

DÉPUIS 1991, LA « MÉNINGITE » fait peur au Québec. Pour le grand public, ce mot évoque une maladie grave, fortement médiatisée. La maladie atteint le système nerveux central, touche surtout les jeunes et les adolescents, évolue de façon foudroyante et cause souvent la mort ; elle se manifeste par des maux de tête et de la fièvre, et surtout, elle peut être prévenue par un vaccin. En effet, plusieurs campagnes de vaccination de masse ont été menées pour contrôler des éclosions de « méningite » au début des années 1990 et, après plusieurs années d'accalmie, à nouveau depuis le début de 2001.

La perception populaire, si elle n'est pas erronée, ne traduit pas de façon appropriée la complexité du phénomène nommé « méningite » dans les médias. L'infection des méninges a plusieurs causes. De nombreuses bactéries sont impliquées, notamment *Hæmophilus influenzae* de type B, qui a été pratiquement éliminée par l'introduction d'un vaccin conjugué dans le calendrier d'immunisation systématique des enfants dès l'âge de deux mois en 1992 ; *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque), encore maintenant une cause importante de méningite bactérienne chez les jeunes enfants, qu'on a maintenant l'espoir de juguler depuis l'homologation cette année d'un vaccin conjugué efficace, mais dispendieux ; et, bien sûr, *Neisseria meningitidis* (le méningocoque), dont le nom même

Le Dr Yves Robert, M. Sc., omnipraticien, est médecin-conseil en maladies infectieuses à la Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux. Il est également professeur adjoint de clinique au Département de médecine sociale et préventive de l'Université de Montréal.

Les méningococcies de sérogroupe C

nouvelles perspectives de prévention et de lutte contre l'infection

par Yves Robert

décrit ce « tropisme » intrinsèque de la bactérie pour le tissu méningé. Le mot méningocoque ne désigne pas une réalité homogène, puisqu'il englobe non pas une seule bactérie, mais une famille de bactéries dont les membres ont des comportements différents. C'est l'un de ces membres, le sérogroupe C, qui est responsable de ce que les médias appellent « la méningite ».

Le présent article vise à situer le phénomène épidémiologique qui a frappé le Québec au début des années 1990 et qui, depuis janvier 2001, réapparaît. Nous décrirons la démarche qui a amené les autorités de la santé publique du Québec à intervenir contre cet agresseur.

La bactérie

Neisseria meningitidis est un diplocoque Gram négatif aérobie. On classe les méningococques en fonction des propriétés immunologiques des polysaccharides capsulaires¹. Il existe au moins 13 sérogroupe, mais les principaux sont :

- le A, beaucoup plus fréquent dans les pays en voie de développement ; il est responsable des épidémies qui sévissent annuellement en Afrique subsaharienne ;
- le B, l'un des plus fréquents dans les pays occidentalisés (au moins 30 % des souches circulantes), contre lequel

il n'y a présentement aucun vaccin à cause de la faible immunogénicité du polysaccharide capsulaire ; il atteint surtout les jeunes enfants d'âge préscolaire et les personnes âgées, et entraîne peu ou pas de mortalité ou de séquelles ;

- le C, le plus virulent des sérogroupe, est responsable de la létalité et des séquelles qui font la manchette ; il atteint surtout les adolescents et les enfants d'âge préscolaire ; il prédomine périodiquement l'épidémiologie des méningococcies invasives dans les pays développés, et l'infection peut être prévenue par l'immunisation ;

- le Y, qui sévit surtout aux États-Unis, où il représente jusqu'à 30 % des cas dans certaines régions ; il se manifeste surtout par des atteintes pulmonaires chez les personnes âgées ;

- le W-135, dont on voit quelques cas périodiquement ; il peut donner des éclosions de cas d'infections.

Le vaccin polysaccharidique disponible depuis plusieurs années peut contenir les sérogroupe A, C, Y et W-135. Depuis 1999, il existe un vaccin conjugué contre le sérogroupe C, plus immunogène chez les jeunes et offrant une protection prolongée¹.

L'être humain est le seul réservoir naturel de *Neisseria meningitidis* où la proportion de porteurs asymptomatiques peut atteindre 15 %. Le nasopharynx est le siège de colonisation à partir

duquel il est transmis aux contacts par voie aérienne. La maladie clinique et l'état de porteur peuvent offrir à l'hôte une immunité contre la bactérie^{1,2}.

La maladie

Physiopathologie

La bactérie pénètre chez l'hôte par l'intermédiaire des cellules non ciliées de la muqueuse du nasopharynx.

Symptomatologie

De 5 à 15 % de la population pourraient être des porteurs asymptomatiques hébergeant la bactérie dans le nasopharynx. Deux manifestations cliniques envahissantes graves peuvent se produire : la méningite et la méningococcémie.

Cinquante pour cent des personnes infectées contractent la méningite par dissémination hémotogène. Les symptômes cliniques sont ceux d'une méningite classique et se caractérisent par un début abrupt, des céphalées, de la fièvre, une raideur de la nuque avec parfois des nausées et des vomissements, des altérations de l'état de conscience et de la photophobie. La difficulté du diagnostic clinique réside en ce que les signes et symptômes du début peuvent ressembler à ceux de n'importe quelle infection des voies respiratoires hautes.

La méningococcémie est la manifestation la plus grave du méningocoque. Elle frappe 5 à 20 % des personnes infectées et se caractérise par un début abrupt avec fièvre, altération de l'état général et pétéchies ou purpura qui peut évoluer vers un *purpura fulminans* avec choc, hémorragie surrénalienne (syndrome de Waterhouse-Friderichsen) et insuffisance de plusieurs organes.

La létalité associée aux infections

invasives causées par le méningocoque de sérotype C est de l'ordre de 15 à 20 %. Quinze pour cent des survivants auront des séquelles, surtout des amputations et des cicatrices cutanées^{1,2}.

Diagnostic

En plus des signes cliniques évocateurs du diagnostic, la maladie est objectivée par l'isolement de la bactérie dans un liquide normalement stérile (liquide céphalorachidien, sang). La recherche d'anticorps dans le sang ne permet pas de confirmer le diagnostic clinique. Les nouvelles techniques d'amplification génique (PCR pour *Polymerase Chain Reaction*) permettent de confirmer l'infection et le sérotype de la bactérie de façon beaucoup plus sensible sans qu'il soit nécessaire d'isoler un microorganisme vivant. Au Canada, ce test n'est effectué qu'au laboratoire canadien de référence à Winnipeg et est réservé aux patients présentant des signes cliniques évoquant la maladie, mais chez qui on n'a pu isoler une bactérie avec le procédé classique par culture¹.

Traitement

Le meilleur traitement des infections invasives à méningocoque reste la pénicilline. Toutefois, avec un tableau de méningite, le traitement initial comprend habituellement l'administration de vancomycine et d'une céphalosporine à large spectre (céfotaxime ou ceftriaxone) et de l'ampicilline. Une fois l'infection par le méningocoque et la sensibilité de la souche à la pénicilline confirmées, l'antibiothérapie peut être changée pour de la pénicilline seule¹.

L'épidémiologie

Il y a toujours eu des méningococcies de sérotype C au Canada et au

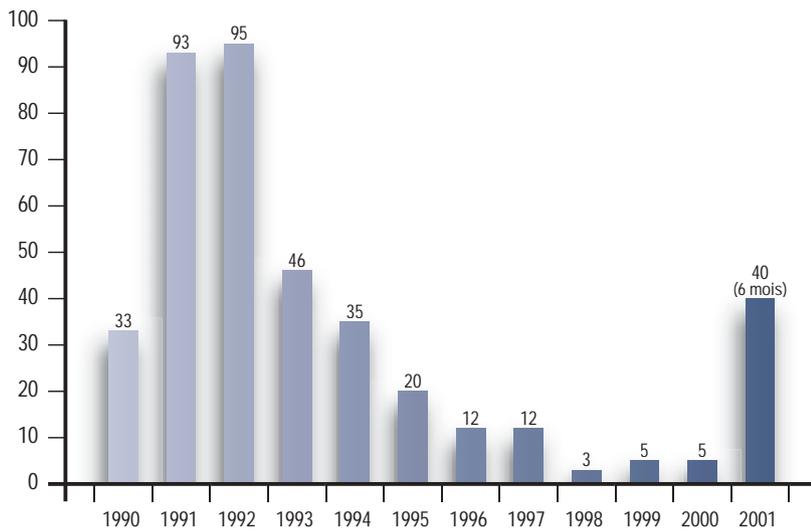
Québec. Jusqu'au début des années 1990, toutefois, elles ne dominaient pas le tableau épidémiologique, puisque 50 à 70 % des cas de méningococcies appartenaient au sérotype B³.

De 1991 à 1993, une nouvelle souche de méningocoque de sérotype C est apparue au Canada, et au Québec en particulier. Le nombre total de méningococcies s'est accru, mais cette augmentation était essentiellement due au sérotype C, qui a compté pendant cette période pour près de la moitié des cas de méningococcies mais a provoqué la presque totalité des décès et des séquelles dues au méningocoque. Pendant ces années, le nombre annuel de cas de méningococcies a pratiquement doublé, et on a relevé 95 cas par année de méningococcies de sérotype C en 1991 et 1992, dont 15 décès par année (*figure*). C'est ce qui a mené à la décision d'entreprendre une première campagne de vaccination de masse à l'hiver 1993. L'incidence des méningococcies invasives, tous sérotypes confondus, se situe en Amérique du Nord entre 0,9 et 1,5 par 100 000 habitants. Au Québec, l'incidence a atteint 2,2 par 100 000 habitants en 1991 et 1992, et les cas excédentaires étaient dus à l'augmentation du sérotype C. Avant cette hausse d'activité, le sérotype C était à l'origine d'environ 10 % des méningococcies invasives, la majorité étant causées par le sérotype B. En 1991-1992, il était responsable de 45 % des cas, mais de la presque totalité des décès. Même si des cas surviennent pendant toute l'année, l'incidence maximale des méningococcies invasives se situe habituellement en hiver et au printemps, soit de janvier à mai, et suit de près l'épidémie annuelle d'influenza³.

Après la campagne de vaccination de masse de 1993, les méningococcies

Figure

Nombre de cas de méningococcies de séro-groupe C par année depuis 1990



invasives de séro-groupe C ont été jugulées pendant sept ans. Cette bactérie pose toutefois un problème, car son comportement est imprévisible.

Depuis le début de janvier 2001, on note au Québec une recrudescence des infections invasives à méningocoque (IIM), essentiellement due à l'augmentation de l'activité du séro-groupe C. À la mi-juillet 2001, 72 cas d'IIM ont été signalés, dont 40 de séro-groupe C, 16 de séro-groupe B et 3 de séro-groupe Y⁴.

Des 40 cas d'infection par le séro-groupe C,

- on déplore huit décès: quatre chez des enfants de un an ou moins, un enfant de neuf ans, et trois jeunes adultes de 16, 17 et 20 ans. Ces décès sont survenus au Saguenay–Lac-St-Jean², à Québec⁵, en Montérégie¹, à Laval¹, et enfin, en Mauricie¹;

- dix-huit régions du Québec ont signalé des cas et les plus touchées, en nombre absolu, sont: Québec (15 cas), Montérégie (6 cas) et Saguenay–Lac-Saint-Jean (4 cas);

- vingt-deux victimes sont des fillettes ou des jeunes filles;

- les groupes d'âge les plus touchés sont les enfants de moins de un an, avec un taux de 7,4 par 100 000 habitants, suivis des jeunes de 10 à 19 ans (3,9 par 100 000 habitants), des enfants de un à quatre ans (1,8 par 100 000 habitants) et des enfants de cinq à neuf ans (1,6 par 100 000 habitants).

Les experts estiment que le méningocoque de séro-groupe C continuera à sévir pendant les prochains mois et que la bactérie ne disparaîtra pas spontanément. L'existence d'un vaccin spécifique conjugué contre le méningocoque de séro-groupe C permettrait de

prévenir environ 160 cas et au moins 25 décès au cours des deux prochaines années⁴.

Retentissement sur la santé publique

La lutte contre les méningococcies invasives repose sur la surveillance des cas et l'intervention rapide auprès de l'entourage immédiat du malade par une chimioprophylaxie pour éviter les cas secondaires. Lorsque le séro-groupe en cause est contenu dans le vaccin, on recommande au Québec et au Canada de l'administrer à l'entourage du malade. Comme la plupart des cas sont sporadiques et isolés, cette approche ciblée suffit généralement pour juguler le problème.

L'apparition de plusieurs cas dans un même milieu en peu de temps, ou le décès d'enfants et d'adolescents, particulièrement si l'évolution a été fulminante, comme c'est parfois le cas avec le séro-groupe C, attire l'attention des médias. Des critères d'intervention préventive avec le vaccin ont été proposés dans l'éventualité d'une telle situation. Les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) définissent les éclosions d'infections dans un milieu comme l'apparition de trois cas ou plus, probables ou confirmés, sans contacts étroits entre eux dans une période de trois mois ou moins, entraînant un taux d'attaque primaire d'au moins 10 cas par 100 000 habitants².

Dans des zones où l'endémicité est faible, comme c'est le cas au Québec, et dans un contexte où des campagnes d'immunisation de masse ont déjà eu lieu il y a 10 ans, ces critères sont difficiles à appliquer. En effet, comme la maladie est très grave et inquiétante pour les parents, les seuils d'intervention s'abaissent avec le temps parce que la

Encadré

Chiron est une multinationale ayant son siège social en Allemagne, mais son usine de fabrication à Sienna, en Italie. Son vaccin (appelé Menjugate^{MC}) a été homologué au Canada après que le Québec eut demandé formellement au gouvernement fédéral l'homologation d'un vaccin conjugué à la fin du mois d'avril 2001. Il est distribué au Canada par Merck Frosst et est actuellement le seul vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C homologué au Canada.

Baxter et Wyeth-Ayerst produisent également un vaccin conjugué qui n'est cependant pas encore homologué au Canada.

On annonce l'arrivée de vaccins conjugués contenant d'autres sérogroupes que le C d'ici à quelques mois.

Les trois vaccins ont des caractéristiques semblables et préviennent efficacement les infections invasives à méningocoque de sérotype C. Ils ont tous trois été utilisés par les autorités de la santé publique britannique dans leur campagne de vaccination de masse en 1999-2000. Ils sont tous les trois sécuritaires et, après l'administration de plus de 13 millions de doses en Grande-Bretagne, n'ont pas été associés à des effets secondaires graves⁶. Des manifestations mineures ont été observées, surtout de nature locale et liées à l'injection ou allergiques; elles sont comparables à celles d'autres produits immunisants couramment utilisés.

Le vaccin conjugué qui sera employé pour toutes les personnes visées par le programme de vaccination de masse à l'automne, soit toutes les personnes âgées de 2 mois à 20 ans, sera celui de Chiron distribué par Merck Frosst. Il est administré par voie intramusculaire en doses de 0,5 mL. Pour les enfants âgés de deux à quatre mois, il faut donner trois doses à un mois d'intervalle. Pour les enfants âgés de 4 à 12 mois, il faut administrer deux doses à un mois d'intervalle. Pour toute autre personne à partir de l'âge de un an, une seule dose est nécessaire.

survenue d'un seul cas devient intolérable, surtout si elle peut être prévenue par un vaccin.

C'est ainsi que d'une logique de contrôle des éclosions de cas d'infections, selon laquelle on attend que deux ou trois cas soient survenus dans un milieu pour reconnaître une forte transmission et justifier une intervention préventive de vaccination, on passe à une logique de prévention pour éviter que survienne même un premier cas dans ce milieu. L'on passe d'une logique à l'autre selon la perception du risque dans la population. Cette perception est influencée par le comportement de la bactérie elle-même, c'est-à-dire sa virulence ou sa capacité de causer des signes et symptômes graves, la fréquence des cas dans une

période donnée dans un milieu donné, l'évolution clinique des cas et l'existence de moyens pour les prévenir.

L'apparition d'une nouvelle souche dans une population et l'attention médiatique qu'elle suscite ont un tel retentissement sur la santé publique que la mise sur pied d'un programme préventif s'impose de façon presque consensuelle.

La prévention

Chimioprophylaxie

Le risque de contracter une infection invasive à méningocoque est plus élevé pour l'entourage immédiat du malade, car les personnes qui vivent sous le même toit peuvent être exposées à ses sécrétions pharyngées. Pour

prévenir l'apparition de cas secondaires, l'administration d'une chimioprophylaxie antibiotique à l'aide de rifampicine, de ciprofloxacine ou de ceftriaxone s'est révélée, en particulier chez les jeunes recrues de l'armée partageant le même dortoir, capable de réduire le nombre de cas secondaires. Toutefois, pour être efficace, cette chimioprophylaxie doit être administrée le plus tôt possible après le contact^{1,2}.

Vaccination

En 1992-1993, il n'y avait dans le monde qu'un seul type de vaccin contre le méningocoque, appelé « polysaccharidique ». Ce vaccin avait plusieurs lacunes :

- il est inefficace avant l'âge de deux ans;
- il a une moyenne d'efficacité de 50 % entre l'âge de 2 et 12 ans;
- il est efficace à plus de 80 % après l'âge de 12 ans;
- il protège pour une durée d'environ trois à cinq ans.

Depuis 1999, une deuxième génération de vaccins contre le méningocoque de sérotype C, appelés « conjugués », a été mise au point. Le polysaccharide de surface du méningocoque est conjugué à une autre protéine (CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae* [Chiron, Wyeth-Ayerst]), ou à une anatoxine tétanique (Baxter) pour augmenter son immunogénicité. Trois compagnies fabriquent ce vaccin (voir l'encadré).

L'approche populationnelle

Un comité d'expert a proposé des critères pour aider à prendre la décision d'instaurer un programme d'immunisation. Ces critères sont présentés au tableau⁷.

C'est sur ces critères qu'a reposé en

Tableau

Conditions optimales d'utilisation d'un vaccin pour juguler une éclosion d'infections invasives à méningocoque dans une population

- L'éclosion doit être causée par une ou des souches appartenant à un sérotype contenu dans le vaccin.
- La population à risque doit être bien définie.
- Le risque de maladie doit être suffisamment élevé pour justifier la mise en œuvre d'un programme d'immunisation.
- Le meilleur vaccin doit être utilisé.
- La population cible doit répondre au vaccin.
- Le programme doit être mis en place avant la période d'incidence maximale de la maladie, qui survient habituellement entre janvier et mars au Canada.
- Le vaccin doit être disponible en quantité suffisante et les moyens doivent être en place pour administrer les vaccins.
- La couverture vaccinale doit être élevée dans une partie importante de la population pour qu'un phénomène d'immunité de population puisse se manifester et renforcer l'efficacité de la campagne.
- Le programme mis en place doit être capable de prévenir la grande majorité des cas dans la population cible et régler le problème.
- Le coût du programme doit être socialement acceptable.

Source: De Wals P. *Avis concernant l'utilisation d'un vaccin pour contrôler l'éclosion de cas d'infections invasives à méningocoques dans la région de Québec*. Comité avisur au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 16 mars 2001.

juillet 2001 la décision d'effectuer une campagne d'immunisation de masse de toutes les personnes âgées de 2 mois à 20 ans au moyen du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C.

Les perspectives d'avenir

Les caractéristiques des nouveaux vaccins conjugués permettent d'envisager de réduire considérablement l'incidence des méningococcies invasives, en particulier celles causées par le sérotype C, comme les données préliminaires d'études effectuées en Grande-Bretagne le laissent croire⁶. L'ajout d'autres sérotypes au vaccin au cours des prochaines années améliorera encore davantage la situation. La décision d'inclure ce vaccin dans le calendrier d'immunisation systématique au Québec devra être prise dans le cadre d'une démarche d'établissement d'un ordre de priorité dans

l'ajout des vaccins récemment homologués au Canada.

LES MÉNINGOCOCCIES invasives sont des infections graves entraînant une mortalité et une morbidité importantes. De tous les sérotypes de méningocoque, le sérotype C est actuellement le plus virulent. Après une première phase d'incidence élevée de méningococcies de sérotype C au Québec au début des années 1990, qui avait justifié une campagne d'immunisation de masse avec un vaccin polysaccharidique, et une période d'incidence réduite qui a duré plusieurs années, l'incidence des méningococcies de sérotype C a augmenté de nouveau au début de l'année 2001. L'arrivée de nouveaux vaccins conjugués permettra de mieux prévenir les méningococcies de sérotype C chez les jeunes enfants, et ce, de façon prolongée. □

Bibliographie

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1378-88.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. *MMWR* 1997; 46 (RR-5): 21 pages.
3. MSSS. Surveillance des maladies infectieuses et des intoxications chimiques à déclaration obligatoire au Québec de 1990-1999. Gouvernement du Québec, 2001: 60-5.
4. Bureau de surveillance épidémiologique. *Données de surveillance*. MSSS, 2001.
5. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Québec. *JAMA* 2001; 285 (2): 177-81.
6. Ramsay ME, Andrews N, Kacsmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-6.
7. De Wals P, et Comité avisur sur les méningococcies, MSSS. *Avis concernant l'utilisation d'un vaccin pour contrôler l'éclosion de cas d'infections invasives à méningocoques dans la région de Québec*. Gouvernement du Québec, 16 mars 2001: 3 pages.