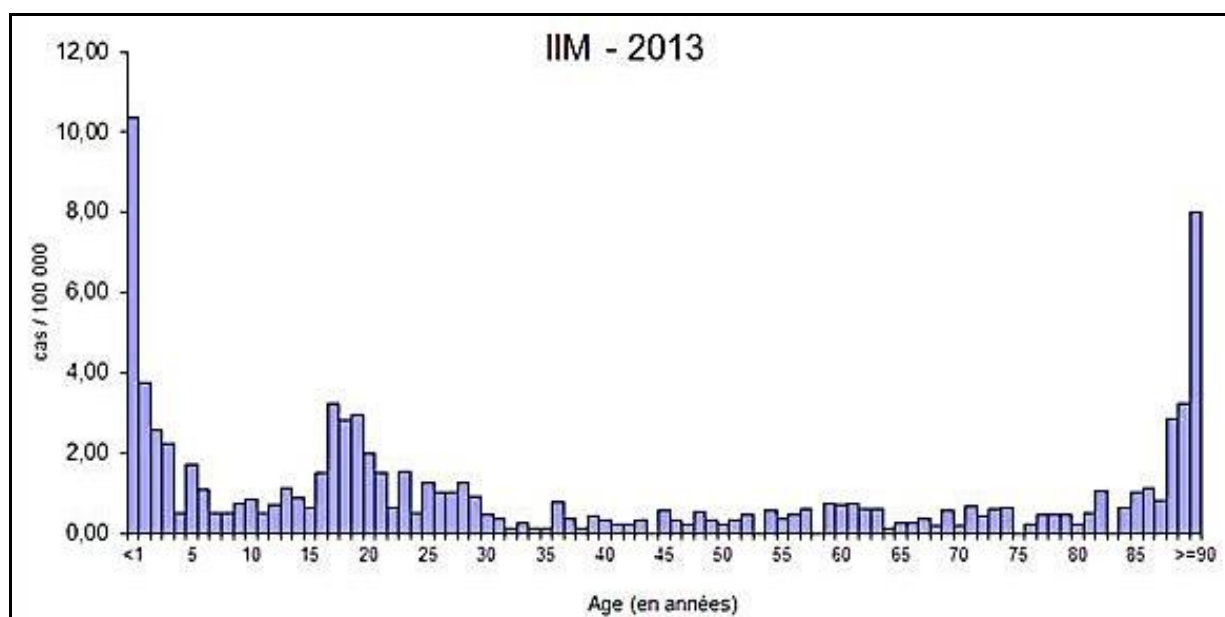


Figure 2 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque par groupes d'âge en France, 2013 (8)

Ces pics correspondent aux périodes d'immuno-immaturité (moins de 5 ans), celle de l'adolescence où la promiscuité est importante (de 15 à 20 ans), puis à l'immuno-sénescence (plus de 85 ans) (7–9).

B. Structure de la bactérie

Les souches virulentes de *Neisseria meningitidis* sont toutes capsulées. Elles contiennent également à leur surface des pili et des protéines de membrane externe.

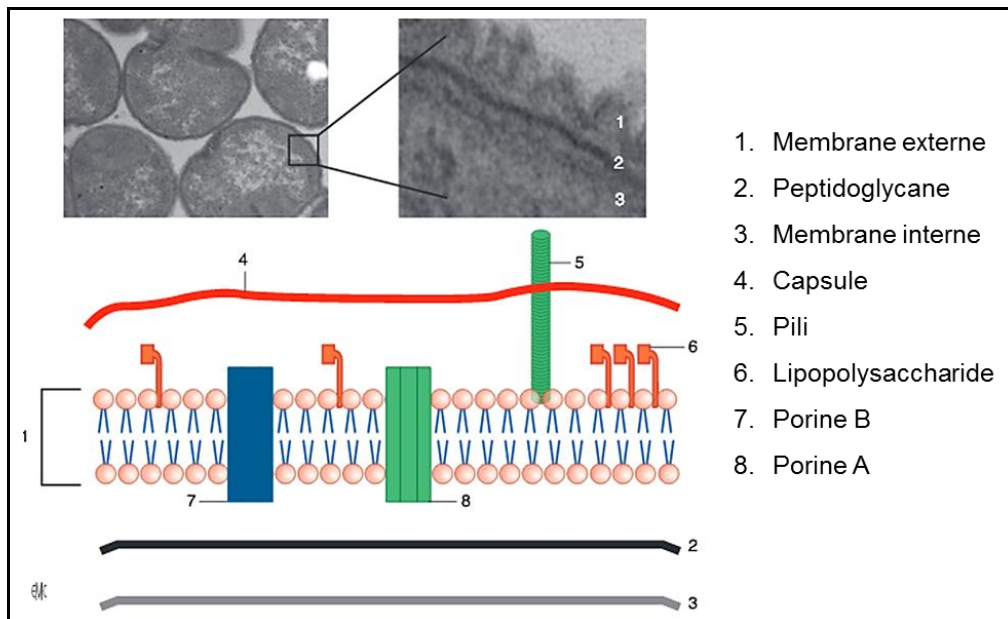


Figure 3 : Structures de surface de *Neisseria meningitidis* (6)

1. La capsule

Au-delà de permettre la détermination du sérotype par la nature du polysaccharide la constituant, la capsule de *N. meningitidis* a un rôle essentiel : elle permet la survie de la bactérie dans le sang de l'hôte en inhibant la phagocytose et en fixant des régulateurs négatifs du complément tel que le facteur H (6,10).

2. Le lipopolysaccharide bactérien (LPS)

Le lipopolysaccharide (LPS ou lipo-oligosaccharide LOS) est présent chez toutes les bactéries à Gram négatif, chez qui il constitue des unités répétitives appelées « motifs moléculaires liés aux pathogènes » ou PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) reconnues par les « récepteurs de motifs » ou PRR (*Pattern Recognition Receptors*) (11). Il est composé de 3 parties : le lipide A, le core et l'antigène O. Le LPS est une endotoxine qui, à forte dose peut provoquer un choc septique grave pouvant entraîner la mort. En effet, la reconnaissance du lipide A par le récepteur TLR4 (*Toll-Like-Receptor* type 4) est à l'origine de la réaction immunitaire lors de l'arrivée du méningocoque dans le compartiment sanguin. De

plus, sa sialylation y permet la résistance à l'action bactéricide du complément et à la phagocytose.

Enfin, le lipopolysaccharide permet de déterminer l'immunotype de *N. meningitidis*. On en distingue 12 (L1-12) dont L3, l'immunotype le plus courant dans les souches invasives (7,12).

3. Les protéines de membrane externe

a. Les pili

Les pili sont des structures fibreuses à la surface de la bactérie. *N. meningitidis* possède des pili de type IV.

Ils font partie des facteurs de virulence au même titre que la capsule. Ils sont constitués de sous-unités de piline. On en distingue 23 différentes parmi lesquelles on trouve :

- PilE la sous-unité majeure dans les pili de type IV,
- PilX surtout impliquée dans l'agrégation entre bactéries,
- PilV jouant un rôle important dans l'adhésion à la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Ces structures de surface permettent l'adhérence aux cellules épithéliales et endothéliales lors de la transmission et la multiplication dans la circulation sanguine, notamment grâce à leur système d'extension-rétraction médié par la protéine PilT (12–15).

b. Les porines

Les porines A et B permettent le transport des nutriments nécessaires à la bactérie à travers la membrane.

La porine A permet la liaison du facteur C4BP (*C4 binding protein*) du complément à la surface de la bactérie. Il en résulte une régulation négative du système du complément, favorisant ainsi la survie de la bactérie vis-à-vis de la lyse par le complexe d'attaque membranaire (MAC). Elle est le constituant principal des vésicules de membrane externe (OMV pour « *Outer membrane vesicle* »). Ces vésicules se composent d'une bicouche de phospholipides contenant diverses protéines de membrane externe (lipoprotéines, et lipopolysaccharides) ; leur rôle n'est pas tout à fait élucidé. Certains vaccins en contiennent.

Notons que la porine A permet de définir le sous-sérotype et la porine B, également présente à la surface de *N. meningitidis*, le sérotype (7,10,16,17).

c. Les protéines d'opacité Opa et Opc

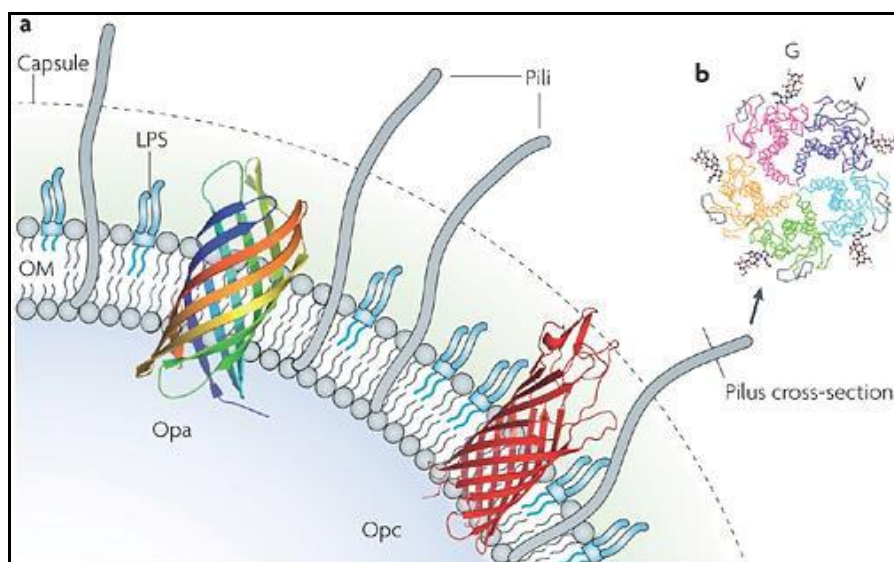


Figure 4 : Surface de *N. meningitidis*, comprenant les protéines d'opacité Opa et Opc (18)

Les protéines d'opacité, comme leur nom l'indique, rendent la bactérie opaque lors de l'observation au microscope. Ce sont des adhésines qui ont un rôle essentiel dans l'adhésion aux cellules épithéliales et endothéliales de l'hôte, ainsi qu'aux protéines de la matrice extracellulaire telles que la vitronectine et la fibronectine (19). Si Opa est exprimée à la surface de tous les agents du genre *Neisseria*, Opc est quant à elle spécifique de *Neisseria meningitidis* (14).

D'autres protéines à la surface de *N. meningitidis* ont un rôle dans l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales et endothéliales mais à moindre degré. On peut alors les qualifier « d'adhésines mineures », et sont moins nombreuses sur la membrane externe : NadA (*Neisserial adhesin A*), NhhA (*Neisserial hia homologue A*), App (*adhesion and penetration protein*) et NspA (*Neisserial serine protease A*) font partie de ces protéines dites mineures (14).

d. Protéase IgA1

La protéase IgA1 est capable de cliver les immunoglobulines de type A (IgA) humaines. Cela est d'autant plus intéressant que les IgA sont les anticorps spécifiques des muqueuses et que l'invasion débute via ces dernières. Cette enzyme est aussi capable de cliver le LAMP1 (protéine membranaire de liaison du lysosome type 1). Ces deux actions contribuent à la survie de *N. meningitidis* lors de son invasion (20).

e. La protéine de liaison au facteur H (fHbp)

La lipoprotéine fHbp (*factor H binding protein*) est ubiquitaire chez les méningocoques, c'est un facteur de virulence capable de lier le facteur H humain. En le bloquant, fHbp permet une régulation négative du complément à la surface de la bactérie, favorisant alors sa protection contre la lyse du complément (16).

f. L'antigène de liaison à l'héparine (NHBA)

L'antigène de liaison à l'héparine (NHBA) est également une lipoprotéine ubiquitaire chez les méningocoques. Elle recrute l'héparine à la surface bactérienne, améliorant ainsi la résistance au sérum (16).

g. Le système de captation du fer

Le méningocoque possède un système de captation du fer non sidérophore. Celui-ci permet à la bactérie de puiser le fer, nécessaire à sa croissance, dans les réserves de son hôte à partir des protéines de transport du fer telles que la lactoferrine et la transferrine ou de composés héminiques tels que l'hémoglobine (6,7).

C. Typage des souches

1. Phénotypage

Le phénotypage consiste à déterminer le sérotype, le sérotype et le sous-type de la bactérie à l'aide de méthodes de reconnaissance immunologiques de diverses structures de la surface bactérienne. Cela permet de caractériser la souche par une « formule antigénique » reprenant ces trois éléments.

Le sérotype est défini par la structure biochimique du polysaccharide capsulaire de la bactérie. Les sérotypes B, C, W135 et Y contiennent de l'acide sialique sous différentes formes :

- Les sérotypes B et C contiennent des homopolymères de l'acide N-acétylneuraminique
- Les sérotypes Y et W135 contiennent des disaccharides formés de l'acide sialique, de glucose ou de galactose.

Les sérotypes A et X sont, quant à eux, composés respectivement de N-acétylmannosamine-6-phosphate et de N-acétyl-D-glucosamine-1-phosphate (7).

Ce sont les diversités antigéniques des porines PorB et PorA qui permettent de compléter la formule antigénique de la souche avec la détermination respectivement du sérotype et du sous-type.

En résumé, une souche peut être caractérisée par sa formule antigénique : **sérogroupe** : **sérotype** : **sous-type**, par exemple : B : 14 : 1,7.

Phénotypage	Éléments de structure bactérienne
sérogroupe	Polysaccharide capsulaire
sérotype	Porine B
sous-type	Porine A

Cependant, en France, près de la moitié des souches de méningocoque sont dites « non typables et non sous-typables », car non caractérisables par la technique utilisée aujourd'hui. De plus, cette caractérisation est insuffisante pour un suivi fiable de la diffusion des souches et une compréhension de l'épidémiologie (6,7).

2. Génotypage

Le génotypage se fait par l'analyse de la variation nucléotidique de sept gènes de ménage (non régulés) de l'ADN bactérien. Une combinaison de sept allèles définit la séquence-type (ST ou génotype). Ainsi, deux souches identiques pour cette méthode MLST (*Multilocus sequence typing*) auront les sept allèles identiques. Par contre, si un ou deux allèle(s) diffère(nt) d'une souche à l'autre, on qualifiera ce groupe de souches de « complexe clonal » ; ces souches ont alors probablement la même origine car sont très proches. Le génotypage de souches isolées de patients souffrant d'IIM a montré que les souches invasives n'appartiennent qu'à un nombre limité de complexes clonaux, il permet une meilleure compréhension des données épidémiologiques et d'identifier les souches émergentes.

Néanmoins, il est possible de trouver des souches de sérogroupe différents dans un même complexe clonal. En effet, une souche peut changer sa capsule en modifiant son gène de biosynthèse, transformant alors son sérogroupe en un différent de celui des souches de son complexe clonal. Cette originalité est possible grâce au transfert horizontal d'ADN (au sein d'une même génération) entre les souches, par transformation et recombinaison. Les mutations qui en découlent confèrent aux bactéries qui les acquièrent soit un avantage sélectif d'échappement à l'immunité, soit la possibilité d'émerger et effectuer une expansion clonale.

C'est par cette méthode MLST que cinq complexes clonaux qualifiés d' « hyper invasifs » ont été identifiés :

- les complexes clonaux ST-41/44, ST-32, et ST-269 appartenant majoritairement au sérotype B ;
- les complexes clonaux ST-11 et ST-8 appartenant majoritairement au sérotype C.

Le sérotype A contiendrait quant à lui des complexes clonaux très divers et distincts de ces cinq complexes clonaux majeurs.

Les souches du sérotype Y font principalement partie de la lignée ST-23.

Il semblerait que l'émergence du sérotype W135 en 2000 ait pour origine un changement capsulaire de souches du sérotype C. En effet, le sérotype W135 appartient au complexe clonal ST-11 très fréquemment associé au sérotype C (6,7,15).

III. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

A. Evolution dans le monde

Neisseria meningitidis est la seule bactérie pouvant engendrer des épidémies de méningite. Les infections méningococciques sont endémiques, avec 500 000 cas par an selon l'OMS. On observe une recrudescence annuelle de la 1^{ère} à la 26^{ème} semaine dans les pays industrialisés où on comptabilise 1 à 3 cas pour 100000 habitants (1). Dans le monde, le méningocoque est prédominant en Afrique, notamment dans la ceinture de la méningite.

1. La « ceinture méningitique »

Le terme « ceinture méningitique » ou « ceinture de la méningite » a été introduit en 1963 par Léon Lapeyssonnie. Il l'a définie comme étant une « mince et longue bande de terrain qui court de l'Atlantique à la Mer Rouge, limitée au nord par le désert, au sud par la forêt-clairière » (Figure 5) (21). C'est une région d'endémie où l'on retrouve principalement le méningocoque A. Les épidémies s'étalent essentiellement de décembre à juin, saison sèche durant laquelle les vents de sable sont les plus fréquents (22), soit de la 1^{ère} semaine à la 26^{ème}.



Figure 5 : Ceinture de la méningite en Afrique (23)

Des années 1940 au début des années 1980, les épidémies de méningite ont sévi environ tous les 8 à 12 ans dans la ceinture méningitique. Par la suite, les épidémies se sont rapprochées et entre elles les intervalles sont devenus irréguliers. La ceinture semblerait s'étendre vers le Nord et le Sud mais nul ne peut l'affirmer puisque les conditions de surveillance ont évolué.

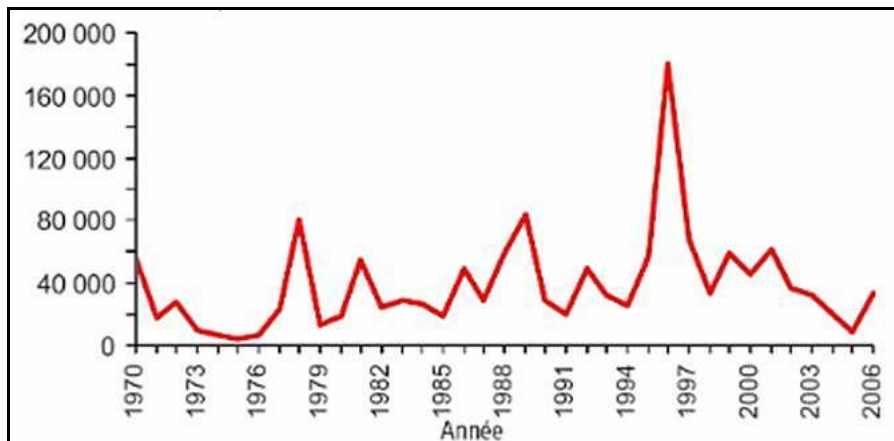


Figure 6 : Tendance de la méningite épidémique dans la ceinture méningitique de 1970 à 2006 (Nombre de cas par année) (22)

L'Afrique a subi la plus importante épidémie jamais connue dans le monde en 1996-1997 (Figure 6). En effet, l'épidémie de méningite à méningocoque A de cette période a touché 250 000 personnes dont 25 000 sont décédées.

Bien que le méningocoque A soit majoritaire dans la ceinture, l'épidémie de 2002 a été attribuée au sérotype W135. Ce sérotype se fait rare dans les pays industrialisés depuis la Seconde Guerre mondiale (23,24).

En 2009 eu lieu la dernière grande épidémie à méningocoque A : plus de 80 000 cas ont été notifiés et 222 districts ont franchi le seuil épidémique. Les saisons épidémiques suivantes ont été plus modérées.

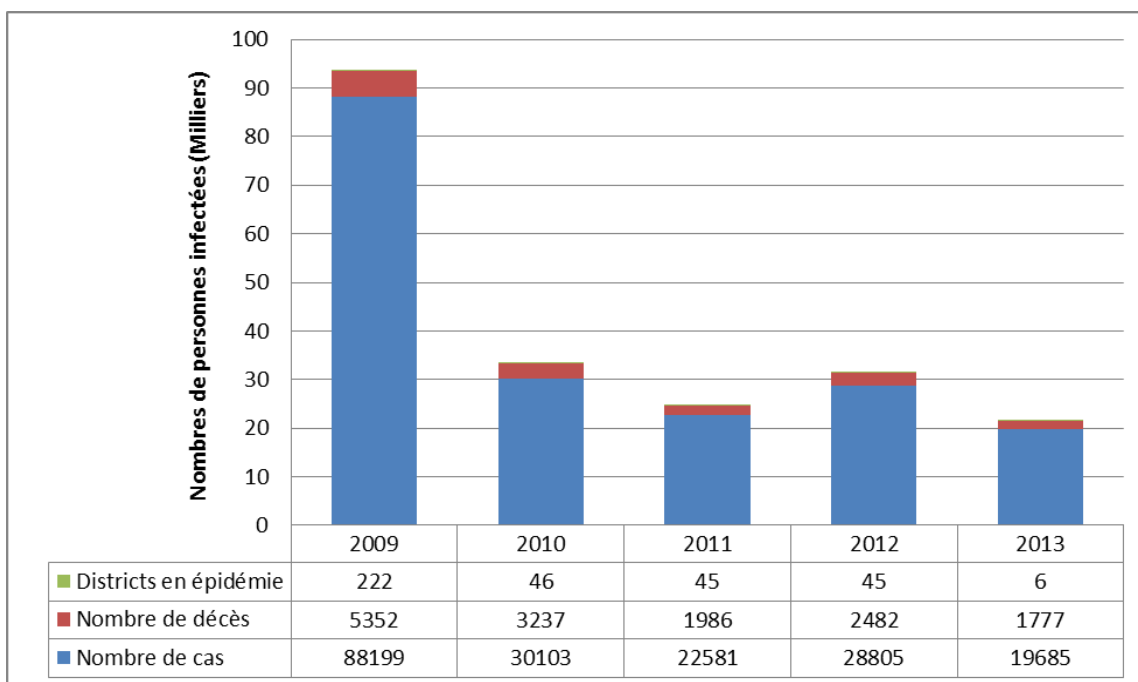


Figure 7 : Epidémiologie dans la ceinture méningitique de 2009 à 2013 (d'après les chiffres des bulletins de surveillance de l'OMS disponibles sur <http://www.meningvax.org/fr/epidemic-updates.php>)

2. Les épidémies de méningite à méningocoque

De manière générale, le sérotype A touche principalement l'Afrique. Cependant, les trois pandémies connues dues au méningocoque A, ont débuté par la Chine. Au milieu des années 60 l'épidémie débute avec un pic de nombre de cas en 1967, elle devient une pandémie en touchant la Russie, la Roumanie, la Norvège, la Suède, la Finlande et le Brésil quelques années plus tard. Environ vingt ans après, une nouvelle épidémie se déclare en Chine et au Népal, puis en Inde en 1985 (Figure 8).

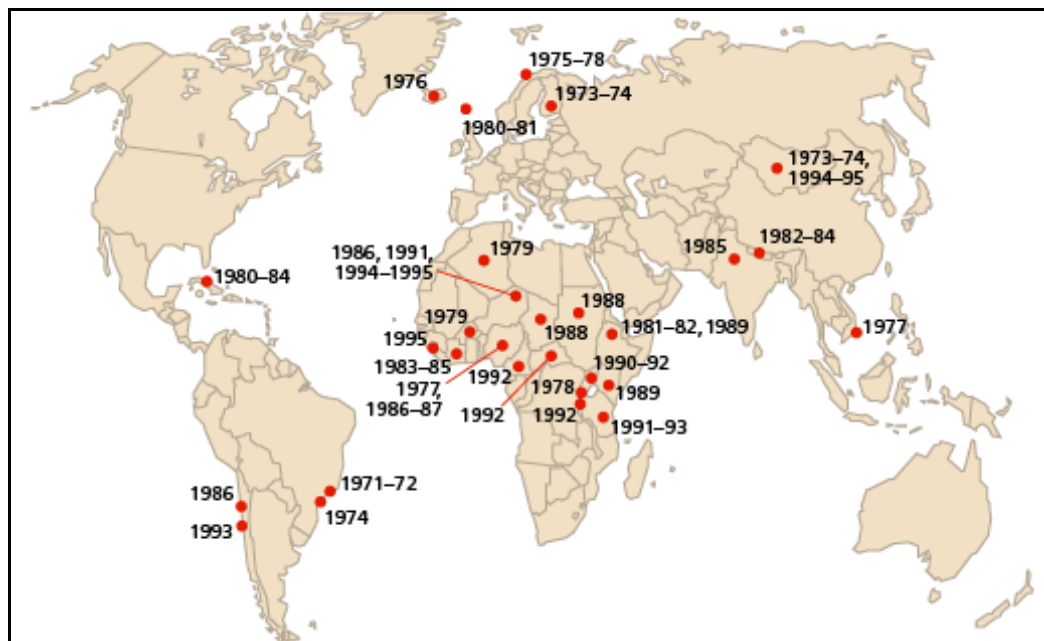


Figure 8 : Principales épidémies de méningite à méningocoque de 1971 à 1995 (23)

Lors du pèlerinage à la Mecque de 1987, 1841 cas ont été décrits suite à une dissémination dans le monde entier, surtout en Afrique où les premières épidémies ont débutées en 1988 au Tchad et au Soudan puis dans toute l'Afrique (Figure 9).

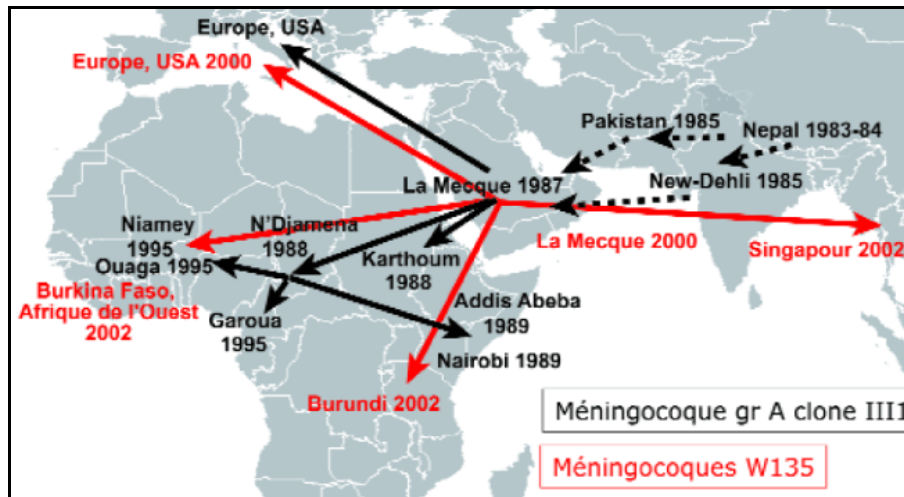


Figure 9 : Propagation du méningocoque lors de pèlerinages à La Mecque en 1987 et 2000 (25)

Le pèlerinage à la Mecque a été aussi le point de départ de l'épidémie due au sérotype W135 de 2000, infectant les pèlerins et leurs proches. Cette épidémie de grande ampleur a atteint l'Arabie Saoudite, l'Angleterre, la France mais aussi d'autres pays européens, américains, asiatiques et africains (Figure 9).

Le méningocoque B a été la cause de différentes vagues hyperendémiques dans les pays industrialisés. Des souches du même complexe clonal ST-32 se sont disséminées en Norvège de 1975 à 1996, puis ce clone a eu une expansion mondiale touchant l'Espagne et Cuba, puis les Etats de Washington et l'Oregon au milieu des années 80 pour arriver au Brésil fin des années 80. Plus tardivement, dans les années 90, c'est le clone ST-42 et des souches B :4 :P1,4 qui se sont disséminés en Hollande, en Belgique et en Nouvelle Zélande (26).

D'autres épidémies, de moindre ampleur et tous sérogroupes confondus ont eu lieu un peu partout dans le monde (26) :

1970-1971 : Espagne, Italie, Portugal, Yougoslavie

Depuis 1971 : Epidémies récurrentes au Brésil

1971-1972 : Belgique

1973 et 1978 : France

1973-1974 : Finlande, Mongolie, ex-URSS,

1974 : Argentine

1974-1975 : Royaume-Unis

1975-1980 : Norvège

1977-1978 : Viêtnam, Rwanda

1979 : Chili

1980 : Inde, Népal

1982-1984 : Cuba

1985 : New Dehli

1986 et 1993 : Chili

3. La répartition des sérogroupes

Comme vu précédemment, le méningocoque A est essentiellement localisé en Afrique.

Les sérogroupes B, C et Y sont responsables de cas le plus souvent sporadiques dans les pays industrialisés mais peuvent également être à l'origine d'épidémies (Figure 10).

Le sérotype W135 a émergé en 2000 suite à la dissémination d'une épidémie par les pèlerins de La Mecque. Il demeure relativement rare aujourd'hui. Plus récemment, le sérotype X a fait son apparition au Niger en 2006 puis au Togo (7).

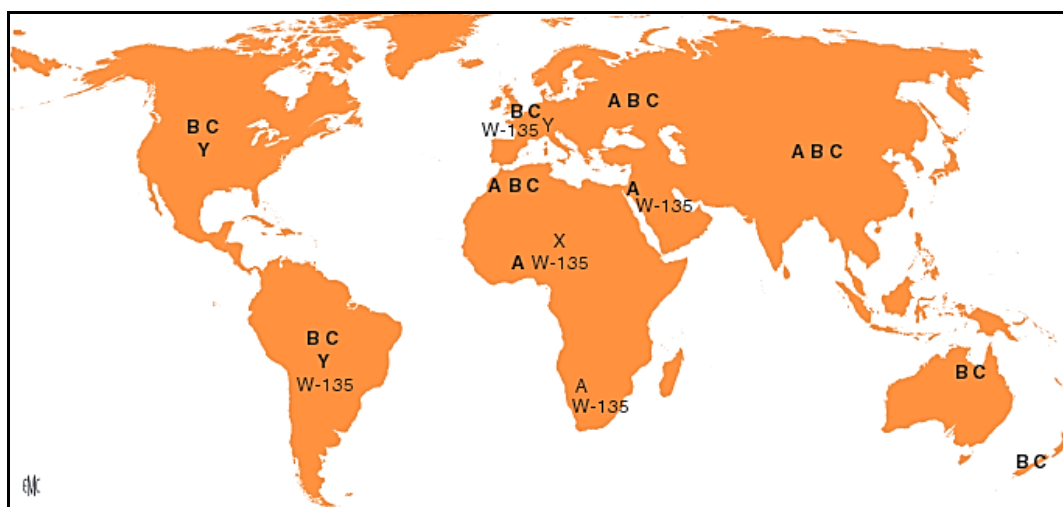


Figure 10 : Répartition mondiale des sérogroupes du méningocoque, 2012 (6)

4. La situation en France

En France, les infections invasives d'origine bactérienne sont surveillées depuis 1987 par le réseau Epibac (InVS)(Figure 11). Chaque année, le pic d'incidence se situe en Février et le point le plus bas en Septembre.

La France fait partie des pays où le taux d'incidence des infections invasives à méningocoques est le plus bas. En effet, de 1987 à 1996, ce dernier a été en constante diminution pour arriver à 1 cas/100 000 habitants (contre 4/100 000 à la fin des années 1970) puis a augmenté progressivement pour arriver à 1 à 2 cas/100000 habitants en 2000 (27).

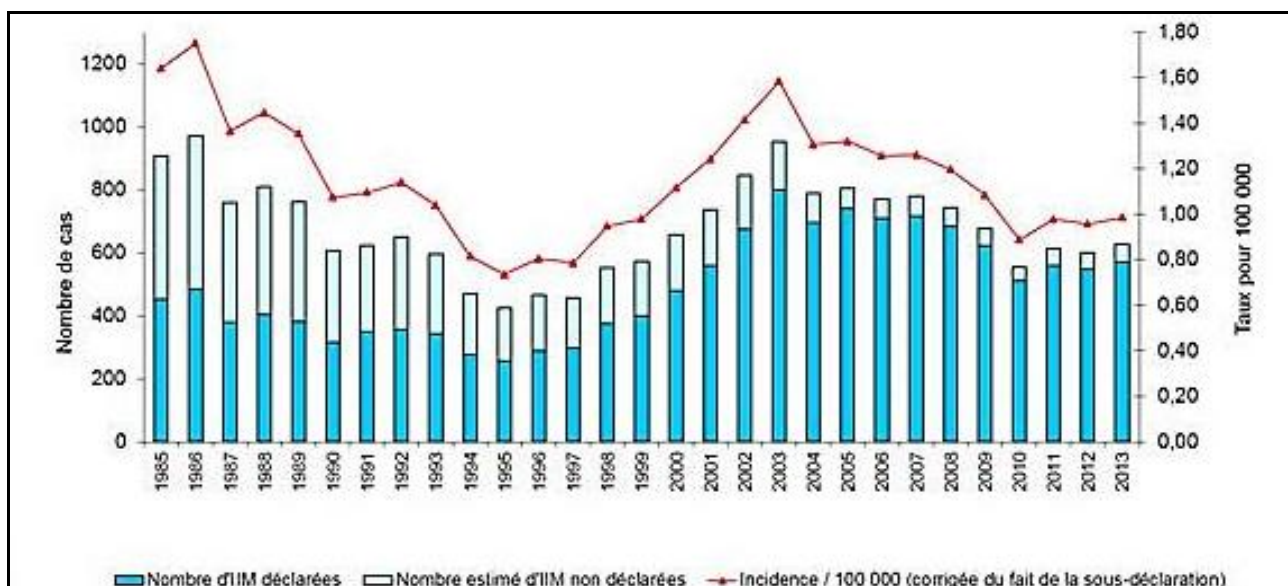


Figure 11 : Nombre annuel de cas déclarés (déclaration obligatoire) et taux d'incidence des infections invasives à méningocoque corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2013 (8)

Notons que l'incidence des IIM a brutalement augmenté en 2003 (Figure 12), cela s'explique en partie par un élargissement de la définition de cas. Par la suite, le nombre de cas a diminué progressivement et est stable aujourd'hui (28).

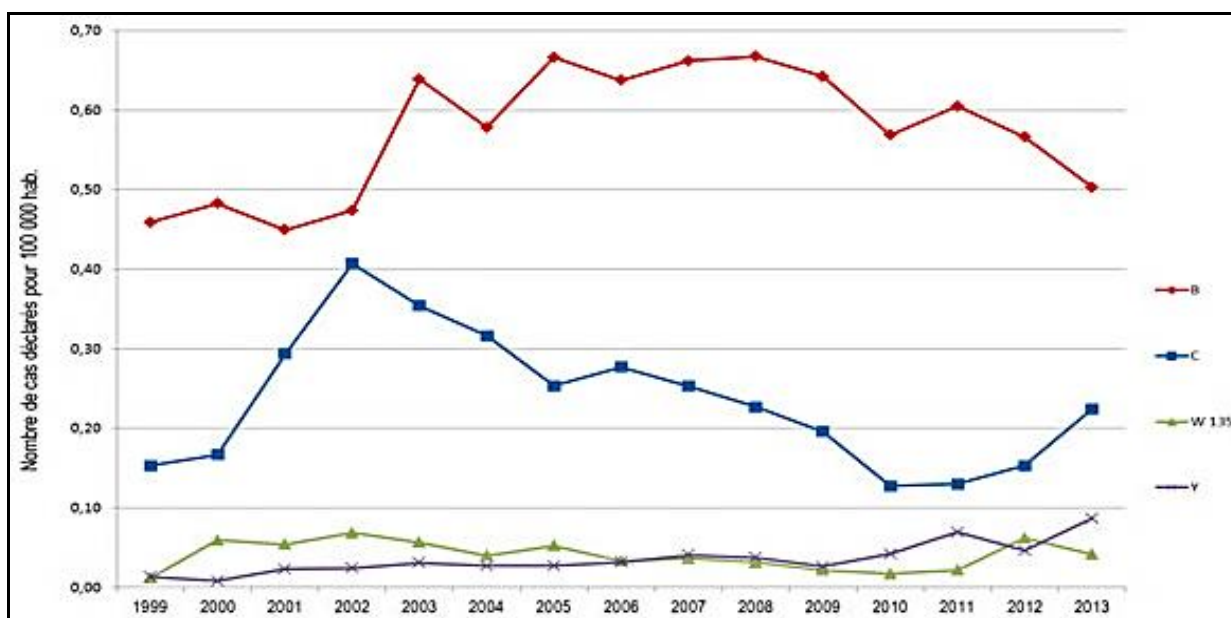


Figure 12 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 1999-2013 (8)

Le sérotype B est majoritaire en France, suivi du C dont l'amplitude est en décroissance depuis 2003 avec néanmoins une légère recrudescence en 2013. Les cas liés aux sérotypes W135 et Y demeurent rares en France tandis que le sérotype A est devenu inexistant (8).

La répartition des sérotypes de *Neisseria* a également une variabilité géographique. En effet, certains départements ont été plus touchés par un sérotype particulier (Figure 13).

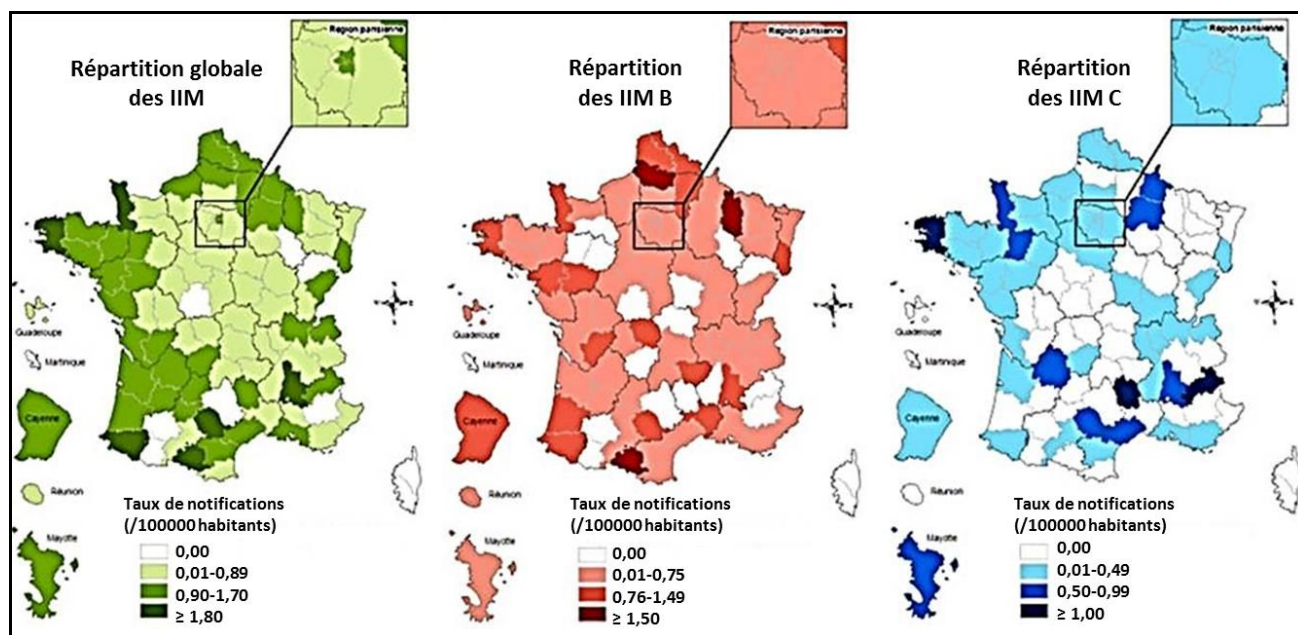


Figure 13 : Répartition globale et des sérotypes B et C du méningocoque en France, 2013 (8)

B. Physiopathologie

L'infection invasive par *Neisseria meningitidis* peut se traduire par une méningite, une septicémie mais également par une arthrite ou une péricardite. Le méningocoque est commensal du nasopharynx chez 10% de la population. L'infection débute par la multiplication bactérienne puis franchissement de la muqueuse naso-pharyngée pour créer une méningococcémie. Les circonstances exactes de l'apparition soudaine de ce comportement invasif sont encore méconnues aujourd'hui mais il semblerait qu'une infection locale, respiratoire ou ORL favoriserait ce changement. Cette étape est suivie de la traversée de la barrière hémato-encéphalique afin d'envahir le liquide cébrospinal (LCS) et provoquer une inflammation des méninges. Le *purpura fulminans* est une complication de la bactériémie, il est souvent létal (1,3,6,13).

1. Transmission

La transmission de la bactérie se fait via des gouttelettes de sécrétions rhinopharyngées généralement après une exposition d'une durée supérieure à une heure et à une distance de moins d'un mètre. Cette distance est due à la taille des gouttelettes : elles font 10 μm et, de ce fait, retombent par gravité ou s'évaporent avant d'avoir dépassé environ un mètre. C'est cette taille qui permet leur rétention au niveau du rhinopharynx (6).

2. Cheminement jusqu'au LCS

Pour parvenir dans le liquide cébrospinal (LCS) et infecter les méninges, *N. meningitidis* doit franchir deux barrières : la muqueuse rhinopharyngée séparant le rhinopharynx et la circulation sanguine, puis la barrière hémato-encéphalique entre la circulation sanguine et le LCS. C'est à ce stade qu'elle pourra provoquer l'inflammation des méninges.

a. Pénétration dans la circulation sanguine

Le rhinopharynx est revêtu d'un épithélium pseudo-stratifié à cellules cylindriques et ciliées reposant sur le chorion (29). Certaines études ont montré qu'il y aurait interaction entre les pili de type IV du méningocoque et les protéines de surfaces MCP/CD46 des cellules épithéliales non ciliées du rhinopharynx. Le récepteur CD46 à la surface épithéliale serait alors un récepteur pour les pili (15). Par ailleurs, d'autres travaux contestent cette théorie et poursuivent la recherche des récepteurs de pili (30).

Quoi qu'il en soit, la liaison des pili correspond à l'« adhésion initiale ». Ce premier niveau d'adhésion fait aussi intervenir d'autres adhésines telles que NadA qui lie la β 1-intégrine, Nhha qui lie la laminine, et les protéoglycanes (via l'héparane sulfate, HSPG) mais aussi NspA, NadA et App dont les récepteurs restent à déterminer (Figure 14) (14). Ce sont aussi les pili du méningocoque qui lui permettent de former des agrégats pour favoriser l'adhésion aux cellules épithéliales et éviter l'entraînement par le mucus (15).

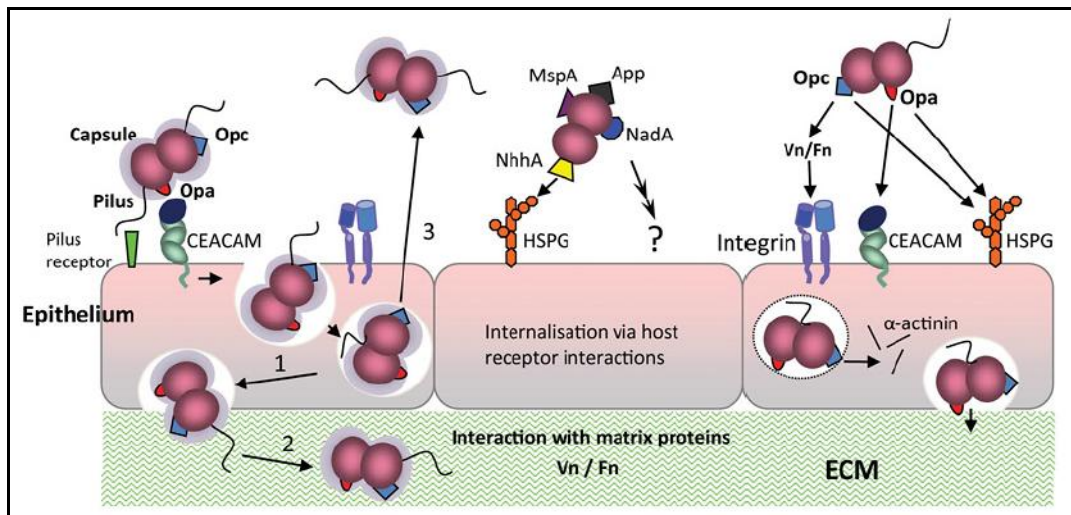


Figure 14 : Représentation de l'adhésion et la traversée de l'épithélium respiratoire par *N. meningitidis* (14)

Il a été suggéré aussi que la liaison du plasminogène à la surface de la bactérie pourrait avoir un rôle de contribution dans ce mécanisme d'adhésion aux cellules épithéliales. En effet, la barrière que constitue le mucus contient des composants de la matrice extracellulaire comme les glycoprotéines, les protéoglycanes et le collagène. Cette liaison du plasminogène conduit à la formation *in situ* de plasmine, activant les collagénases afin de détruire le mucus autour de la bactérie et optimiser l'accès à l'épithélium respiratoire. La survie de *N. meningitidis* est quant à elle fortement avantagée par la protéolyse des molécules du complément et des IgA (immunoglobulines de type A, spécifiques de la défense des muqueuses).

Il semblerait que la glycéro-phosphorylation de la sérine 93 de la sous-unité de piline diminuerait la capacité de la piline à l'agrégation des bactéries entre elles, permettant ainsi à quelques bactéries de quitter l'agrégat pour se disséminer et traverser la muqueuse. L'arrivée du phosphoglycérol est déclenchée par l'enzyme PptB (*piline phosphotransférase B*). C'est le contact bactérie-cellules épithéliales qui active la transcription du gène codant la PptB. Cette capacité d'agrégation amoindrie ne concerne pas l'adhésion aux parois de la gorge, elle est donc un atout certain pour la bactérie (31). Une fois libres, les méningocoques ayant quitté les agrégats ont alors la possibilité de se lier plus intimement aux cellules de l'hôte.

Lors de l'étape d' « adhésion intime », la capsule devient encombrante et gênante pour les adhésines dominantes : les protéines d'opacité Opa et Opc. Certains travaux affirment que ce serait alors la protéine régulatrice CrgA (*Contact regulated gene A*) qui permettrait la disparition de la capsule par arrêt de synthèse de ses constituants, ainsi que la rétraction des pili. Encore une fois, cette théorie est démentie par d'autres études, celles-ci affirmant que la capsule et les pili ne constituent, en aucun cas, un obstacle à l'adhésion via les protéines d'opacité (32).

Par la suite, la majorité des adhésines Opa lie des récepteurs de la famille des CEACAM (*Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule*) à la surface apicale des cellules épithéliales tandis que l'autre partie des Opa et les Opc lie des protéoglycanes, intégrines et d'autres protéines de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et la vitronectine. Par ailleurs, un milieu inflammatoire et/ou une infection virale favorise l'interaction Opa-cellules épithéliales grâce à la présence de l'interféron-gamma (IFN- γ) car ce dernier a la capacité d'augmenter l'expression des récepteurs CEACAM (19,32).

La liaison des protéines de surface du méningocoque aux CEACAM, intégrines et protéoglycanes semblerait déclencher divers signaux intracellulaires, conduisant à son internalisation par les cellules épithéliales ; cependant, ces signaux n'ont pas encore été découverts. Une fois dans la cellule, les bactéries ont la capacité d'interagir avec l' α -actinine et d'arriver au pôle basal où certaines franchiront la membrane. D'autres retourneront au pôle apical puis à la surface de la muqueuse naso-pharyngée et pourront ainsi être transmises à un nouvel hôte via les sécrétions. Les bactéries arrivant dans la matrice extracellulaire vont alors lier la fibronectine et la vitronectine (14).

Le mécanisme de la dernière étape qui est l'arrivée dans la circulation sanguine n'est pas encore connu.

b. Passage de la barrière hémato-encéphalique

L'endothélium de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est moins perméable que les autres endothéliums de l'organisme grâce aux nombreuses jonctions adhérentes (formées par les cadhérines et les caténines) et les jonctions serrées (constituées de l'occludine, la claudine et les molécules d'adhésion des jonctions) intercellulaires au niveau apical, c'est-à-dire du côté sanguin. Malgré cela, le méningocoque a développé un fin stratège pour le traverser par transcytose, au niveau de l'épithélium du plexus choroïde ou de l'endothélium des capillaires méningés, et parvenir au niveau du liquide cébrospinal (LCS).

De nouveau, ce sont les pili qui vont permettre l'adhésion initiale de la bactérie, via PilE et PilV. Ils s'attachent via les récepteurs CD147 puis les récepteurs β 2-adrénergiques à la surface apicale des cellules endothéliales, constituant des microcolonies. Il semblerait que ces récepteurs coopèrent, non seulement lors de l'invasion par *N. meningitidis*, mais aussi chez d'autres pathogènes. L'interaction avec le récepteur β 2-adrénergique induit un changement de sa conformation et le recrutement des β -arrestines qui, accumulées, conduisent à l'activation de la cortactine via la Src kinase. La cortactine permettra alors la polymérisation de l'actine dans le but de former des protusions autour des microcolonies de méningocoque, afin de palier à leur entraînement par la pression sanguine. De plus, l'accumulation

de β -arrestines engendre la formation d'un domaine membranaire riche en cholestérol et en PIP2 (phosphatidylinositol biphosphate), propice à l'accueil de nombreuses protéines de structures, de jonctions de la cellule endothéliale telles que les caténines, cadhérines, occludines, claudines. Dans le même but, la protéine Opc active la sphingomyelinase acide, ce qui permet l'augmentation de la production de céramides dans ce domaine de membrane, favorisant le recrutement des ErbB2. Ce dernier renforce l'action des β -arrestines en activant la cortactine. L'ezrine (protéine d'adhésion cellulaire) est attirée par son récepteur ErbB2 et attire elle-même ses autres récepteurs (ICAM, CD44).

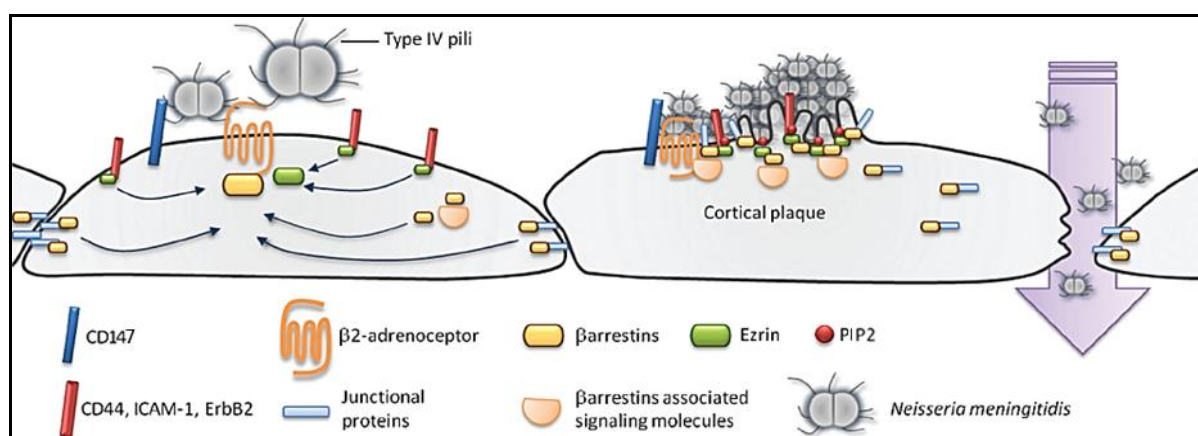


Figure 15 : Formation de la plaque corticale et transcytose du méningocoque (33)

Ce domaine de membrane riche en récepteurs et protéines des jonctions est appelé « plaque corticale » ; sa formation permet la séquestration des composants des jonctions intercellulaires, induisant l'ouverture de celles-ci et laissant la voie libre pour le passage du méningocoque (Figure 15). Ce passage à travers l'endothélium est favorisé par les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF α et la métalloprotéase MMP8 (6,15,26,33–38).

c. Interactions avec le système immunitaire

Il est évident que durant l'invasion de l'épithélium respiratoire et la colonisation vasculaire, le système immunitaire ne reste pas inactif, tout est mis en œuvre pour tenter l'élimination du pathogène.

➤ **La neutralisation des IgA de la muqueuse nasopharyngée**

Comme précédemment décrit, le méningocoque possède une IgA1 protéase ayant pour fonction le blocage de certains anticorps de type A, bloquant l'opsonisation qui conduit à la phagocytose via les récepteurs aux IgA situés sur les cellules immunitaires. Cette protéine détient également la fonction de cliver le LAMP1 (*Lysosome-Associated membrane glycoprotein 1*) à la surface des lysosomes des

cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, rendant alors impossible la digestion du contenu du phagosome (39,40).

➤ **Le recrutement des neutrophiles au niveau de la muqueuse respiratoire**

Comme toutes les bactéries Gram négatives, *Neisseria meningitidis* possède le lipopolysaccharide (LPS ou lipo-oligosaccharide LOS) à sa surface. C'est ce composant qui va permettre la liaison au complexe CD14-TLR4 (*Toll-Like-Receptor 4*) tandis que le TLR2 liera les porines. De plus, les fragments de peptidoglycane des vésicules de membrane externe sont capables d'activer les NLRs (*Nod-Like-Receptor*) dans le cytoplasme de cellules épithéliales. Les TLRs étant présents à la surface des macrophages, des lymphocytes T et des cellules dendritiques, la liaison à ces derniers provoque l'activation de ces cellules. Ces interactions avec ces récepteurs de l'immunité PRR (*Pattern Recognition Receptors*) conduisent également à la libération de cytokines (IL-8, IL-6, TNF, IL1- β et IFN- γ) créant alors un microenvironnement inflammatoire, permettant le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) (Figure 16) (40).

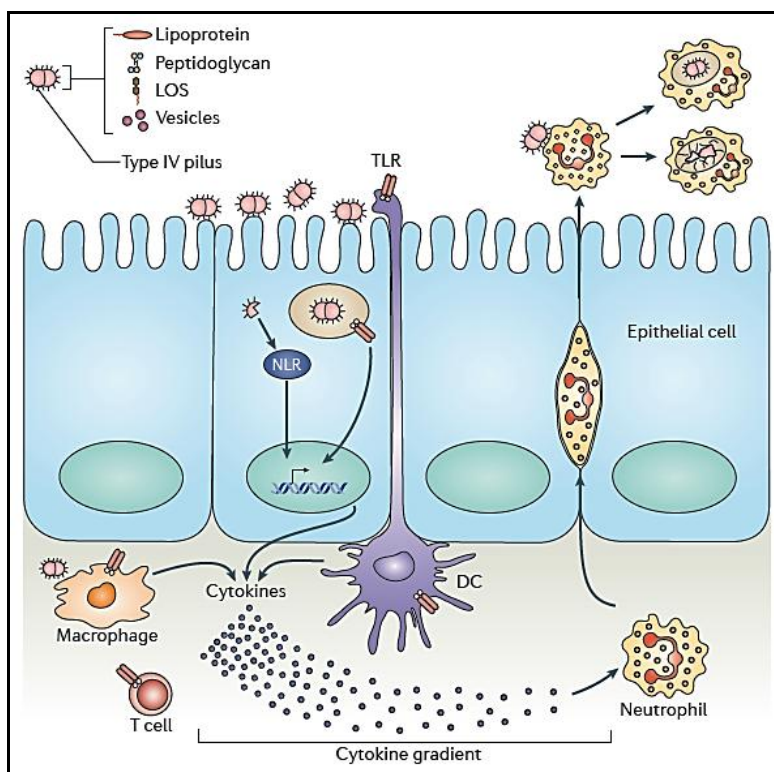


Figure 16 : Recrutement des PNN au site de l'infection par *N.m.* via le gradient de cytokines (40)

➤ **Résistance à la phagocytose et à la lyse cellulaire**

N. meningitidis possède diverses stratégies pour échapper à la phagocytose par les PNN. Tout d'abord, elle prévient la liaison à ces cellules en modifiant en permanence ses antigènes de surface par un phénomène de variation de phase. De ce fait, il est impossible pour les anticorps et les protéines du complément de permettre l'opsonisation. D'autre part, la capsule et le LPS de la bactérie constituent de véritables barrages contre l'interaction bactérie-PNN car ils augmentent le nombre de charges négatives à la surface bactérienne. Enfin, le méningocoque est doté de protéines capables de diminuer l'opsonisation et la cascade d'activation du complément : le LPS, la porine A (PorA), la protéine de liaison au facteur H (fHbp) et sa protéine de surface A (NspA). Le LPS séquestre la protéine C4b, élément nécessaire à l'activation d'une enzyme indispensable à la cascade d'activation du complément : la C3 convertase. Cette activité interrompt la cascade aboutissant à l'activation du MAC (Complexe d'Attaque Membranaire). Dans le même but, PorA recrute C4bp (*C4 binding protein*), la protéine liant C4b. Les lipoprotéines fHbp et NspA concourent également à cette inhibition puisqu'elles lient le facteur H, détenant la même fonction que C4bp. Il a été démontré également que la liaison de NhhA (ou Msf pour *meningococcal surface fibril*) à la vitronectine activée avait une action inhibitrice sur l'insertion du MAC dans la membrane bactérienne, notamment défavorisée par la présence de la capsule (10,14,19,40,41).

➤ **L'interaction avec les récepteurs CEACAM**

Il a été démontré que l'interaction CEACAM1-Opa à la surface des cellules épithéliales empêche la réponse antibactérienne médiée par TLR2 en inhibant la transduction du facteur NFκB, inhibant ainsi la libération de cytokines. Cette même interaction (CEACAM1-Opa) à la surface des lymphocytes T CD4+ inhibe leur activation. Le mécanisme proposé est le suivant : en l'absence des signaux pathogènes, la présentation de l'antigène par le CMH II au TCR (*T-cell receptor*) conduit à la stimulation de la kinase Src, permettant la phosphorylation des tyrosines du domaine intracellulaire du CEACAM1. Cette action engendre l'activation des cellules T dans le but d'éliminer le pathogène. Par ailleurs, en présence de *N. meningitidis*, la liaison de son Opa à CEACAM1 permet le recrutement des tyrosines phosphatases SHP-1 et SHP-2 au niveau du motif ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based inhibition Motif*) de CEACAM1, induisant sa déphosphorylation ainsi que celle des TCR et protéines intracellulaires, vouant à l'inhibition de l'activation des LcTCD4+ (Figure 17) (40,42,43).

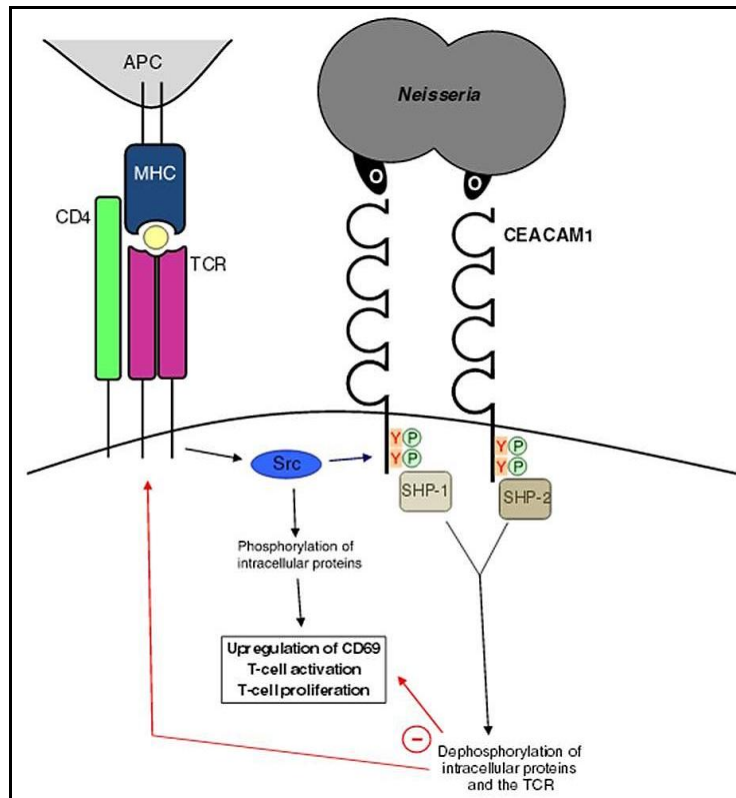


Figure 17 : Inhibition de l'activation des LcTCD4+ via la liaison Opa-CEACAM1 (43)

Par ailleurs, l'interaction CEACAM3-Opa favorise l'internalisation des bactéries par les polynucléaires neutrophiles (PNN) sur lesquels CEACAM3 est essentiellement présent. Cette action est possible grâce à la réorganisation de l'actine dans le cytoplasme des PNN suite à la phosphorylation du motif ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based activation Motif*) de CAECAM3 (19,43).

➤ **Survie dans PNN**

Bien que les souches de *N. meningitidis* aient la faculté d'éviter la phagocytose par les PNN, une partie d'entre elles ne résiste pas et parvient à l'intérieur de ces cellules. Cette situation conduit habituellement à une fin mortelle pour les bactéries mais *N. meningitidis* a encore d'autres ressources à ce stade. En effet, de nombreux méningocoques survivent et se multiplient à l'intérieur même de ces neutrophiles, créant ainsi de véritables niches à partir desquelles l'acquisition des substances nutritives devient plus aisée. Cette survie est liée à la capacité de la bactérie à résister aux facteurs antimicrobiens, grâce à des enzymes qui les détoxifient ou réparent les dommages engendrés, et à interférer avec la production et la libération de ceux-ci par les PNN. Nous pouvons citer par exemple l'activité de l'IgA1 protéase mentionnée auparavant : elle bloque la digestion de la bactérie par le lysosome en clivant le LAMP1. Récemment a été formulée une hypothèse selon laquelle la porine A aurait un rôle dans l'inhibition de production de ROS (espèces réactives de l'oxygène) en étant transloquée dans la mitochondrie (40).

3. Multiplication et conséquences

a. Dans le sang

La survie du méningocoque dans le sang est surtout due à la présence de la capsule polysaccharidique puisqu'elle le protège contre la phagocytose et la bactériolyse, aidée par les protéines de surface qui recrutent des inhibiteurs du complément. Le système de captation du fer à partir de la lactoferrine, de l'hémoglobine et de la transferrine (transporteurs du fer dans le sang) est aussi un atout important pour le méningocoque, sans quoi l'obtention de fer, nutriment indispensable à sa croissance, serait impossible. Ces éléments permettent à la bactérie de coloniser le compartiment vasculaire. La méningococcémie est l'étape préalable à la méningite mais peut également conduire à un choc septique. Ayant un accès à tout l'organisme via le sang, le méningocoque peut se diriger vers d'autres compartiments que les méninges bien qu'elles demeurent ses cibles préférées (6,14,15).

b. Dans le LCS

Le liquide céphalo-rachidien circule dans l'espace sous-arachnoïdien, entre les méninges nommées dure-mère et pie-mère, pauvre en mécanisme de défense. C'est donc, avec une certaine aisance, que *N. meningitidis* s'y multiplie, adhérant aux méninges au moyen des pili et des protéines d'opacité. Le LPS va de nouveau entraîner la libération d'IL-1, IL-6, IL-8 et TNF α , provoquant le recrutement et l'activation in situ de PNN, la perte d'étanchéité de la BHE, l'altération des tissus par les médiateurs toxiques libérés. Cette suite d'évènements engendre une inflammation importante. La perte de perméabilité de l'endothélium, générée par l'entrée de la bactérie dans l'espace sous-arachnoïdien, et la diminution de la résorption du LCS par les villosités arachnoïdiennes peuvent mener à la formation d'un œdème cérébral puis à une hypertension intracrânienne. Cette hypertension, associée à la vascularite et les micro-thromboses dues à l'inflammation méningée, peut causer de profondes perturbations du débit sanguin cérébral et des séquelles irréversibles, notamment des thromboses intracrâniennes persistantes, même après stérilisation du LCS. L'œdème peut, quant à lui, être à l'origine de l'engagement des structures cérébrales dans le trou occipital, principale cause de décès en cas de méningite (3,6,14,15,26).

4. Complications et cas graves

La méningococcémie peut se compliquer *purpura fulminans*, la forme la plus grave des IIM. En effet, le lipide A, constituant du LPS, est une endotoxine bactérienne capable d'induire un choc septique. Sa liaison au TLR4 est à l'origine de cascades inflammatoires : elle induit la libération d'enzymes par les PNN qui endommageront les parois des capillaires et amèneront à la nécrose des tissus périphériques ; libération également de cytokines dont l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8, et le TNF α en quantité massive. Enfin, elle permet l'activation et la production de facteurs de coagulation tels que le facteur tissulaire et l'activateur du plasminogène. Tous ces éléments participent à l'effondrement du tonus vasculaire, à la perte de perméabilité capillaire, à la formation de micro thromboses intravasculaires et d'hémorragies péri-vasculaires, et mènent à un état de choc et une CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée) s'aggravant mutuellement. Il s'ensuit l'apparition de tâches hémorragiques d'où l'appellation *purpura fulminans* de cette infection. Ce purpura extensif à évolution rapide contraint parfois, du fait d'une nécrose importante, à l'amputation d'un ou plusieurs membre(s) (6,14,15,26).

5. Autres localisations

Plus rarement, le méningocoque peut atteindre et traverser la membrane synoviale ou le péricarde et envahir les liquides synovial et péricardique. On parle alors d'arthrite septique ou de péricardite septique. Ces formes d'arthrites ne touchent, en général, qu'une articulation parmi les grandes articulations telles que celle du genou, de la hanche ou de l'épaule. Les méningocoques du sérotype W135 et des complexes clonaux ST-11 (C et W135) sont particulièrement retrouvés dans ce type d'atteinte. Les péricardites sont plus rares et se manifestent surtout par des douleurs thoraciques, tachycardie et polypnée.

Ces formes d'IIM sont à distinguer des arthrites et péricardites réactionnelles dans lesquelles le liquide synovial ou péricardique est stérile. On y trouve des dépôts d'antigènes méningococciques, d'anticorps et de fractions C3 et il existe des complexes immuns circulants. Les arthrites réactionnelles touchent plusieurs articulations sans distinction entre les grandes et les petites. Ces pathologies réactionnelles répondent bien aux anti-inflammatoires (6).

IV. DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse du LCS qui doit être faite pour toute suspicion d'infection invasive à méningocoque.

A. Examen clinique

Les IIM se caractérisent par une apparition soudaine et évoluent rapidement. Les signes cliniques observés dépendent de la localisation et l'évolution de l'infection. Toutefois, les IIM ont en commun des signes non spécifiques, semblable à un syndrome grippal, constituant la 1^{ère} phase : fièvre, céphalées et altération de l'état général avec sensation d'abattement. C'est à ce stade que la recherche de toute tache cutanée doit être effectuée, avec mesure de la tension artérielle pour écarter ou confirmer une suspicion d'IIM.

Dans le cas d'une méningite à méningocoque, ces signes évoluent rapidement vers un tableau plus spécifique : fièvre d'apparition brutale supérieure à 39°C, frissons intenses, céphalées intenses avec photophonophobie, vomissements en jet, taches hémorragiques (résistantes à la vitro pression), raideur de nuque (flexion antérieure douloureuse et limitée mais mouvements latéraux respectés). Cette dernière est difficilement appréciable chez les sujets âgés (arthrose) et les nourrissons chez qui il faudra être attentif au changement de comportement (refus d'alimentation, bébé grognon, geignard et douloureux à la mobilisation). D'autres signes plus rarement observés ont été rapportés tels que des troubles du comportement ou de la conscience et des convulsions (surtout chez les jeunes enfants).

Lors d'une méningococcémie invasive, c'est le tableau d'un choc septique qui sera mis en évidence : fièvre, hypotension artérielle avec extrémités froides et douloureuses (notamment douleurs des jambes), douleurs abdominales, coloration cutanée anormale (teint gris), polypnée, taches hémorragiques puis purpura d'évolution rapide. Les taches hémorragiques passent de pétéchies à ecchymoses extensives et nécrotiques, provoquant des troubles de la circulation périphérique. Là encore, les symptômes diffèrent légèrement chez le nourrisson car il possède une capacité de maintenir une tension artérielle normale, les signes sont alors moins perceptibles et la décompensation est brutale. Il est donc recommandé de rechercher attentivement toute tache hémorragique et de les entourer afin de surveiller leur évolution (6,26,44,45).

B. Analyse du LCS

Le recueil du liquide cébrospinal (LCS) se fait par ponction lombaire.

Lors d'une suspicion de *purpura fulminans*, une antibiothérapie d'urgence doit être mise en place, la ponction lombaire n'est alors pas recommandée (6).

Il est à noter que certains signes peuvent indiquer un risque de complication de la ponction lombaire, ils sont donc à rechercher avant toute exécution de celle-ci : mydriase unilatérale, hoquet, troubles ventilatoires, instabilité hémodynamique, atteinte neurologique ou trouble de la vigilance, crise d'épilepsie (46).

1. Analyse macroscopique et cytologique

Dans le cas d'une contamination par *N. meningitis*, le liquide céphalo-rachidien a un aspect trouble. Son analyse biologique révèle alors une hyperleucocytose, majoritairement due à l'afflux massif de PNN.

2. Analyse biochimique

Les éléments renforçant le diagnostic de méningite bactérienne sont : une glycorachie diminuée, une protéinorachie augmentée et un taux de lactates élevé.

3. Examen microbiologique

L'examen microbiologique du LCS consiste en l'analyse microscopique de ce dernier après coloration de Gram. Il permet la mise en évidence de diplocoques Gram négatifs, caractérisant une méningite à méningocoque.

Néanmoins, malgré ces différents examens biologiques, 10% des cas de méningite à méningocoque présentent un LCS limpide et normocellulaire lorsque la ponction lombaire est effectuée de manière très précoce. Cela pousse donc plus loin la recherche d'éléments pour confirmer le diagnostic (6,26,47).

C. Confirmation

1. Mise en culture

La mise en culture par ensemencement du LCS/sang est l'examen de référence. Elle permet l'affirmation du diagnostic d'infection à méningocoque par identification de la bactérie, ainsi que l'établissement de l'antibiogramme. Toutefois, il arrive parfois qu'elle soit faussement négative, notamment lorsqu'une antibiothérapie a été débutée avant le prélèvement (47,48).

2. Recherche des antigènes solubles

La recherche des antigènes solubles peut se faire sur le LCS comme sur le sang ou une biopsie. Cette analyse demeure discutée quant à sa sensibilité. Elle peut se faire par différentes techniques dont la plus simple et rapide est l'agglutination. Elle nécessite l'utilisation d'anticorps fixés sur des particules de latex.

Plus récemment, des bandelettes de détection rapide ont été développées pour détecter les sérogroupes A C Y et W135 par immunochromatographie (6).

3. Amplification génétique par PCR

L'amplification génétique par *Polymerase chain reaction* (PCR) permet la confirmation du diagnostic, même en cas d'échec de la culture. De plus, elle permet le sérogroupage indispensable à la prise de mesures prophylactiques. Les échantillons doivent donc être envoyés au CNRM (Centre national de référence des méningocoques) de l'institut Pasteur le plus rapidement possible après le prélèvement, accompagné de la fiche de renseignements téléchargeable sur le site de l'institut Pasteur (Annexe 2)(49).

V. TRAITEMENTS

La prise en charge de l'infection invasive à méningocoque doit être la plus rapide possible : la première dose d'antibiotique doit être administrée au plus tard dans les 3h suivant l'admission aux urgences selon la conférence de consensus française (50).

A. Antibiothérapie

N. meningitidis présente une résistance naturelle à la vancomycine, la colistine et le triméthoprime. Elle a également acquis une résistance aux sulfamides mais demeure sensible à tous les antibiotiques restants à ce jour. L'antibiotique de premier choix est la ceftriaxone, céphalosporine de 3^{ème} génération à raison de 75mg/kg/j en 1 ou 2 injections. En cas d'impossibilité d'utilisation, il est possible de la remplacer par la céfotaxime (200 mg/kg/j en IV en 4 perfusions), de la même famille ou encore par l'amoxicilline (200 mg/kg/j en IV en 4 à 6 perfusions) seule.

Afin de faciliter la prise en charge d'urgence, la posologie recommandée pour chacune des molécules est d'1g en IV pour les adultes ou 50mg/kg (sans dépasser 1g) pour les nourrissons et enfants. Pour la suite du traitement, les posologies ultérieures seront adaptées selon les résultats et en fonction des doses précédemment administrées. La durée totale du traitement antibiotique varie de 4 à 7 jours (6,26,46–48).

Pour les patients ayant des antécédents d'allergie grave aux bêtalactamines (œdème de Quincke ou choc anaphylactique), on envisagera d'utiliser la lévofloxacine ou la rifampicine qui donnent également de bons résultats contre le méningocoque (47).

B. Antibioprophylaxie

Le traitement par antibiotique du patient symptomatique est primordial mais il n'en demeure pas moins que l'antibioprophylaxie de l'entourage est indispensable. Cette antibioprophylaxie a pour but d'éradiquer la souche transmise avant l'apparition de la pathologie mais également de prévenir la transmission à d'autres personnes et la diffusion dans la population. Après identification de la souche virulente, le statut vaccinal de l'entourage du patient et des personnes à risque est défini.

On considère que le sujet est contagieux durant les 10 jours précédant l'apparition des symptômes. Durant cette période, seuls les sujets « contact » ayant été à proximité d'au moins un mètre face à face, au moins pendant une heure (hormis en cas de contact bouche à bouche), sont à risque et donc concernés par l'antibioprophylaxie, quel que soit leur statut vaccinal (6,46–48,51).

L'antibiotique utilisé en première intention est la rifampicine. En effet, elle a l'avantage de pouvoir être administré à la fois par voie orale et aux nourrissons contrairement à la ciprofloxacine et la ceftriaxone qui, malgré une efficacité plus importante ne seront utilisés qu'en cas de contre-indication à la rifampicine.

Les posologies recommandées sont les suivantes (6,48) :

- Rifampicine, traitement de 2 jours :
 - Adulte : 600 mg deux fois par jour
 - Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg deux fois par jour
 - Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg deux fois par jour
 - Femme enceinte : la rifampicine peut être utilisée. En cas d'utilisation de la rifampicine dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leur apparition, une dose de 0.5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance.
- Ceftriaxone, injection unique :
 - Adulte : 250 mg
 - Enfants, nourrisson et nouveau-né : 125 mg
 - Femme enceinte : la ceftriaxone peut être utilisée.
- Ciprofloxacine, en dose unique par voie orale :
 - Adulte : 500 mg

- Enfant (1 à 15 ans) : 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg)
- Femme enceinte : la ciprofloxacine peut être utilisée compte tenu du contexte particulier.

L'antibioprophylaxie n'a plus lieu d'être au-delà de 10 jours après le contact avec le sujet infecté. Dans le cas d'IIM récidivantes, l'antibiotique devra différer de celui utilisé précédemment si l'administration a eu lieu plus de 10 jours et moins de 5 mois auparavant, cela dans le but de limiter le risque de résistance des souches de méningocoque (48).

C. Traitement adjuvant

1. Traitement du choc

Une septicémie doit toujours être impérativement traitée le plus rapidement possible pour minimiser l'état de choc. Pour la prise en charge de ce dernier, l'objectif est de préserver les organes et tissus en maintenant une perfusion satisfaisante et éviter une hypoxie. Pour ce faire, il est nécessaire d'entamer une oxygénothérapie voire une ventilation, d'effectuer un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou colloïdes (20 ml/kg en 20 minutes) associé ou non à la noradrénaline (0,5 µg/kg/min pouvant aller jusque 1 à 2 µg/kg/min si besoin). En cas de fièvre mal tolérée, il est possible d'administrer du paracétamol en intraveineuse à raison de 15 mg/kg toutes les 4 à 6h. Les éventuelles hypoglycémies et hypocalcémies causées par le choc devront être elles aussi corrigées (6).

2. Corticothérapie

La corticothérapie consiste en l'administration de dexaméthasone. Son utilisation viserait à amoindrir le risque de séquelles en diminuant la réponse inflammatoire. Elle est controversée dans le cadre des infections invasives à méningocoques et n'est pas recommandée chez l'enfant où elle a été jugée complètement inutile dans certaines études. La dexaméthasone demeure toutefois employée chez l'adulte à raison de 10 mg toutes les 6h pendant 4 jours. En effet, la corticothérapie aurait un effet bénéfique en fonction du génotype de *N. meningitidis*, notamment sur le complexe clonal ST-11 comme le suggèrent les résultats d'une étude parue en 2014. Le génotypage serait alors une donnée à prendre en compte pour la décision du traitement à apporter au patient. Par ailleurs, une récente étude menée sur des souris laisse penser que la corticothérapie induirait une production anticipée d'IL-10 ce qui aurait un rôle protecteur sur l'organisme infecté (6,44,52,53). Le mode d'action de la corticothérapie sur les IIM demeure donc encore méconnu à ce jour, d'où l'absence de recommandations allant dans ce sens.

VI. PREVENTION

La prévention des infections invasives à méningocoque a pour axe essentiel la vaccination dirigée contre le méningocoque. Avant de détailler cette dernière, nous rappellerons au préalable le principe et les bases de la vaccination puis nous insisterons également sur ses bénéfices.

A. Principe de la vaccination

Le principe de la vaccination est basé sur le fait d'induire une réponse immunitaire suite à l'inoculation dans l'organisme d'un pseudo agent infectieux. En effet, grâce à la mémoire immunitaire, la réponse immune primaire développée permettra une réaction beaucoup plus rapide et efficace lors de la rencontre du véritable agent infectieux, protégeant ainsi l'organisme de l'infection.

1. Généralités

Les vaccins contiennent soit une fraction purifiée de l'agent infectieux, soit l'agent infectieux inactivé ou encore une toxine désactivée permettant de leurrer le système immunitaire. Cette partie introduite dans le vaccin constitue l'antigène lors de son injection dans l'organisme humain.

2. La réponse immunitaire

La réponse immunitaire fait intervenir deux composantes interconnectées : la réponse innée et la réponse adaptative.

La réponse innée est la première ligne de défense de l'hôte contre le pathogène. Elle comprend en premier lieu les barrières physiques et chimiques telles que la peau, le pH hostile aux pathogènes et en deuxième lieu un arsenal de récepteurs reconnaissant les différents agents infectieux.

Lors de son arrivée à la muqueuse rhinopharyngée, *N.meningitidis* est détecté par les cellules épithéliales et les cellules immunitaires sentinelles notamment les cellules dendritiques et les macrophages (40).

Cette détection se fait en premier lieu grâce à ses polysaccharides capsulaires. En effet, le lipopolysaccharide bactérien (LPS) présent chez toutes les bactéries Gram négatif est une structure appartenant aux motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP pour *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Leurs récepteurs, les PRR (*Pattern Recognition Receptors*) sont présents à la surface des leucocytes, notamment les polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques et macrophages. Plus précisément, le LPS interagit avec le TLR4 appartenant à la

sous-famille des *Toll-like receptors* tandis que les porines et lipoprotéines de la surface bactérienne seront liées par le TLR2.

La cascade de signalisation suivant la liaison aux récepteurs TLR est initiée par la molécule adaptatrice Myd88 et aboutit à l'activation de NFκB, un récepteur nucléaire permettant l'activation de la phagocytose de la bactérie avec sécrétions de composés antimicrobiens, de cytokines et chimiokines favorisant l'inflammation (40,54). Les cytokines permettent alors d'informer d'autres cellules de l'immunité tandis que les chimiokines les recrutent en établissant un gradient.

Par ailleurs, d'autres récepteurs solubles reconnaissent également le LPS ainsi que d'autres structures de surface et se fixent sur la bactérie, c'est l'opsonisation : elle permet de stimuler la phagocytose par les cellules immunitaires recrutées. Parmi ces récepteurs, on compte par exemple la MBL (*Mannose-Binding Lectin*). En effet, malgré les moyens développés par le méningocoque pour détourner le système du complément (conf. B.2.c.), la fixation par la MBL engendre tout de même son activation par la voie des lectines (54).

Les cellules dendritiques captent l'antigène via la phagocytose et l'exposent grâce à la liaison aux PRR. Elles migrent ensuite vers les ganglions afin de l'apporter aux lymphocytes B et T. Les lymphocytes B peuvent reconnaître le pathogène tel quel grâce à leur BCR (*B Cell Receptor*) tandis que l'activation des lymphocytes T CD4 nécessite l'apprêtement et la présentation via le CMH (*Complexe Majeur d'Histocompatibilité*) de classe II. Les cellules B internalisent l'antigène pour en présenter, à leur tour, un fragment via le CMH II aux lymphocytes T CD4 préalablement activés par les cellules dendritiques. Cette coopération lymphocytes B-T conduit à la sécrétion de cytokines activatrices par les lymphocytes TCD4 vers les B, conduisant à une interaction renforcée et la production de signaux supplémentaires :

- CD40L de la cellule T se lie au CD40 de la B ;
- CD28 de la cellule T lie les CD80 et 86 de la B.

Ces signaux induisent la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et cellules B mémoires. Les plasmocytes vont alors produire de grande quantité d'IgM (anticorps de faible affinité). Certains vont mourir après cette réponse primaire alors que d'autres vont persister et devenir des plasmocytes à longue durée de vie. Au lieu de se différencier en plasmocytes, certaines cellules B activées migrent vers les follicules des ganglions lymphatiques afin de poursuivre leur différenciation dans un centre germinatif où a lieu la commutation isotypique. Elles deviennent alors des cellules B à mémoire et réagiront rapidement lors d'une nouvelle rencontre avec le même antigène où elles produiront non plus des IgM mais des IgG de plus forte affinité : c'est la réponse secondaire.

Enfin, Les cytokines et chimiokines sécrétées permettent aussi l'initiation de la réponse adaptative : elle constitue la deuxième ligne de défense. Comme son nom l'indique, elle est spécifique au pathogène rencontré ; ce qui lui permet d'être plus puissante que la réponse innée, bien que retardée par rapport à cette dernière puisque son activation est dépendante d'elle (54).

3. Les vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques sont constitués de polysides capsulaires de *N. meningitidis*. L'inconvénient de ces vaccins réside dans le fait que le lipopolysaccharide bactérien est un antigène thymo-indépendant. Cela se traduit par l'absence d'apprêtement et de présentation de l'antigène via le CMH de type II donc l'impossibilité d'effectuer une coopération cellulaire avec les lymphocytes T. Il n'y a alors production que d'IgM de faible affinité puisqu'il ne peut y avoir de commutation isotypique. Il en résulte une réponse immune de faible affinité et dépourvue de mémoire. De plus, il a été démontré que l'injection répétitive de vaccin polysaccharidique entraînait une hyporéactivité immunologique : à chaque nouvelle injection, le taux d'anticorps produits est inférieur au précédent.

D'autre part, les polysaccharides sont peu immunogènes chez les enfants de moins de 2 ans or c'est l'une des tranches d'âge les plus touchées par les IIM (54–57).

4. Les vaccins conjugués

Les vaccins conjugués sont obtenus par couplage chimique entre le polyside capsulaire et une protéine porteuse : la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* ou à l'anatoxine tétanique. Cette conjugaison permet de faire du complexe polysaccharide-protéine un antigène protéique capable d'induire une réponse thymo-dépendante. Ainsi, la vaccination par les vaccins conjugués permet une meilleure réponse qu'avec les non-conjugués puisqu'elle fait intervenir la coopération cellulaire entre les lymphocytes B et TCD4+, rendant alors possible la commutation isotypique des IgM en IgG.

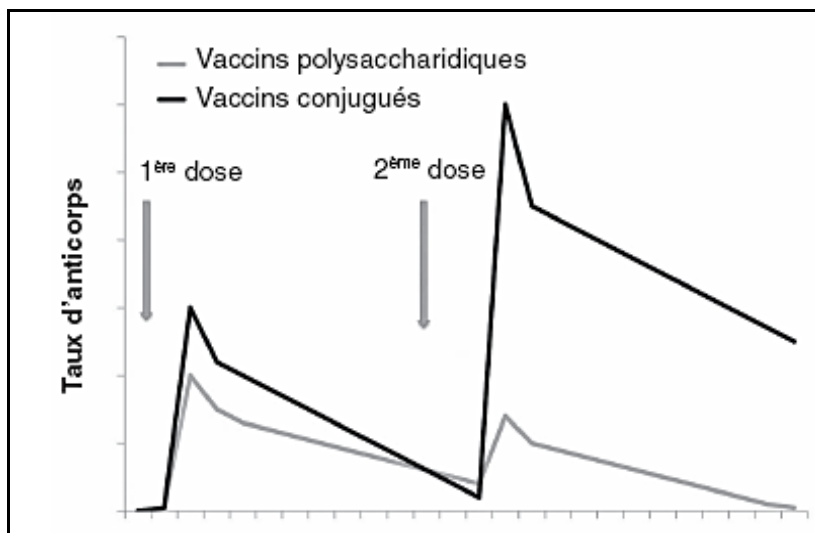


Figure 18 : Profil de l'évolution des taux d'anticorps après deux doses de vaccin polysaccharidique ou conjugué (55)

De plus, les vaccins conjugués induisent une mémoire immunologique avec augmentation du taux d'anticorps à chaque injection et sont efficaces chez les jeunes enfants (Figure 18)(6,26,54,55,58,59).

B. Les vaccins anti-méningococciques en pratique

1. Population cible

a. Vaccination contre le méningocoque C

La vaccination contre le méningocoque du séro groupe C est recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois et en rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans. Dans tous les cas, elle se fait en une injection unique (60).

Autour d'un cas de méningocoque C, la vaccination concerne les patients non vaccinés, vaccinés depuis plus de trois ans avec un vaccin polysaccharidique ou plus de cinq ans avec un vaccin conjugué (sauf si la première injection a été faite avant l'âge de 5 ans). Elle s'additionne à l'antibioprophylaxie afin de prévenir la réintroduction de la bactérie et se fait également en dose unique à partir de 12 mois. Les nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus recevront quant à eux deux injections à deux mois d'intervalle puis un rappel entre 2 et 3 ans (48,60).

En cas de voyage dans une zone d'épidémie d'IIM à séro groupe C, les nourrissons âgés de 2 à 12 mois recevront une dose de vaccin méningococcique C conjugué 10 jours avant le départ (61).

b. Vaccination par les vaccins combinés ACYW135

Il n'existe pas de recommandation pour les vaccins combinés ACYW135 concernant la population générale en dehors d'un cas avéré dans l'entourage.

Autour d'un cas de méningocoque A, Y ou W, il est recommandé d'administrer une dose du vaccin aux sujets contacts à partir de 1 ou 2 ans selon les AMM des vaccins. Cette injection accompagne l'antibioprophylaxie et ne concerne que les sujets non vaccinés ou vaccinés depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué. Seul le vaccin non-conjugué polysaccharidique A+C peut-être administré aux nourrissons de moins de 12 mois en cas d'IIM à méningocoque A (48,60).

Les dernières recommandations aux voyageurs préconisent, pour les voyages en zone d'endémie en saison sèche ou zone où sévit une épidémie, la vaccination par le vaccin conjugué ACYW135 au minimum 10 jours avant le départ. Pour les nourrissons de moins de 12 mois ne pouvant recevoir ce dernier, une injection du vaccin méningococcique A+C leur sera administrée en prévention des infections à méningocoque A (61).

Il est à noter que l'obtention d'un visa pour le pèlerinage à La Mecque en Arabie Saoudite est impossible sans la présentation du certificat de vaccination attestant de l'administration d'une dose de vaccin quadrivalent polysaccharidique conjugué ACYW (62).

2. Les vaccins disponibles en France

En France, les vaccins méningococciques se divisent en deux catégories : les vaccins polysidiques et les vaccins dits conjugués plus récents.

a. Les vaccins polysidiques

Les vaccins polysidiques ont connu leurs heures de gloire lors de leurs mises sur le marché dans les années 70. Le premier vaccin méningococcique a été développé en 1969 par Gotschlich. Ses travaux ayant mis en évidence des anticorps bactéricides spécifiques des polysides capsulaires des méningocoques, il décide par la suite de les extraire des corps bactériens : c'est la naissance des vaccins polysidiques méningococciques A et C. Ils ont ensuite été combinés, permettant alors la vaccination contre deux sérogroupes en une seule injection (63). La première grande campagne de vaccination avec le vaccin polysidique AC a connu un réel succès au Brésil entre 1974 et 1975, elle a permis la vaccination de 90 millions de personnes en 10 mois (64).

Plus tard, sont arrivés les vaccins tétravalents polysidiques, contenant les polysaccharides des sérogroupes A, C, Y et W135.

Menomune® a été le premier en France (mais déjà homologué en 1981 par le *Food and drug administration* (FDA, agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) (65). Il a tout d'abord obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en 2000 puis une ATU de cohorte en 2001 lorsqu'il est devenu le vaccin de référence en association à la chimioprophylaxie pour l'entourage d'un cas d'infection à méningocoque. C'est en juillet 2002 que le vaccin Menomune® obtient l'AMM en France mais a été maintenu réservé aux hôpitaux et centres de vaccination.

Le Menomune® a cédé sa place au Mencevax® en 2008. Ce dernier s'est vu octroyé une AMM par une procédure de reconnaissance mutuelle ayant la Belgique comme référent). En effet, il était déjà enregistré en Belgique depuis 1982 puis a reçu une nouvelle AMM en 2007 suite à une modification de fabrication. Sa composition, relativement la même que le précédent ne différait que par le remplacement du lactose par le saccharose et l'ajout du trometamol comme stabilisant. Le haut conseil de la santé publique (HCSP) a alors décidé d'abroger l'AMM du Menomune® et d'appliquer au Mencevax® les recommandations antérieures du Menomune® (66).

En 2013, Menomune® a été pré-qualifié par l'OMS, lui permettant d'être commandé par les organismes des Nations Unies telle que l'Unicef (65).

Aujourd'hui, dans la classe de vaccins non conjugués, seul le vaccin méningococcique A+C de Sanofi-Pasteur reste disponible en France. Cette classe a été mise de côté au profil des vaccins conjugués (67).

b. Les vaccins conjugués

Apparus dans la fin des années 90, les vaccins polysaccharidiques conjugués ont progressivement remplacé les non-conjugués dans les recommandations officielles, amenant à leur disparition. C'est au Royaume-Uni que les premiers vaccins méningococciques conjugués ont obtenu une AMM, suite à d'importantes recrudescences de la méningite à méningocoque en 1999 (57).

Aujourd'hui sur le marché français, on distingue :

- Les vaccins anti-méningococciques C : Meningitec®, Menjugatekit® et Neisvac®
- Un vaccin anti-méningococcique A-C-W135-Y : Menveo®

Seuls les vaccins conjugués monovalent figurent parmi les recommandations générales à raison d'une seule dose à administrer au nourrisson à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole). Si celle-ci n'est pas faite, il est recommandé de faire une injection unique jusqu'à l'âge de 24 ans (60).

3. Les vaccins anti-méningococciques dans le monde

Certains vaccins ne sont disponibles que dans quelques pays, d'autres sont communs à plusieurs pays.

Sérogroupe(s) couverts	Nom du vaccin	Type de vaccin
B	Bexsero®	Protéique
	Trumenba®	
C	Neisvac®	Monovalent conjugué
	Meningitec®	
	Menjugate®	
C+Hib*	Menitorix®	Monovalent conjugué
CY+ Hib*	MenHibrix®	Bivalent conjugué
ACWY	Menactra®	Quadrivalent conjugué
	Menveo®	
	Nimenrix®	
	Menomune®	Quadrivalent polysaccharidique
	Mencevax®	
	ACWYVax®	

Figure 19 : Tableau récapitulatif des vaccins actuellement disponibles dans le monde

*Hib : Haemophilus influenzae type B (68)

4. Un vaccin pour l'Afrique

La vaccination contre les IIM, particulièrement contre le méningocoque de séro groupe A est évidemment une nécessité au vue de l'épidémiologie dans la « ceinture de la méningite ». Par ailleurs, la situation économique de cette partie du continent africain ne permet pas les campagnes de vaccination comme dans les pays développés. Elle constitue alors un véritable challenge.

a. La naissance d'un vaccin à faible coût

Le Projet Vaccin Méningite (« *Meningitis Vaccine Project* » MVP) est né à la fin de l'année 2000, suite à une réunion organisée à l'OMS (Organisation mondiale de la santé) avec des délégués de pays africains et de Méditerranée orientale, des fabricants de vaccins et des représentants de la communauté scientifique. Ce rassemblement a été déclenché après la plus grande épidémie de méningite à méningocoque jamais connue au monde, survenue en 1996. Elle a provoqué le décès de plus de 25 000 personnes. La conclusion rendue en 2000 a mis en évidence l'insuffisance d'efficacité des vaccins polysidiques introduits en 1966 en Afrique et la nécessité de développer un vaccin conjugué contre le méningocoque A pour contrer ce problème majeur de santé publique (69).

En 2001, la machine est en marche : la fondation Gates attribue la somme de 70 millions USD à l'OMS et à PATH (Programme pour une technologie appropriée en matière de santé), porteurs du MVP. D'après les responsables de santé publique en Afrique, le coût du vaccin ne pourra excéder 0,50 USD pour rester dans leurs moyens : aucun fabricant de vaccins dans les pays industrialisés ne peut le produire. C'est pourquoi le MVP change de stratégie : il n'y aura pas un unique fabricant mais plusieurs en collaboration. Il identifie :

- deux fournisseurs des composants principaux (le polyside capsulaire A et l'anatoxine tétanique) : Synco Bio Partners aux Pays-Bas et Serum Institut of India Ltd (SIIL) en Inde,
- un collaborateur qui développera et transférera un procédé de conjugaison : Center for Biologics Evaluation and Research de la U.S. Food and Drug Administration (CBER/FDA) aux Etats-Unis,
- un développant de vaccin à grande échelle dans un pays en voie de développement à prix avantageux : SIIL en Inde.

Le transfert de technologie de conjugaison de CBER/FDA au SILL s'est opéré en décembre 2003 et les premiers lots expérimentaux et cliniques de vaccins ont été préparés en 2004, permettant d'effectuer les tests sur les animaux. Les premières études cliniques ont démarré en 2005.

C'est le 6 décembre 2010 que le MenAfriVac est introduit à grande échelle au Burkina Faso, au Mali et au Niger. On compte alors plus de 19,5 millions de

vaccinés. Puis en 2011, le Cameroun, le Nigeria et le Tchad bénéficient du vaccin à grande échelle (21 millions de personnes sont vaccinées) et le Bénin, le Ghana, le Sénégal et le Soudan en 2012 pour atteindre plus de 100 millions de personnes vaccinées à la fin d'année(69,70).

C'est également en 2012 que l'approbation réglementaire permettant au vaccin d'être conservé dans une chaîne à température contrôlée (CTC) est accordée au MenAfriVac. Elle permet de faciliter les campagnes de vaccination en minimisant les moyens de réfrigération : le vaccin peut être transporté sans risque à une température maximale de 40°C pendant 4 jours.

Petit à petit, tous les pays de la ceinture méningitique bénéficient de la vaccination anti-méningite A selon la planification établie par l'OMS, ciblant les personnes âgées de 1 à 29 ans, puis étendue aux moins de 1 an à partir de 2014 suite à l'approbation des autorités réglementaires indiennes (69).

PLAN DE DÉPLOIEMENT DE MENAFRIVAC	2011	2012	2013	2014	2015	2016
GROUPE 1						
Nigeria	x	x	x	x		
Tchad	x	x				
Cameroun	x	x				
Soudan		x	x			
GROUPE 2						
Ghana		x				
Bénin		x				
Sénégal		x				
GROUPE 3						
Éthiopie			x	x	x	
République démocratique du Congo					x	
Soudan du Sud				x	x	
Côte d'Ivoire				x		
Togo				x		
Uganda					x	
Guinée				x		
GROUPE 4						
Gambie			x			
République centrafricaine					x	
Érythrée						x
Kenya					x	
Burundi						x
Guinée-Bissau						x
Mauritanie				x		
Rwanda						x
Tanzanie						x

Figure 20 : Tableau récapitulatif des campagnes de vaccination prévues avec le vaccin MenAfriVac (69)

Le Projet Vaccin Méningite a pris fin le 31 décembre 2014 mais les campagnes se poursuivent, les dernières introductions de vaccins MenAfriVac sont planifiées pour 2016.

b. Une nouvelle méthode de conservation

La méthode de chaîne à température contrôlée (CTC) a été une véritable innovation et un réel avantage pour la vaccination contre la méningite A. On estime que les contraintes liées au maintien de la chaîne du froid classique (entre 2 et 8°C) étaient un frein à l'immunisation à cause de son coût et la difficulté de mise en place (notamment dues aux contraintes climatiques et techniques dans les zones les plus reculées et défavorisées). La CTC a alors permis un gain en terme de coût, de temps et d'énergie en diminuant les besoins de congélateurs et de réfrigérateurs ; elle a également facilité le transport par gain de place et de légèreté par retrait des accumulateurs de froid dans les porte-vaccins.

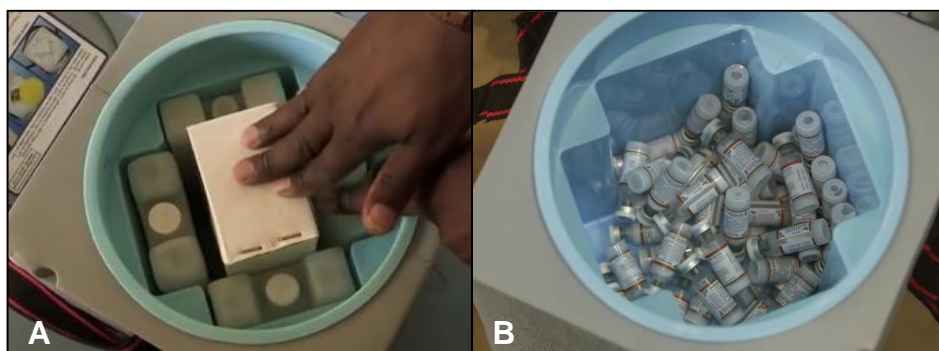


Figure 21: Gain de place sans l'obligation d'utiliser les accumulateurs de froid dans les porte-vaccins

Enfin, le retrait de ces derniers a aussi supprimé le risque de congélation des vaccins et permet une meilleure qualité de conservation grâce à l'absence d'humidité (71).

L'utilisation de la méthode à CTC nécessite d'appliquer la mise en place de quelques règles strictes:

- Vérification de la pastille de contrôle du vaccin (PVC) ; elle est apposée sur la plupart des flacons de vaccin par les fabricants, et n'est pas spécifique de la CTC. C'est un indicateur coloré témoignant de la chaleur cumulée à laquelle a été exposée le flacon.
- Vérification de l'indicateur seuil de température : comme la précédente, c'est un dispositif de changement de couleur à la différence que celui-ci vire dès la température seuil de 40°C atteinte. Il ne remplace en aucun cas la PVC. La carte sur laquelle est apposé le stickers indicateur doit être placée au contact des flacons, à raison d'une carte pour 300 flacons de 10 doses.

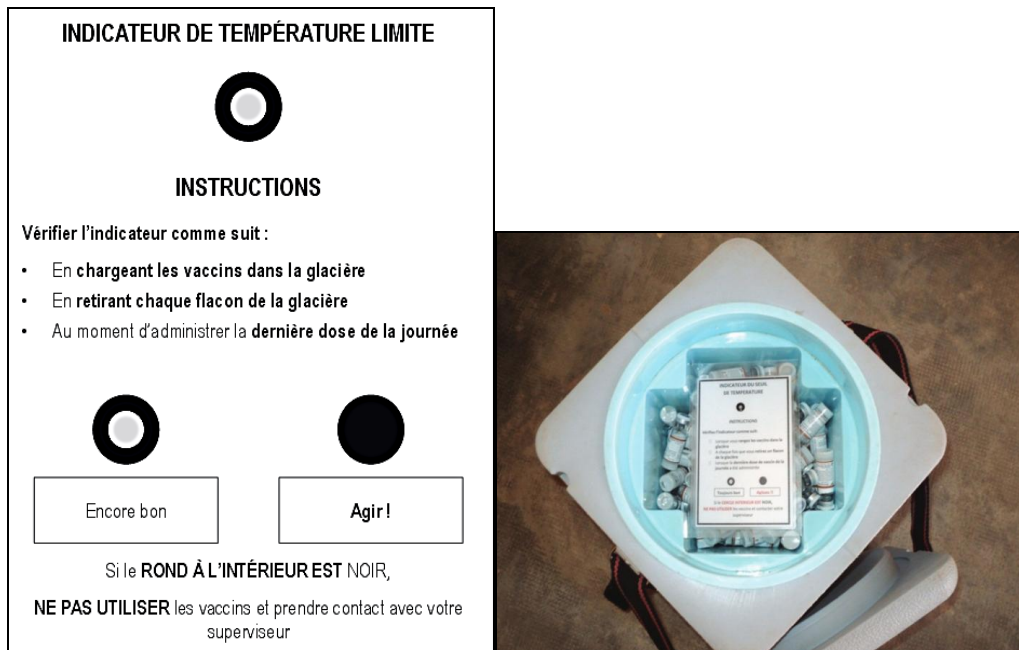


Figure 22 : Indicateur de température placé dans le porte-vaccins

- Afin de s'assurer qu'un flacon n'est pas resté plus de 4 jours à température ambiante, chaque flacon non utilisé après une journée d'exposition à température ambiante doit être marqué d'un trait au stylo ou feutre au retour dans le centre. Ainsi, les flacons marqués d'un trait seront à utiliser en priorité le 2^{ème} jour et ainsi de suite. A partir du 4^{ème} jour de campagne, les flacons non utilisés ayant déjà 3 traits doivent être jetés. Avec une telle organisation, il est assez aisé de ne pas commettre d'erreur de conservation des vaccins.

Le développement de cette méthode de CTC a permis une vaccination de masse dans la ceinture de la méningite puisqu'elle a réduit le nombre d'infrastructures nécessaires et réduit le coût des campagnes de vaccination.

Face à cette réussite, l'OMS incite aujourd'hui les laboratoires à étudier la véritable thermostabilité des vaccins et, à l'avenir espère que les études de CTC seront intégrées dans la mise au point des vaccins afin que ceux-ci arrivent sur le marché en étant d'emblée homologués pour une utilisation en CTC. Actuellement, certains vaccins sont concernés par ces études de CTC, notamment les vaccins contre le papillomavirus, l'hépatite B et le choléra (71,72).

C. La nécessité de vacciner

Les infections à méningocoques ont un important taux de mortalité qui s'élève à 10%. Par ailleurs, même dans les cas où l'infection ne conduit pas au décès elle peut néanmoins engendrer de graves séquelles neurologiques (1).

1. Incidence et mortalité

L'incidence et la mortalité des infections invasives à méningocoques n'ont cessé de fluctuer ces dernières années. En France, la létalité des IIM varie de 6 à 9% selon le séro-groupe en cause (44).

La vaccination contre le méningocoque est d'autant plus importante qu'elle touche principalement les tout petits et, même dans le cas où l'infection est vaincue, le méningocoque peut être responsable de graves séquelles : on en comptait encore 5% pour toutes formes d'IIM confondues en 2015.

Parmi les pronostics les plus critiques, on répertorie le *purpura fulminans*, rapidement extensif, pouvant engendrer la nécrose des tissus et conduire à l'amputation ; ou encore les troubles neurologiques, la surdité et les retards de développement psychomoteur.

D'un point de vue statistique, lors d'une septicémie évoluant en *purpura fulminans*, 70% des décès surviennent dans les premières 24h, avec une mortalité demeurant proche de 20% et un taux de séquelles de 30% chez les survivants (44,73).

2. Les bénéfiques de la vaccination

Dès l'apparition des vaccins conjugués dirigés contre le méningocoque C dans les années 90, on observe une nette diminution de l'incidence des cas liés à ce séro-groupe. Puis, dans le début des années 2000 la courbe s'élève à nouveau. Cette élévation pourrait être expliquée en partie par l'émergence d'un nouveau clone et une couverture vaccinale insuffisante pour obtenir une immunité de groupe. Les campagnes de vaccination ont alors été fortement encouragées à partir de 2002, et ont permis de ramener l'incidence à un taux faible (Figure 20) (74,75).

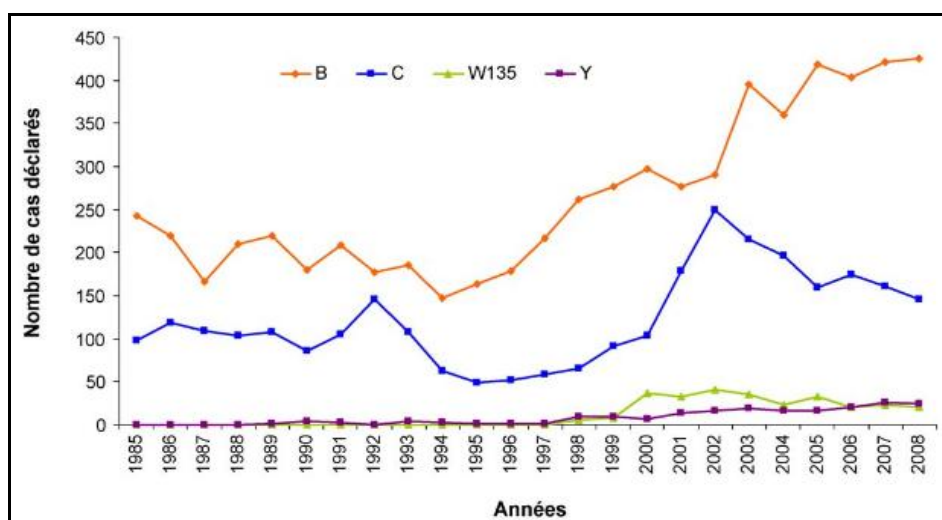


Figure 23 : Nombre de cas d'IMM par séro-groupe déclarés en France de 1985 à 2008 (75)

La vaccination confère une immunité aux personnes recevant l'injection mais également ce qu'on appelle l'immunité de groupe. En effet, lorsque la couverture vaccinale est suffisante, la vaccination au sein d'une population permet la diminution du portage. C'est de cette manière que le portage du méningocoque a été observé à la baisse lors d'une étude concentrée sur le vaccin ACWY conjugué et le 4CMenB (vaccin contre le méningocoque B), démontrant leur capacité à conférer une immunité de groupe (76).

Le Projet MenAfriVac a, quant à lui, permis une nette diminution des cas de méningites A dès 2011 pour aboutir à leur disparition dans 16 pays de la ceinture de la méningite (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Éthiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Mali, Mauritanie, Niger, Sénégal, Soudan, Tchad et Togo). Cette victoire est un bénéfice direct des campagnes de vaccination organisées du 21 juin 2001 au 31 décembre 2014. Les 10 autres pays de la ceinture n'utilisent pas encore complètement le vaccin. En 2013, seuls 3 cas de méningite à méningocoque A ont été diagnostiqués parmi les 26 pays (77–79).

D. La particularité du méningocoque du groupe B

Le méningocoque B étant très présent dans les pays industrialisés, l'élaboration d'un vaccin est une priorité pour les laboratoires de recherche mais le sérotype B semblerait avoir quelques particularités. Il a été responsable de quelques vagues hyper-endémiques, notamment de 1975 à 1990 en Norvège à cause du complexe clonal ST-32 souche B:15:P1.7,16. Une souche très proche de cette dernière a causé une épidémie dans la Seine-Maritime et la Somme : la souche B:14:P1.7,17. Enfin, vers la fin des années 90, la souche B:4:P1.7-2,4 du complexe clonal ST-41/44 a touché la Nouvelle-Zélande (64).

1. Un méningocoque pas comme les autres

Comme pour les sérotypes A, C, Y et W135, les hypothèses pour produire un vaccin se sont dirigées vers le polysaccharide capsulaire. Cette stratégie s'est avérée impossible puisque l'acide sialique du méningocoque B, l'acide N-acétylneuraminique $\alpha(2-8)$ est identique à la partie glucidique des glycoprotéines des cellules du tissu neuronal humain (NCAM). Ainsi, l'utiliser comme antigène vaccinal pourrait induire une réponse auto-immune chez les sujets vaccinés, rendant cette hypothèse irréalisable (80–83).

2. Premiers pas vers une alternative au vaccin polysaccharidique

L'hypothèse de développement d'un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque B étant inexploitable, les recherches se sont dirigées vers un vaccin

protéique. Les premiers vaccins de ce type ont été élaborés en 1970 à partir des vésicules de membrane externe (OMV, *outer membrane vesicle*) (64,82).

Ces OMV sont produites naturellement *in vivo* et *in vitro* par toutes les bactéries Gram négatif. Elles sont sphériques, de petite taille. Elles sont constituées de membrane externe et renferment de nombreux antigènes bactériens. Elles ont principalement un rôle de transport (84).

Elles sont obtenues par détertion à partir de suspensions bactériennes. La porine A (PorA, cf. II.B.3.b.) est majoritairement présente dans les OMV du méningocoque B. Puis on y distingue divers lipopolysaccharides, phospholipides et protéines périplasmiques (64,85). En 1999, une étude montrant l'efficacité de la PorA en tant qu'antigène vaccinal est parue mais cette dernière a également mis en évidence l'absence de protection chez les enfants de moins d'un an. De plus, un tel vaccin ne protège malheureusement que des souches identiques à celle utilisée pour obtenir le contenu vaccinal, rendant cette approche insuffisante pour obtenir un vaccin efficace (64,82).

Des vaccins de ce type ont néanmoins été produits afin de contrer certaines épidémies : VaMencog-BC® à Cuba, MeNZB® en Nouvelle-Zélande et MenBVac® en Norvège. Ce dernier a été également utilisé en France, à Dieppe lors de l'épidémie régionale de méningite à méningocoque B en 2006. Des études sur la durabilité de protection, suite à cette campagne de vaccination, ont été menées et ont confirmées l'insuffisance de couverture et le déclin rapide de la réponse bactéricide vis-à-vis du pathogène avec les vaccins OMV (64,82,85).

Des chercheurs hollandais du NVI (Nederland vaccine Institute) ont élaboré un vaccin contenant différents variants de PorA dans le but de couvrir un maximum de souches B. Deux vaccins ont été ainsi produits : d'abord « Hexamen », puis « Novamen » contenant respectivement 6 et 9 souches PorA différentes. Des études ont montré que le premier vaccin couvrirait les souches norvégiennes, normandes, chiliennes et néo-zélandaises des précédentes épidémies. Le second, contenant donc 3 PorA de plus, serait efficace, en théorie, contre plus de 75% des souches circulantes en Europe. Ces vaccins recombinants ont été produits par transformation de la souche de méningocoque B 44/76, de façon à obtenir trois PorA différentes.

Malheureusement, la production de tels vaccins s'avère difficile, contraignant le fabricant à réviser son procédé et rechercher une nouvelle fabrication à partir de trois souches trivalentes (pour avoir 9 valences également) (86).

3. A la recherche d'un vaccin protéique universel

a. Composants candidats

A ce stade, les chercheurs ont alors envisagé la perspective d'un vaccin protéique à vocation « universelle ». Avant de passer au crible toutes les protéines de surface de *N. meningitidis* B à la recherche de composants candidats, le laboratoire Pfizer a défini différents critères caractérisant un bon antigène vaccinal : il doit être présent chez la majorité des isolats de cas cliniques avérés, être exposé à la surface de la bactérie, être un des facteurs de virulence et doit être capable d'induire une réponse bactéricide face à une infection aux isolats les plus couramment rencontrés (87).

b. Trumenba®

Les chercheurs du laboratoire Pfizer ont procédé au fractionnement de préparations de protéines membranaires du méningocoque B, les ont purifiées et administrées à l'animal afin d'évaluer la capacité de chaque protéine à induire la production d'anticorps bactéricides. C'est grâce à cette technique que le fHbp (*factor H binding protein*, aussi appelé LP2086 pour lipoprotéine 2086) s'est révélé être un antigène potentiellement utilisable pour la formulation d'un vaccin universel. En effet, comme évoqué au paragraphe II.B.3.c., fHbp est une lipoprotéine présente à la surface de 99% des méningocoques. Elle possède différents variants v2 et v3 appartenant à la sous-famille A et v1 appartenant à la sous-famille B.

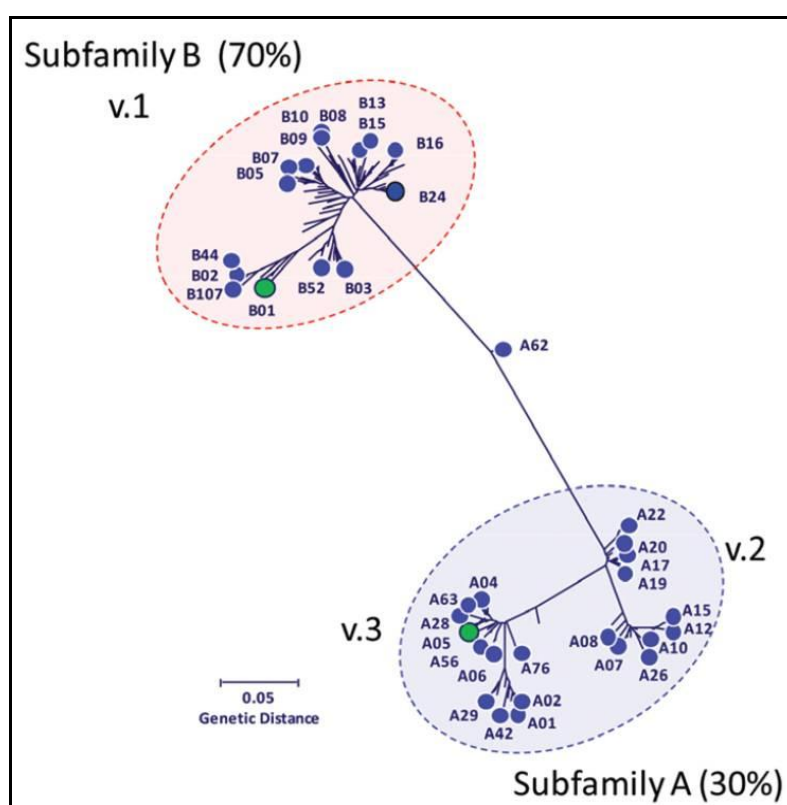


Figure 24 : Arbre phylogénétique de fHbp exprimé chez *N. meningitidis* B (88)

Cette dernière semblerait plus fréquemment rencontrée à la surface des souches invasives (70%) alors que la sous-famille A est contenue davantage chez les souches de portage rhinopharyngé. Les épitopes induisant la production d'anticorps bactéricides de v1 et v2 ont été identifiés, permettant d'introduire dans un vaccin soit le v1, soit les 2 grâce à la recombinaison de protéines contenant à la fois v1 et v2 (86,87,89,90).

Par la suite, le laboratoire Pfizer est parvenu à produire fHbp par clonage et expression par *Escherichia Coli*. Cette avancée a permis de tester le pouvoir immunogène de chacun des variants de fHbp. Cette analyse a été effectuée grâce à l'utilisation du test hSBA (*serum bactericidal antibody assay with human complement*). C'est une préparation à base d'anticorps sériques bactéricides humain avec laquelle les protéines ont été mises en contact afin de mesurer l'activité bactéricide pour chacune d'entre elle. Les variants A05 et B01 ont été retenus comme étant les plus performants en tant qu'antigènes vaccinaux, appartenant respectivement aux sous-familles A et B.

En Octobre 2014, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorise l'utilisation et la commercialisation du Trumenba®, développé par Pfizer, aux Etats-Unis. Celui-ci devient alors le premier vaccin pour l'immunisation active contre les infections à *N. meningitidis* B chez les adultes et adolescents aux Etats-Unis. Il contient 60 µg de fHbp A05 et 60 µg de fHbp B01 sous forme de protéines recombinantes liées à un lipide. En effet, les deux protéines recombinantes sont associées à un lipide dans la formulation puisqu'il a été démontré que c'est sous cette forme que la réponse immunitaire est la plus importante notamment par le test hSBA (87,91,92).

Il est indiqué pour la prévention des infections à méningocoque B chez les sujets âgés de 10 à 25 ans. Son administration se fait en intramusculaire avec un schéma à trois doses : 0, 2 et 6 mois (87).

4. Une nouvelle stratégie vaccinale

L'approche traditionnelle a été mise de côté par les laboratoires Novartis afin de procéder à une innovation pour dénicher de nouveaux candidats vaccins : la « vaccinologie inverse » ou « reverse vaccinologie ».

a. Principe de la « vaccinologie inverse »

Afin de pallier aux obstacles rencontrés face aux particularités du méningocoque B, les chercheurs de Novartis ont entamé une nouvelle stratégie : la « vaccinologie inverse ». Elle est appelée ainsi du fait que le procédé employé n'utilise pas l'antigène vaccinal comme point de départ mais plutôt comme but à atteindre.

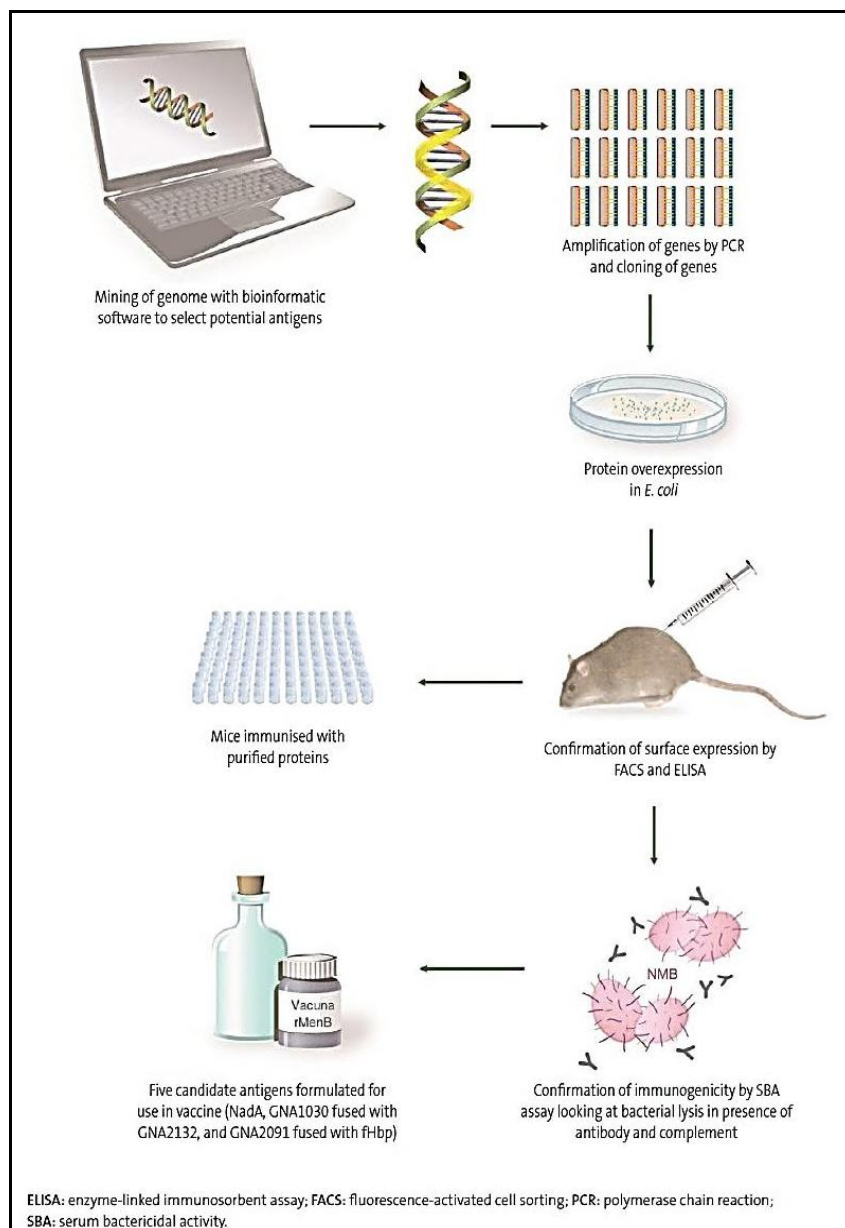


Figure 25 : Illustration du principe de la « vaccinologie inverse » (93)

En effet, après le séquençage du génome bactérien de la souche virulente du méningocoque B (44/76 ou MC58) dans son intégralité, l'analyse bio-informatique a permis de cloner par PCR (Réaction en chaîne par polymérase) les gènes codant 370 séquences ayant plus d'un domaine transmembranaire (pour cibler les protéines ayant le plus de chance d'être exposées à la surface). On a ensuite fait exprimer ces protéines par *Escherichia Coli*. Une fois produites, ces dernières ont été purifiées et inoculées à des souris afin de tester leur immunogénicité par le test SBA. De cette façon, 91 protéines sont ressorties et 28 d'entre elles ont été retenues car ayant une localisation en surface. Enfin, 3 protéines sont entrées dans la sélection finale comme candidats vaccins grâce à leur capacité à induire la production d'anticorps bactéricides: fHbp v 1.1 (ou B24) (variant 1.1 du *factor H binding protein*) évoqué dans l'approche précédente (cf. paragraphe VI.D.2.), NadA (*Neisseria adhesin A*) et NHBA (*Neisseria heparin binding protein*).

La NHBA est une lipoprotéine permettant la fixation de l'héparine et favorisant la résistance de la bactérie. Elle est présente chez toutes les souches. Le variant NHBA-2 s'est avéré être majoritaire au sein du complexe clonal ST41/44 reconnu comme hyperinvasif.

La NadA est une protéine d'adhésion possédant 14 variants mais n'est pas présente chez toutes les souches de méningocoque contrairement à la précédente.

Deux autres antigènes GNA2091 et GNA1030 (Genome derived antigens) sont également ressortis de la sélection de protéines comme candidats vaccins. Ils ont été fusionnés à fHbp et NHBA afin d'augmenter leur capacité immunogène. Ainsi, les cinq antigènes ont été combinés pour former un vaccin multivalent contre le méningocoque B (5CVMB, *5-component vaccine against MenB*).

Le 5CVMB a été formulé avec l'adjuvant MF59 puis testé seul d'une part, et associé au vaccin OMV néo-zélandais d'autre part. Cette comparaison a conduit à la mise en évidence d'une meilleure efficacité de l'association 5CVMB-OMV. L'OMV est celle du vaccin néo-zélandais, dont l'antigène dominant est la PorA P1.4.

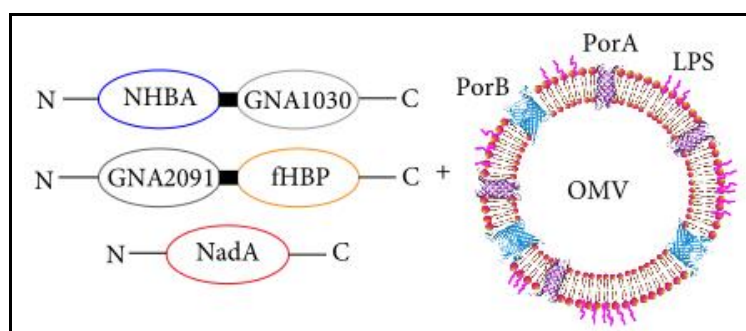


Figure 26 : Composants vaccinaux introduits dans le 4CMenB (94)

Cette nouvelle formulation a donc été rebaptisée 4CMenB (*4-component MenB*) considérant les fusions fHbp-GNA2091 et NHBA-GNA1030 comme deux composants associés aux deux autres : NadA et OMV. Ce nouveau vaccin nommé Bexsero® est le premier vaccin à large spectre contre le méningocoque B apparu et mis sur le marché (16,64,80,95,96).

Novartis a reçu le prix Galien 2013 de la recherche pharmaceutique pour Bexsero® (97).

b. Un vaccin à large spectre contre le méningocoque du groupe B : Bexsero®

Le laboratoire Novartis a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour son vaccin Bexsero® en janvier 2013 dans l'indication « pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ». Le service médical rendu (SMR) a été jugé important par la Commission de la Transparence, avec une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante. Le vaccin doit être administré exclusivement par voie intramusculaire profonde et peut être co-administré avec les vaccins usuels recommandés à condition de le faire sur deux sites distincts (96,98,99).

Le schéma vaccinal varie en fonction des tranches d'âges : la primo-vaccination se fait :

- en trois doses espacées d'au moins un mois entre 2 et 5 mois ;
- en deux doses à partir de 6 mois, espacées d'au moins deux mois jusque 10 ans ;
- en deux doses espacées d'au moins un mois à partir de 11 ans.

Un rappel est nécessaire jusqu'à l'âge de deux ans (100).

La vaccination contre le méningocoque B ne figure pas parmi les recommandations générales du calendrier vaccinal français. Toutefois, en décembre 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a recommandé cette vaccination :

- Chez les personnes à risque de contracter une IIM incluant le personnel de laboratoire travaillant sur le méningocoque, les personnes ayant un déficit en complément, en properdine, les aspléniques et les greffés de cellules souches hématopoïétiques.
- Les personnes ayant été en contact étroit avec un sujet infecté par le méningocoque B, dans les situations épidémiques (101).

Le remboursement, à hauteur de 65%, du vaccin n'est possible que dans ces situations. Cette absence de prise en charge par l'assurance maladie semblerait

être le principal frein à la vaccination depuis la mise sur le marché du Bexsero®. En effet, une enquête menée par InfoVac-France en 2014 a montré que les prescripteurs, incluant médecins généralistes et pédiatres, étaient en majorité favorable à cette vaccination mais hésitaient malgré tout à la proposer en raison de son coût (88,43€ par dose) (102).

Bexsero® a également été approuvé aux Etats-Unis. Il est recommandé chez les enfants et les adolescents aux Royaume-Unis, en Allemagne, en République Tchèque et en Australie.

La couverture de ce vaccin a été étudiée par le Centre National de Recherche sur le Méningocoque (CNRM), qui a pour ce faire mis en place la technique du MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*). Cette technique est utilisée en routine afin de quantifier les antigènes vaccinaux dans chacune des souches de méningocoque analysées et ainsi de prévoir quelles souches seront couvertes par le vaccin (90).

5. Perspectives et études en cours

a. Méningocoque B

D'autres approches pour élaborer un vaccin anti-méningococcique B sont en cours, notamment une basée sur l'association de PorA et FetA comme antigènes vaccinaux.

En effet, des chercheurs anglais ont décidé d'entreprendre la mise au point d'un vaccin basé sur des antigènes protéiques de la membrane externe. Ils ont repris le principe d'introduire la PorA, majoritaire dans les OMV comme dans le Bexsero® mais en y ajoutant cette fois FetA. C'est une protéine de membrane externe (OMP, *outer membran protein*) présente chez la quasi-totalité des souches invasives de méningocoque. Son expression à la surface de la bactérie est dépendante de la concentration en fer environnante puisqu'elle a un rôle de transport de fer (103).

En effet, dans de précédentes études, FetA avait été repérée comme étant une protéine pouvant induire une réponse immune bactéricide chez l'animal mais aussi chez l'homme. Par ailleurs, cette protéine n'étant pas exprimée abondamment chez les souches sauvages, il a été nécessaire d'induire cette expression par recombinaison génétique du plasmide de la souche de méningocoque B du complexe clona 44/76 exprimant PorA à haut niveau. Les immunologistes ont procédé au remplacement du promoteur de FetA par un promoteur semblable à celui de PorA et PorB avec un espacement de 17bp avec le gène codant FetA. Ainsi, la bactérie exprime FetA à haut niveau de façon constitutive sans interférer avec l'expression de PorA.

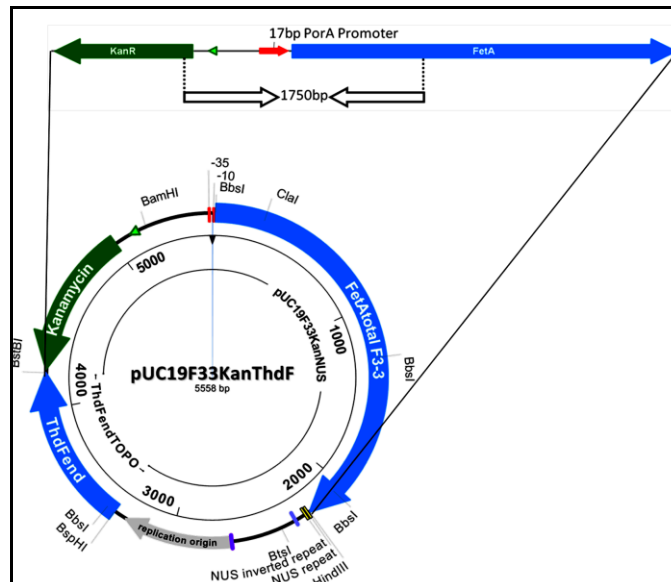


Figure 27 : Recombinaison génétique du plasmide de N. m. B (103)

La récupération et la purification des protéines PorA et FetA ont permis l'élaboration du prototype de vaccin SMenPF1.2. On a pu évaluer son immunogénicité avec le test SBA en présence de complément de lapin et humain en comparaison avec des souches n'exprimant pas PorA et/ou FetA. Ces tests ont révélé une hausse du taux d'anticorps bactéricides produits lorsqu'il y avait les 2 protéines dans le prototype testé en présence du complément de lapin. Le test avec le complément humain n'a malheureusement pas eu le même succès, d'où la nécessité d'approfondir cette étude et repousser le début des essais cliniques de phase 1 (103,104).

b. Méningocoque X

Parmi les perspectives de développement de vaccins anti-méningococciques, on trouve également la recherche sur un vaccin dirigé contre le sérotype X. En effet, ce sérotype a émergé en Afrique mais quelques cas sont également survenus en France. Certains auteurs ont alors évalué la couverture du Bexsero® sur 11 souches de sérotype X grâce au MATS. Toutes les souches africaines y étaient sensibles mais pas les françaises (80).

L'approche polysaccharidique telle que pour les sérotype A, C, Y et W135 a été testée avec la même conjugaison à la protéine CRM₁₉₇. Cette étude a mis en évidence l'importance de la taille du polysaccharide pour l'immunogénicité. En effet, les monomères et dimères de polysaccharides capsulaires du méningocoque X se sont avérés pauvrement immunogènes alors que l'utilisation de trimères donnait plus de résultats. Ces découvertes laissent à penser que les oligomères de plus de trois unités seraient plus à même de déclencher une réponse immunitaire telle que le polysaccharide originel. C'est sur cette hypothèse que des recherches sur un futur vaccin sont encore en cours (105).

VII. SURVEILLANCE

La prévention ne peut être mise en place sans une surveillance accrue des souches de méningocoques circulantes.

La surveillance des infections invasives se fait via le réseau Epibac, il a pour rôle d'évaluer en permanence l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes*. C'est un réseau composé de biologistes volontaires couvrant le territoire français. Pour chacune des bactéries, un Centre National de Référence est désigné pour la surveillance.

En France, c'est le Centre National de Référence des Méningocoques (CNRM) de l'Institut Pasteur qui est chargé de la surveillance de *Neisseria meningitidis* par la Direction Générale de la Santé (DGS) sur recommandation de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en tant que partenaires microbiologistes. Dès lors qu'il y a suspicion d'IIM, un prélèvement doit être envoyé au CNRM par voie postale accompagnée de la fiche de renseignements et l'étiquette spécifique d'envoi de matériel biologique apposée sur l'emballage extérieur (Annexe 2). La récolte de ces échantillons permet l'identification des différentes souches et leur sérogroupage (90,106).

Année	N° négatifs		Génogroupe					Total	n° positifs	% des positifs	
	négatif		A	B	C	W	Y				NG ou autres
2006	211		0	59	18	2	1	13	304	93	31%
2007	278		1	114	41	0	4	12	450	172	38%
2008	217		0	100	27	3	3	10	360	143	40%
2009	235		0	127	29	3	2	8	404	169	42%
2010	229		0	165	18	3	5	4	424	195	46%
2011	245		0	165	23	8	8	4	454	209	46%
2012	248		0	151	23	27	7	3	459	211	46%
2013	231		0	114	46	21	3	3	418	187	45%

Figure 28 : IIM identifiées par le CNRM de 2006 à 2013 (NG : « non génogroupable »)

En 2013, le CNRM a mis au point les premiers kits de dépistage rapide des IIM par immuno-chromatographie. Ils facilitent le diagnostic par leur utilisation en milieu hospitalier (90).

CONCLUSION

Le méningocoque sévit partout dans le monde, touchant chaque génération y compris les enfants dès le plus jeune âge. A ce jour, les raisons pour lesquelles le méningocoque traverse ou non la muqueuse respiratoire ne sont pas totalement déterminées. Ainsi, une infection invasive à méningocoque peut se déclarer à tout moment, même chez un porteur sain de la bactérie.

L'Afrique, et plus particulièrement « la ceinture méningitique » a malheureusement beaucoup subi de pertes humaines à cause d'épidémies répétées à méningocoque A. C'est le continent le plus touché par *Neisseria meningitidis*. Les pays industrialisés sont épargnés par le méningocoque A mais sont néanmoins confrontés aux sérogroupes B et C par vagues épidémiques. Face à ces problèmes de santé publique, la recherche et l'élaboration de vaccins se sont révélées être incontournables dans la lutte contre les infections invasives à méningocoque afin de les prévenir et empêcher la naissance de nouvelles épidémies voire d'endémies. Ces travaux ont aboutis à la production de vaccins dirigés contre les sérogroupes A, B, C, W135 et Y.

Le développement des vaccins anti-méningococciques a encouragé l'évolution des stratégies vaccinales tant sur le plan immunologique, comme avec la nouvelle approche protéinique contre le méningocoque B, que sur le plan logistique de campagne, avec la mise en place de chaînes à température contrôlée en Afrique pour la vaccination contre le méningocoque A. Malgré tout, il y a encore aujourd'hui des épidémies malgré ces campagnes, notamment dans les régions n'ayant pas encore pu en bénéficier.

Toutes ces innovations ont engendré une nette diminution des infections invasives à méningocoques dans le monde. Concernant le méningocoque B, les études sur la couverture du Bexsero® prévoient encore une diminution des cas à l'avenir. Quant au méningocoque X qui émerge dans certaines régions, il est toujours l'objet de nombreux travaux de recherche. Cette apparition demeure une crainte dans les laboratoires puisqu'elle soulève le problème de limite de la vaccination. En effet, la diminution de portage de certains groupes grâce à la vaccination signifie laisser place à des groupes émergents. Ce phénomène a été observé dans les pays industrialisés : le séro groupe C disparaît petit à petit grâce à la vaccination de groupe tandis que le séro groupe B est de plus en plus présent. Ainsi, la poursuite des recherches de nouveaux vaccins anti-méningococcique semble être indispensable à la lutte incessante contre les infections invasives à méningocoque.

Bibliographie

1. Institut Pasteur. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. [cité 22 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/meningites-meningocoques>
2. Levy C, Varon E, Taha M-K, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R, et al. Évolution des méningites bactériennes de l'enfant en France sous l'effet des vaccinations. Arch Pédiatrie. 2014;21:736-44.
3. Stahl J-P. Méningites aiguës. EMC - Neurol. 2013;10:1-11.
4. Direction Générale de la Santé. INSTRUCTION N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [Internet]. [cité 15 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr>
5. Levy C, Madhi F, Cohen R, Béchet S, Bonacorsi S, Taha M-K. Épidémiologie récente des méningites à méningocoque en pédiatrie Observatoire GPIP/ACTIV. Arch Pédiatrie. 2014;21:309-10.
6. Taha M-K. Infections à méningocoques. EMC - Mal Infect. 2012;9:1-17.
7. Raymond J. Bactériologie de Neisseria meningitidis. Arch Pédiatrie. 2012;19:S55-60.
8. Données épidémiologiques / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. <http://www.invs.sante.fr>. [cité 21 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Donnees-epidemiologiques>
9. Deghmane A-E. Bactériologie et physiopathologie des infections invasives à méningocoque [Internet]. IIM; 2011. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com>
10. Schneider MC, Exley RM, Ram S, Sim RB, Tang CM. Interactions between Neisseria meningitidis and the complement system. Trends Microbiol. 2007;15:233-40.
11. Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M. Immunobiologie. De Boeck Supérieur; 2009. 916 p.
12. Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI. Microbiologie et pathologie infectieuse. De Boeck Supérieur; 1999. 994 p.
13. Taha MK, Alonso JM. Physiopathologie et pathogénie moléculaire des infections méningococciques invasives. Arch Pédiatrie. 2005;12:753-4.

14. Hill DJ, Griffiths NJ, Borodina E, Virji M. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease. 2010;547-64.
15. Deghmane A-E, Taha M-K. Physiopathologie des infections invasives à méningocoque. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2010;13:117-22.
16. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J, Gray SJ, Kaczmarski EB, Guiver M, et al. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, and Sequence Type in Group B Meningococcal Case Isolates Collected in England and Wales during January 2008 and Potential Coverage of an Investigational Group B Meningococcal Vaccine. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2010;17:919-29.
17. Nagaputra JC, Rollier CS, Sadarangani M, Hoe JC, Mehta OH, Norheim G, et al. *Neisseria meningitidis* Native Outer Membrane Vesicles Containing Different Lipopolysaccharide Glycoforms as Adjuvants for Meningococcal and Nonmeningococcal Antigens. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:234-42.
18. Virji M. Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:274-86.
19. Hung M-C, Christodoulides M. The Biology of *Neisseria* Adhesins. *Biology*. 2013;2:1054-109.
20. Genco CA, Wetzler L, Wetzler LM. *Neisseria: Molecular Mechanisms of Pathogenesis*. Horizon Scientific Press; 2010. 282 p.
21. Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique [Internet]. OMS. Vol. 28. Genève; 1963 [cité 22 oct 2014]. 114 p. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/72037/1/bulletin_supp%20_Vol28.pdf?ua=1
22. InVS DIT. Méningite à méningocoque Afrique sub-saharienne 22 Mars 2007 [Internet]. 2007 [cité 22 oct 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/international/notes/meningites_afrique_mars_2007.pdf
23. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque : Guide pratique OMS [Internet]. [cité 21 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983f.pdf>
24. Projet Vaccins Méningite: Les épidémies en Afrique [Internet]. [cité 21 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.meningvax.org/fr/epidemics-africa.php>
25. Revue Médicale Suisse Pèlerinages et grands rassemblements : épidémiologie et prévention [Internet]. [cité 21 oct 2014]. Disponible sur: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=33166>
26. Nicolas P, Debonne J-M. Infections à méningocoques. 2002;(8-13-NaN-10):23.
27. Direction Générale de la Santé. Circulaire n°DGS/SD5C/2001/542 relative à la Prophylaxie des infections invasives à méningocoque. 2001;:229.
28. Parent I, Taha M-K, Lepoutre A, Maine C, Deghmane A-E, Levy-Bruhl D. Les Infections invasives à méningocoque en France en 2010. 2011;:475-80.

29. Auriol M-M, Le Charpentier YH. Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. Médecine buccale. 2008;28-120-NaN-10:1-9.
30. Kirchner M, Heuer D, Meyer TF. CD46-Independent Binding of Neisserial Type IV Pili and the Major Pilus Adhesin, PilC, to Human Epithelial Cells. Infect Immun. 2005;73:3072-82.
31. Chamot-Rooke J, Mikaty G, Malosse C, Soyer M, Dumont A, Gault J, et al. Posttranslational Modification of Pili upon Cell Contact Triggers N. meningitidis Dissemination. Science. 2011;331:778-82.
32. Griffiths NJ, Bradley CJ, Heyderman RS, Virji M. IFN- γ amplifies NF κ B-dependent Neisseria meningitidis invasion of epithelial cells via specific upregulation of CEA-related cell adhesion molecule 1. Cell Microbiol. 2007;9:2968-83.
33. Coureuil M, Join-Lambert O, Lecuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Mechanism of meningeal invasion by Neisseria meningitidis. Virulence. 2012;3:164-72.
34. Marullo S. Récepteurs couplés aux protéines G et barrière hémato-encéphalique. La stratégie du méningocoque pour infecter les méninges. 2012;196:1777-83.
35. Bernard SC, Simpson N, Join-Lambert O, Federici C, Laran-Chich M-P, Maïssa N, et al. Pathogenic Neisseria meningitidis utilizes CD147 for vascular colonization. Nat Med. 2014;20:725-31.
36. Simonis A, Hebling S, Gulbins E, Schneider-Schaulies S, Schubert-Unkmeir A. Differential Activation of Acid Sphingomyelinase and Ceramide Release Determines Invasiveness of Neisseria meningitidis into Brain Endothelial Cells. Tang C, éditeur. PLoS Pathog. 2014;10:e1004160.
37. Lemichez E, Lecuit M, Nassif X, Bourdoulous S. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. Nat Rev Microbiol. 2010;8:93-104.
38. La porte d'entrée du méningocoque au cerveau repérée. Rev Francoph Lab. 2014;2014:20.
39. Dworkin M, Falkow S. The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria. Springer Science & Business Media; 2006. 965 p.
40. Criss AK, Seifert HS. A bacterial siren song: intimate interactions between Neisseria and neutrophils. Nat Rev Microbiol. 2012;10:178-90.
41. Griffiths NJ, Hill DJ, Borodina E, Sessions RB, Devos NI, Feron CM, et al. Meningococcal surface fibril (Msf) binds to activated vitronectin and inhibits the terminal complement pathway to increase serum resistance: Msf vitronectin binding increases serum resistance. Mol Microbiol. déc 2011;82(5):1129-49.
42. Slevogt H, Zabel S, Opitz B, Hocke A, Eitel J, N'Guessan PD, et al. CEACAM1 inhibits Toll-like receptor 2-triggered antibacterial responses of human pulmonary epithelial cells. Nat Immunol. 2008;9(11):1270-8.

43. Sadarangani M, Pollard AJ, Gray-Owen SD. Opa proteins and CEACAMs: pathways of immune engagement for pathogenic *Neisseria*: *Neisserial Opa proteins and human CEACAMs*. *FEMS Microbiol Rev.* mai 2011;35(3):498-514.
44. Bourillon A, Bingen E. Méningite du nourrisson et de l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* 2013;8(3):1-14 [Article 4-210-B-10].
45. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2013;71(9B):653-8.
46. Chaussade H, Bernard L. Méningites aiguës de l'adulte. *EMC - Mal Infect.* janv 2015;10(1):1-9.
47. Duval X, Mourvillier B, Hoen B. Méningites bactériennes communautaires de l'adulte à l'exception des méningites tuberculeuses. *EMC - Mal Infect.* févr 2015;12(1):1-11.
48. INSTRUCTION N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. In 2014 [cité 9 juill 2015]. Disponible sur: http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/11/cir_38936.pdf
49. Activités | Institut Pasteur [Internet]. Institut Pasteur. [cité 26 mars 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/meningocoques/activites>
50. Conférence de consensus SPILF. Prises en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) Texte long [Internet]. 2008 [cité 4 août 2015]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningites_consensus-long.pdf
51. Purcell B. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ.* 5 juin 2004;328(7452):1-5.
52. Madhi F, Levy C, Deghmane A-E, Béchet S, Cohen R, Taha M-K. Impact des corticoïdes dans la prise en charge immédiate des infections invasives à méningocoque liées aux souches hyper-invasives du complexe clonal ST-11 chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* mars 2014;21(3):258-64.
53. Levy M, Antunes A, Fiette L, Deghmane A-E, Taha M-K. Impact of corticosteroids on experimental meningococcal sepsis in mice. *Steroids.* juin 2015;101:96-102.
54. Kuby J, Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Sautès-Fridman C. *Immunologie [le cours de Janis Kuby]*. Paris: Dunod; 2014.
55. Cohen R, Levy C. Vaccins anti-méningococciques: Des vaccins polysaccharidiques aux vaccins conjugués. *Arch Pédiatrie.* sept 2012;19:S61-4.
56. Vaubourdolle M, Porquet D. *Infectiologie*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.

57. Nassif X. Le point sur la vaccination antiméningococcique. La lettre de l'infectiologue. 18(3):93-5.
58. Reinert P, Gaudelus J. Progrès immunologiques apportés par les vaccins conjugués. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 7 mai 2002;5(2):31-5.
59. eVidal [Internet]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/>
60. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 [Internet]. 2015 [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
61. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015 BEH N° 21-22 | 2015 [Internet]. [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf
62. REH Dispositions sanitaires pour les voyageurs se rendant en Arabie saoudite pour le pèlerinage à La Mecque (Hadj), 2015 [Internet]. [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/wer/2015/wer9031.pdf?ua=1>
63. Inserm. Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention [Internet]. [cité 14 oct 2015] p. 93-5. (Expertise collective). Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/208/expcol_1996_meningites.pdf?sequence=1
64. Nicolas P. Méningocoques et vaccins méningococciques. Médecine Tropicale. 2010;70:325-32.
65. Menomune® est le premier vaccin méningococcique quadrivalent pré-qualifié par l'OMS [Internet]. [cité 13 oct 2015]. Disponible sur: <http://sanofipasteur.com/fr/articles/menomune-est-le-premier-vaccin-meningococcique-quadrivalent-pre-qualifie-par-l-oms.aspx>
66. AVIS HCSP relatif à l'utilisation du vaccin MENCEVAX®.
67. AVIS HCSP relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. 2008.
68. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. Infect Dis Ther. juin 2016;5(2):89-112.
69. Le Projet Vaccins Méningite [Internet]. [cité 3 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.meningvax.org/fr/>
70. Un nouveau vaccin pour éradiquer la méningite en Afrique. sciencesetavenir.fr [Internet]. déc 2010 [cité 21 oct 2014]; Disponible sur: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20101207.OBS4317/un-nouveau-vaccin-pour-eradiquer-la-meningite-en-afrique.html>
71. Utilisation du MenAfriVac™ (vaccin contre la méningite A) en chaîne à température contrôlée (CTC) pendant les campagnes [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111621/1/WHO_IVB_13.04_fre.pdf

72. Lydon P, Zipursky S, Tevi-Benissan C, Djingarey MH, Gbedonou P, Youssouf BO, et al. Economic benefits of keeping vaccines at ambient temperature during mass vaccination: the case of meningitis A vaccine in Chad. *Bull World Health Organ*. 1 févr 2014;92(2):86-92.
73. Choueiry EE, Bergounioux J. Purpura fulminans. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesug025-65321](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/985041/resultatrecherche/9) [Internet]. 18 juin 2015 [cité 15 déc 2015]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/985041/resultatrecherche/9](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/985041/resultatrecherche/9)
74. Chatelet IP du, Taha M-K, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. COL 07-09 - Introduction de la vaccination contre le méningocoque C en France : conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399077X004304HS15](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/826628/resultatrecherche/18) [Internet]. 8 juin 2013 [cité 19 nov 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/826628/resultatrecherche/18>
75. Vaccination par le vaccin meningococcique conjugue de serogroupe C. *J Pédiatrie Puériculture*. nov 2009;22(7-8):364-9.
76. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet*. déc 2014;384(9960):2123-31.
77. OMS. La méningite à méningocoques A est près d'être éliminée en Afrique. nov 2015; Disponible sur: <http://www.who.int/features/2015/meningitis-africa-elimination/fr/>
78. Déclin historique des cas de méningite A dans 3 pays d'Afrique de l'Ouest suite à l'introduction d'un nouveau vaccin [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: http://www.meningvax.org/files/PR_MenAfriVacimpact_9juin2011_FR_000.pdf
79. Okwo-Bele J-M, LaForce FM, Borrow R, Preziosi M-P. Documenting the Results of a Successful Partnership: A New Meningococcal Vaccine for Africa. *Clin Infect Dis*. 15 nov 2015;61(suppl 5):S389-90.
80. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S. Meningococcal B Vaccination (4CMenB) in Infants and Toddlers. *J Immunol Res* [Internet]. 2015 [cité 23 sept 2015]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553319/>
81. Vogel U, Claus H. Vaccine development against *Neisseria meningitidis*. *Microb Biotechnol*. 1 janv 2011;4(1):20-31.
82. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Aricò B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci*. 18 juill 2006;103(29):10834-9.
83. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. ANTIGENIC SIMILARITIES BETWEEN BRAIN COMPONENTS AND BACTERIA CAUSING MENINGITIS: Implications for Vaccine Development and Pathogenesis. *The Lancet*. août 1983;322(8346):355-7.

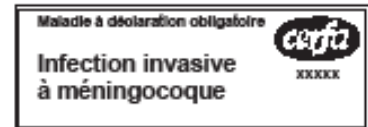
84. Collins BS. Gram-negative Outer Membrane Vesicles in Vaccine Development. *Discov Med.* 2 juill 2011;12(62):7-15.
85. Caron F, Delbos V, Deghmane A-E, Lemée L, Jeannot E, Houivet E, et al. N-13: Immunogénicité à long terme du vaccin MenBvac en Seine-Maritime. *Médecine Mal Infect.* juin 2014;44(6, Supplement):77.
86. Denis F. Actualité des vaccins contre le meningocoque de groupe B. *J Anti-Infect.* sept 2013;15(3):149-58.
87. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, Hao L, Harris S, McNeil LK, et al. The Discovery and Development of a Novel Vaccine to Protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease. *Hum Vaccines Immunother.* janv 2015;11(1):5-13.
88. Potential impact of the bivalent LP2086 vaccine on *Neisseria meningitidis* invasive disease and carriage isolates in two adolescent populations. In 2012 [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: <http://epostersonline.s3.amazonaws.com/esfpid2012/esfpid2012.25e0e7b.NORMAL.pdf>
89. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, McNaughton A, Perlman DH, Costello CE, et al. The Meningococcal Vaccine Candidate GNA1870 Binds the Complement Regulatory Protein Factor H and Enhances Serum Resistance. *J Immunol.* 1 juill 2006;177(1):501-10.
90. Unité des Infections Bactériennes Invasives. CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES MENINGOCOQUES RAPPORT D'ACTIVITE 2013 [Internet]. 2013 [cité 26 mars 2015]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/ra2013_cnrm.pdf
91. Shirley M, Dhillon S. Bivalent rLP2086 Vaccine (Trumenba®): A Review in Active Immunization Against Invasive Meningococcal Group B Disease in Individuals Aged 10-25 Years. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* oct 2015;29(5):353-61.
92. Press Announcements - First vaccine approved by FDA to prevent serogroup B Meningococcal disease [Internet]. [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm420998.htm>
93. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *An Pediatría.* avr 2014;80(4):259.e1-259.e23.
94. Domnich A, Gasparini R, Amicizia D, Boccadifuoco G, Giuliani MM, Panatto D. Meningococcal Antigen Typing System Development and Application to the Evaluation of Effectiveness of Meningococcal B Vaccine and Possible Use for Other Purposes. *J Immunol Res.* 2015;2015:1-9.
95. Shea MW. The Long Road to an Effective Vaccine for *Meningococcus* Group B (MenB). *Ann Med Surg.* 2013;2(2):53-6.

96. Communiqué_Bexsero_02-26-14.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2014]. Disponible sur: http://www.novartis.ca/cs/www.novartis.ca-v2/downloads/fr/News/Communique_Bexsero_02-26-14.pdf
97. Novartis. Communiqué aux médias [Internet]. 2013 [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.novartis.fr/cs/groups/public/@nph_fr_it_novartis.pharmaceuticals/documents/document/n_prod_596685.pdf
98. BEXSERO : premier vaccin contre le méningocoque B disponible en pharmacie et en établissement de santé - Actualités - Vidal.fr [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13493/bexsero_premier_vaccin_contre_le_meningocoque_b_disponible_en_pharmacie_et_en_etablissement_de_sante/
99. European Medicines Agency - Find medicine - Bexsero [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
100. RCP Bexsero [Internet]. [cité 24 sept 2014]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf
101. BEXSERO _Ins_Avis2_CT13508 - Avis commission transparence.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2014]. Disponible sur: <file:///G:/Th%C3%A8se/Avis%20commission%20transparence.pdf>
102. Levy C, Bechet S, Cohen R. Introduction d'une vaccination contre le méningocoque B (Bexsero®) en France: perception et expérience des médecins quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché. Arch Pédiatrie [Internet]. oct 2015 [cité 15 déc 2015]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X15003541>
103. Norheim G, Sanders H, Mellesdal JW, Sundfør I, Chan H, Brehony C, et al. An OMV Vaccine Derived from a Capsular Group B Meningococcus with Constitutive FetA Expression: Preclinical Evaluation of Immunogenicity and Toxicity. Hozbor DF, éditeur. PLOS ONE. 21 sept 2015;10(9):e0134353.
104. Sanders H, Norheim G, Chan H, Dold C, Vipond C, Derrick JP, et al. FetA Antibodies Induced by an Outer Membrane Vesicle Vaccine Derived from a Serogroup B Meningococcal Isolate with Constitutive FetA Expression. PLoS ONE [Internet]. 14 oct 2015 [cité 2 avr 2016];10(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605655/>
105. Morelli L, Cancogni D, Tontini M, Nilo A, Filippini S, Costantino P, et al. Synthesis and immunological evaluation of protein conjugates of Neisseria meningitidis X capsular polysaccharide fragments. Beilstein J Org Chem. 13 oct 2014;10:2367-76.
106. Missions | Institut Pasteur [Internet]. [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/meningocoques/missions>

Annexe 1

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	SI notification par un biologiste
Nom :	Nom du clinicien :
Hôpital/service :	Hôpital/service :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Télocopie :	Télocopie :
Signature :	



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

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance :

Code d'anonymat : (A établi par l'ARS) Date de la notification :

Code d'anonymat : (A établi par l'ARS) Date de la notification :

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

Confirmation du diagnostic :

- Culture positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
- Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- PCR positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
- Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- Présence de diplocoques Gram – au direct :
 - oui non non recherché
- LCS évocateur de méningite bactérienne purulente :
 - oui non non recherché
- Purpura fulminans : oui non

Infection invasive à méningocoque
Critères de notification 1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique, liquide de la chambre antérieure de l'œil) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique. 2. Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCS. 3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type. 4. 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).

Sérogroupe : A B C X Y W autre, préciser : non groupé

Hospitalisation (phase aiguë) : Date : Hôpital :

- Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques : oui non Inconnu
 Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de purpura fulminans : oui non Inconnu

Statut vaccinal : le sujet est-il vacciné par un vaccin antiméningococcique : oui non ne sait pas

- Si oui : conjugué C Date dernière injection : Nombre total de doses reçues :
 méningocoque B Date dernière injection : Nombre total de doses reçues :
 conjugué ACYW135 Date dernière injection :
 A+C Date dernière injection :
 ACYW135 Date dernière injection :

Évolution : guérison décès séquelles, préciser :

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique/ du vaccin	Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes
Chimio-prophylaxie		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vaccination		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Type de contacts		<input type="checkbox"/> crèche <input type="checkbox"/> milieu scolaire <input type="checkbox"/> autre, préciser :	<input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> amis

Autres cas dans l'entourage : oui non Inconnu Si oui, pour chaque autre cas, indiquer l'âge, la date d'hospitalisation et le département de résidence

Cas n°1 : âge (en années) : date d'hospitalisation : département :

Cas n°2 : âge (en années) : date d'hospitalisation : département :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	SI notification par un biologiste	ARS (signature et tampon)
Nom :	Nom du clinicien :	
Hôpital/service :	Hôpital/service :	
Adresse :	Adresse :	
Téléphone :	Téléphone :	
Télocopie :	Télocopie :	
Signature :		

Annexe 2

RENSEIGNEMENTS
Nom : Prénom :
Sexe : M F
Date de naissance
Date de prélèvement

VACCINATION ANTI-MENINGOCOCCIQUE
 non oui
Si oui : Type (nom) de vaccin/dose :
Date de la vaccination :

SIGNES CLINIQUES :
Fièvre.....
Syndrome méningé
Purpura
Purpura fulminans
Autres (préciser) :
Evolution :
Origine géographique de la contamination :
.....
Antibiothérapie précoce non oui
Si oui : Antibiotique..... Depuis.....

DONNÉES BIOLOGIQUES
CRP PCT
NFS
Antigènes solubles négatifs
Positifs dans : LCR Sang Urines
LCR N° éléments :
%PNN :
Glycorachie : Glcémie :
Protéïnorachie :

N° Enregistrement

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Réservé au CNRM

Unité des Infections Bactériens Invasives
Centre national de référence des Méningocoques
Tél. : 01 45 68 84 38 – Fax: 01 40 61 30 34
INSTITUT PASTEUR
28 rue du Docteur Roux – 75724 PARIS cedex 15
Indiquez dans le cadre ci-dessous votre adresse complète

--

Nom du Correspondant à contacter.....
Téléphone : Fax:.....

Cadre réservé

Type de l'échantillon
 Souche isolée Prélèvement primaire
 A B C Y W **autre**.....
Site
 LCR
 Sang
 Biopsie/aspiration de lésions cutanées
 Liquide Synovial
 Autres (préciser).....



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ... Hénin Amélie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 14 / 10 / 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : ... Appais

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ... CAR. NOY

Prénom : ... christophe

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/9/16
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ... ALIOUAT

Prénom : ... H. Moukhsen

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 2/9/16
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Hénin
Prénom : Amélie

Titre de la thèse : Infections invasives à méningocoque : Physiopathologie et vaccins

Mots-clés :
Méningocoque, Neisseria meningitidis, méningite, purpura fulminans, vaccins conjugués, vaccins polysaccharidiques,

Résumé :

Le méningocoque est une bactérie très répandue dans le monde, elle touche à la fois les pays industrialisés et les pays en voie de développement. Elle a été l'objet de nombreuses recherches depuis les années 70 et l'est encore aujourd'hui. La gravité des infections invasives à méningocoque réside dans le fait qu'elles peuvent être mortelles très rapidement ou peuvent entraîner d'importantes séquelles. La vaccination est vite devenue incontournable dans les zones à risques.

Membres du jury :

Président : Monsieur Aliouat El Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Assesseurs : Monsieur Carnoy Christophe, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2
Et Madame Singer Elisabeth, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2.

Membre(s) extérieur(s) : Madame Bourgain Isabelle, Docteur en Pharmacie.