

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU  
ECOLE SUPERIEURE DES SCIENCES DE LA SANTE  
(E.S.S.S.A.)

Année Universitaire 1990-1991

N°20

**MENINGITES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE b  
EN MILIEU PEDIATRIQUE  
DE BOBO-DIOULASSO (BURKINA FASO)**

**Epidémiologie, étude de l'immunité naturelle et perspective  
d'une prophylaxie vaccinale**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 1991 pour l'obtention du  
**DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)**

**Par**

**Abdoulaye ELOLA**  
né le 29 juin 1962 à Ouagadougou (BURKINA FASO)

**JURY**

**PRESIDENT**

**Professeur Christian LAFAIX**

**MEMBRES**

**Docteur Léonard TAPSOBA  
Docteur Ludovic KAM  
Docteur François R. TALL**

**DIRECTEUR DE THESE  
CO-DIRECTEUR**

**Docteur François R. TALL  
Docteur Thierry PRAZUCK**

**Université de Ouagadougou**  
**Ecole Supérieure des Sciences de la Santé**  
**(E.S.S.SA.)**

**LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF DE L'E.S.S.SA.**

DIRECTEUR	OUIMINGA Rambré Moumouni
DIRECTEUR DES ETUDES	ILBOUDO Piga Daniel
DIRECTEUR DES STAGES	OUEDRAOGO K. Raphaël
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	SAWADOGO Moussa

**Université de Ouagadougou  
Ecole Supérieure des Sciences de la Santé**

**(E.S.S.S.A.)**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'E.S.S.S.A.**

**ENSEIGNANTS PERMANENTS**

**Professeurs titulaires**

Rambré OUIMINGA	Anatomie organogenèse et Chirurgie
Hilaire TIENDREBEOGO	Séméiologie et Pathologie médicales

**Professeurs associés**

François CANONNE	Santé publique
Ahmed BOU-SALAH	Neuro-chirurgie

**Maîtres de Conférences Agrégés**

Amadou SANOU	Chirurgie
Bobilwendé Robert SOUDRE	Anatomie pathologique
Tinga Robert GUIGUEMDE	Parasitologie
Julien YILBOUDO	Orthopédie Traumatologie
Bibiane KONE	Gynécologie Obsétrique
Alphonse SAWADOGO	Pédiatrie
Innocent Pierre GUISSOU	Pharmacologie

**Maîtres Assistants associés**

Ould MOHAMMEDI	Dermatologie
Rachid BOUAKAZ	Maladies infectieuses
Jean TESTA	Epidémiologie Parasitologie

**Assistants Chefs de Clinique**

Pascal BONKOUNGOU	Gastro-Entérologie
-------------------	--------------------

Boukari Joseph OUANDAOGO	Cardiologie
Kongoré Raphaël OUEDRAOGO	Chirurgie
Tanguet OUATTARA	Chirurgie
R. Joseph KABORE	Gynécologie Obstétrique
Mamadou Patrice ZEI	Gynécologie Obstétrique
Luc SAWADOGO	Gynécologie Obstétrique
Philippe ZOURE	Gynécologie Obstétrique
Saïdou Bernard OUEDRAOGO	Radiologie
François René TALL	Pédiatre
Issa SANOU	Pédiatre
Toungo Christian SANOU (in memoriam)	Oto-Rhino-Laryngologie

### **Assistant Chef de Clinique Associé**

Gérard MITELBERG	Psychiatrie
------------------	-------------

### **Assistants**

Raphaël DAKOURE	Anatomie Chirurgie
Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
K. Ludovic KAM	Pédiatrie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Doro SERME	Cardiologie
Virginie TAPSOBA	Ophtalmologie
Adama LENGANI	Néphrologie
Sophar HIEN	Chirurgie
Jean LANKOANDE	Gynécologie Obstétrique
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie Réanimation
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Oumar TRAORE	Chirurgie
Joseph Y. DRABO	Endocrinologie
Blaise SONDO	Santé publique
Abdoulaye TRAORE	Santé publique
Joachim SANOU	Anesthésie Réanimation

### **Assistant associé**

Akpa Raphaël GBARY	Epidémiologie
--------------------	---------------

## **Chargés de cours**

Annette SCHWEICH  
Jean LANDOIS  
Daniel TRANCHANT  
Maurice GALIN

Physiologie  
Chirurgie  
Endocrinologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

## **ENSEIGNANTS NON PERMANENTS**

### **Institut des Sciences de la Nature (I.S.N.)**

#### **Maîtres de Conférences**

Sita GUINKO  
S. Alfred TRAORE

Biologie cellulaire  
Immunologie

#### **Maîtres Assistants**

Didier ZONGO  
Léonide TRAORE

Génétique  
Biologie cellulaire

#### **Assistants**

Makido B. OUEDRAOGO  
Apollinaire BAYALA (in memoriam)

Génétique  
Physiologie

Jeanne MILLOGO  
Raymond BELEMTUGOURI

T.P. Biologie cellulaire  
T.P. Biologie cellulaire

## **Institut de Mathématiques et de Sciences Physiques (I.M.P.)**

### **Maîtres de Conférences**

Gomtibo Jean-Baptiste OUEDRAOGO	Physique
Aboubakary SEYNOU	Statistiques

## **Institut de Chimie (I.N.C.)**

### **Maître de Conférence**

Laou Bernard KAM	Chimie
------------------	--------

## **Ecole Supérieure des Sciences Economiques (E.S.S.E.C.)**

### **Maître assistant**

Tibo Hervé KABORE	Economie Gestion
-------------------	------------------

## **ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mme Henriette BARRY	Psychologie
Dr Jean Zézouma SANOU	Psychiatre
Dr Bruno ELOLA	Anesthésie Réanimation
Dr Jean KABORE	Neurologie
Dr Michel SOMBIE	Planification
Mr Abdoulaye KEITA	Planification
Mr René DALLA	Statistiques
Mlle Rasmata TRAORE	T.P. Bactériologie
Mr Casimir KADEBA	T.P. Biochimie
Dr Madi KABRE	Oto-Rhino-Laryndologie
Dr Nicole PARQUET	Dermatologie
Dr Nazinigouba OUEDRAOGO	Physiologie
Dr Annette OUEDRAOGO	Stomatologie

## **ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES**

### **A. U. P. E. L. F.**

Pr Lamine DIAKHATE  
Pr Abibou SAMB  
Pr José-Marie AFOUTOU  
Mr Makhtar WADE  
Pr M. K. A. EDEE

Hématologie (Dakar)  
Bactériologie Virologie (Dakar)  
Histologie Embryologie (Dakar)  
Bibliographie (Dakar)  
Biophysique (Lomé)

### **O. M. S.**

Dr Jean-Jacques BERJON  
Dr Frédérick GALLEY  
Dr Moussa TRAORE  
Pr Auguste KADIO

Pr Jean Marie KANGA  
Pr Arthur N'GOLET

Histologie Embryologie (Creteil)  
Anatomie pathologie (Lille)  
Neurologie (Bamako)  
Pathologie infectieuse et  
parasitaire (Abidjan)  
Dermatologie (Abidjan)  
Anatomie pathologique  
(Brazzaville)

### **Mission Française de Coopération**

Pr J. C. KOUYOUMDJIAN  
Pr Daniel LAURENT  
Pr Michel DUSSARDIER  
Pr Michel JAN  
Pr Etienne FROGE

Pr Henri MOURAY  
Pr P. QUEGUINER  
Mlle Evelyne WIRQUIN  
Mr P. JOUANNET  
Mr THEPOT  
Dr Claire SCHWARTZ  
Dr Brigitte DELEMER

Biochimie (Creteil)  
Physiologie (Creteil)  
Physiologie (Marseille)  
Neuro-Anatomie (Tours)  
Médecine légale, Médecine  
du travail (Tours)  
Biochimie (Tours)  
Ophtalmologie (Marseille)  
Biophysique (Creteil)  
Histologie Embryologie (Paris)  
Histologie Embryologie (Paris)  
Endocrinologie (Reims)  
Endocrinologie (Reims)

*JE DEDIE CE TRAVAIL A*

## **A mon père**

"A gnina"

Tu as été celui qui le premier m'apprit à former les premières lettres de l'alphabet.

Tu as toujours partagé les mêmes angoisses que moi durant ces longues années d'étude.

A l'approche de chaque devoir, de chaque composition, de chaque examen, tu étais là pour m'indiquer la voie à suivre.

Tu t'es rejoui avec moi à chaque succès et, bien souvent je me suis appliqué pour voir ton sourire illuminer ton visage au vu des résultats que je t'apportais.

Tu as toujours été pour nous plus qu'un père, un ami toujours à l'écoute de tes enfants et toujours soucieux de leur avenir.

Tu as toujours été pour moi un exemple, un modèle qu'il me sera difficile d'atteindre.

Papa, toutes les pages de cet ouvrage ne me suffiraient pas pour exprimer toute l'affection que je ressens pour toi.

Cher papa, voici le dernier devoir de ton élève.

J'ai remarqué les rides qu'il a creusées sur ton visage.

Je l'aurais voulu parfait mais, j'espère qu'il ne te décevra pas trop.

## **A ma Grande Mère "In memoriam"**

Brusquement arrachée à notre affection Grande Mère, tu resteras éternellement vivante dans nos esprits. Repose en paix.

## **A ma mère**

Reçois ce modeste ouvrage en témoignage de mon amour filial

**A ma "mère" Elébié Tiéné.**

En témoignage de tout ce que vous avez fait pour moi.

## **A mon petit frère Joseph Elola, Ingénieur Agronome**

Tu sais mon cher JO, dans la vie il y'a des hauts et des bas.

Formés à la même enseigne, je sais que ni l'arbitraire ni la partialité ne peuvent entamer ton moral.

La vie nous réserve encore d'autres combats et je sais que tu les gagneras tous.

## **A mes petits frères et soeurs toujours sur les bancs de l'école**

Gregoire, Rose, Théophile, véronique, Benjamin. De nos jours, dans le monde il n'ya plus de place pour les bons, les excellents se bousculent aux portes. Seul le travail peut vous ouvrir les portes de la vie.

*Travaillez, Travaillez encore, Travaillez toujours.*

**A ma grande soeur Germaine Evrou et à son mari Charles**  
**A mes petites soeurs** Eloué Pascaline, Madeleine, Jeanne, Martine, Marie

*Fraternelles Affections*

**A mon frère Naon Kalifou** Encadreur au CRPA Bobo et à sa famille  
J'ai toujours trouvé chez vous une seconde famille.

*Profonde gratitude.*

**Au Dr Elola Bruno** et à sa famille  
**A mon frère Naon Bavrou**  
**A mon oncle Ido Karfa**  
**A tous les miens à Seyou** (Province du Mouhoun)  
**A Loué B. Ernest** Encadreur au CRPA Bobo et à sa famille  
**A Nao Koffi** Ingénieur au BUMIGEB Bobo et à sa famille.  
**A mon cousin Jean Niaba Bako.**

*Fraternelles Affections.*

**A Yé André Passari** et à sa famille  
6 ans durant, j'ai trouvé chez vous à Ouagadougou une autre famille. Vous m'avez dès le premier jour adopté.  
Vous m'avez traité comme un fils.

*Recevez en témoignage mes vifs remerciements.*

**A Badini Moumouni** Contrôleur de Police à Ouagadougou et à sa famille  
*Pour votre amitié et votre disponibilité constante. Merci.*

**A mes Camarades de l'E.S.S.SA**  
A Théophile Sanou  
Puisse nos amicales relations se perpétuer.

A mon "frère" le Dr Jonas Ayereoue.  
**A mes chers amis et promotionnaires stagiaires internés de Bobo-Dioulasso.**

Francis Michel Hien  
Adama Valian  
Klangboro Cessouma  
Dr Tiendrebeogo Sylvestre  
Dr Dahourou Honorine

*Sympathies*

**A la Grande Famille des Stagiaires internés de Bobo-Dioulasso**  
Achille, Albertine, Fousseni, Dadjoari, Badolo, Issiaka, Phillipe, Regine, Mahamane, Ouoba, Fofana, Barnabé, Pascal, Ouindemi, Lompo, Honorine T., Cheick, NACOULMA.

*Très Amicalement.*

**A mes camarades de Ouagadougou**

A mon cher Ouattara Alain toujours sympathique  
A Thomas Sanou  
A SOME Hubert  
A TRAORE Sa Seydou  
A GANDEMA Salifou  
A MILLOGO Brice

*Très amicalement*

**A tous mes promotionnaires** pour l'ambiance amicale qui a toujours prévalu entre nous.

**A tout le personnel de l'Hôpital National Sanou Souro** pour le chaleureux accueil et la franche collaboration dont vous avez fait preuve à mon égard.

**Aux infirmières de pédiatrie**

Vous avez su créer une ambiance cordiale dans le service et j'ai pris plaisir à travailler avec vous. Vous avez été pour moi d'une aide inestimable dans la réalisation de ce travail.

*Trouvez ici mes sincères remerciements.*

**Au Docteur NACRO Boubacar** au service de pédiatrie de Bobo-Dioulasso.

Tu as été pour moi un recours inestimable dans le service.  
Tu as toujours été serviable, disponible.

*Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

**Au Docteur TRAORE Antoinette** du service de pédiatrie de Bobo-Dioulasso

Les mois de travail que nous avons passé auprès de vous nous ont permis d'apprécier vos grandes qualités humaines.

*Merci pour votre franche collaboration.*

# *REMERCIEMENTS*

**A tous les Médecins de l'Hôpital National SANOU Sourô de Bobo-Dioulasso**

qui ont contribué à ma formation notamment les Docteurs :

TRAORE Oumar  
BONKOUNGOU Benjamin  
OUATTARA Tanguet  
SOME Jean-Claude  
KAMBOU Timothée  
ZANGO Barnabé

**A BOGNANA Dofinita Gaspard** infirmier au dispensaire du secteur n° 8 et à tout le personnel du dispensaire.

*Pour votre soutien inestimable à la réalisation de ce travail.*

**Au G.E.E.P** (Groupe d'Etude Epidémiologique et Prophylactique) pour le soutien logistique

**Au Docteur Pascal AGRAANAT**

*Pour ta sympathie et ton soutien à la réalisation de ce travail.*

**Au Centre Muraz** notamment Monsieur Traoré Foussemi ex. major du laboratoire de bactériologie.

*Pour votre contribution.*

**Aux Docteurs PATEY Olivier MALKINS et Prazuck**

*Pour votre participation à la réalisation de ce travail.*

**A Françoise Vincent-BALLEREAU**

Pour les analyses sérologiques

*Vifs remerciements.*

**Au service de météorologie** de Bobo-Dioulasso

A mes maîtres de l'école primaire notamment

**Madame YAMEOGO.**

**KARAMBIRI Dona** "in memoriam"

*Profonde reconnaissance.*

**A tous mes professeurs du lycée Ouezzin COULIBALY**

**A tous les enseignants de l'E.S.S.SA.**

**A Charles DABRE et Cecile TRAORE**

*Pour votre aide à l'impression de ce travail.*

# A NOS MAITRES ET JUGES

## **A NOTRE HONORABLE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

Monsieur le Professeur **Christian LAFAIX** Président du G.E.E.P.

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse malgré vos multiples sollicitations.

Dès le premier abord nous avons été marqués par l'immensité de vos connaissances scientifiques, la chaleur de votre accueil, votre sympathie de tous les instants, votre humanisme.

*Merci infiniment.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

Monsieur le Docteur **TAPSOBA Léonard**

Malgré vos innombrables tâches vous nous faites le grand honneur de siéger dans notre jury.

*Profonde gratitude.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

Monsieur le Docteur **KAM Ludovic**

Nous sommes honoré de vous savoir membre de notre jury.  
Nous vous prions de bien vouloir accepter nos vifs remerciements.

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

Monsieur le Docteur **TALL François René**

Medecin chef du service de pédiatrie de l'Hôpital National Sanou Souro de Bobo-Dioulasso  
Assistant, chef de clinique à l'E.S.S.SA, coordonateur des stages internés à l'H.N.S.S

Vous nous avez particulièrement aidé à la réalisation de ce travail. Quand, devant l'immensité de la tâche nous baissions les bras, vous étiez là pour nous encourager, pour nous aider à écarter les obstacles qui se dressaient devant nous.

Sans vous ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

Vous nous avez marqué par vos immenses connaissances médicales et vos grandes qualités humaines.

Merci pour votre disponibilité malgré vos nombreuses sollicitations.

Merci pour votre apport inestimable à ce travail.

*Sincères remerciements.*

"Par Délibération, l'Ecole Supérieure des Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend pas leur donner aucune approbation ni improbation".

# SOMMAIRE

	PAGES
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET GENERALITES SUR LE GERME.....</b>	<b>4</b>
<i>HISTORIQUE.....</i>	<i>6</i>
<i>HABITAT.....</i>	<i>7</i>
<i>CARACTERES MORPHOLOGIQUES.....</i>	<i>8</i>
<i>CARACTERES CULTURAUX.....</i>	<i>8</i>
<i>CARACTERES BIOCHIMIQUES.....</i>	<i>9</i>
<i>CARACTERES ANTIGENIQUES.....</i>	<i>9</i>
<i>DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE.....</i>	<i>11</i>
<i>PHYSIOPATHOLOGIE.....</i>	<i>12</i>
<i>INFECTIONS A HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....</i>	<i>15</i>
<i>RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES ET ASPECTS THERAPEUTIQUES.....</i>	<i>18</i>
<i>CHIMIOPROPHYLAXIE.....</i>	<i>20</i>
<b>DEUXIEME PARTIE : EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....</b>	<b>22</b>
<i>DANS LES PAYS INDUSTRIALISES.....</i>	<i>23</i>
<i>EN AFRIQUE.....</i>	<i>25</i>
<i>NOTRE ETUDE SUR L'EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....</i>	<i>28</i>
<i>PATIENTS ET METHODES.....</i>	<i>29</i>
<i>RESULTATS.....</i>	<i>35</i>
<i>DISCUSSION.....</i>	<i>48</i>
<b>TROISIEME PARTIE : PERSPECTIVES D'UNE PROPHYLAXIE VACCINALE AU BURKINA FASO.....</b>	<b>55</b>
<i>VACCINS DE PREMIERE GENERATION.....</i>	<i>56</i>
<i>VACCINS DE DEUXIEME GENERATION.....</i>	<i>61</i>
<i>NOTRE ETUDE SUR L'IMMUNITE NATURELLE.....</i>	<i>68</i>
<i>PATIENTS ET METHODES.....</i>	<i>69</i>
<i>RESULTATS.....</i>	<i>73</i>
<i>DISCUSSION.....</i>	<i>77</i>
<i>INTERET D'UNE PROPHYLAXIE VACCINALE CONTRE HAEMOPHILUS INFLUENZAE b DANS NOTRE PAYS.....</i>	<i>78</i>
<b>QUATRIEME PARTIE : CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>81</b>
<b>A- CONCLUSIONS.....</b>	<b>82</b>
<b>B- RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>84</b>
<b>REFERENCES</b>	

# **INTRODUCTION**

Les méningites à *Haemophilus influenzae* sont dues à de petits bacilles gram négatif, pléiomorphes, exigeant pour leur culture des milieux enrichis au sang. Certaines souches sont entourées d'une capsule polyosidique tandis que d'autres ne le sont pas (30,43).

Les différences de structure antigénique des formes capsulées ont permis de distinguer six sérotypes : a, b, c, d, e et f (20,43).

Le type b représente à lui seul plus de 95% des souches pathogènes isolées de milieux stériles (42). La capsule qui est un polymère de polyribosyl ribitol phosphate (PRP), constitue le facteur majeur de virulence (20).

Les souches non capsulées (non typables) sont des commensaux de la sphère ORL principalement associées à des infections locales de l'appareil respiratoire supérieur. *Haemophilus influenzae* b (Hib) par contre, est responsable de la quasi totalité des infections systémiques à *Haemophilus influenzae* dont 2/3 de méningite (42)

La caractéristique épidémiologique majeure des infections à *Haemophilus influenzae* est de toucher essentiellement l'enfant de moins de 5 ans (42) plus exposé car dépourvu d'anticorps protecteurs.

Avant l'âge de 3 mois, les nourrissons sont protégés par les anticorps maternels, l'acquisition naturelle d'anticorps n'étant obtenue à l'échelon d'une population qu'à partir de 3 ans (6,30). Ces anticorps sont dirigés contre le polyoside capsulaire, le polyribosyl ribitol phosphate (43).

La pathologie à *Haemophilus influenzae* b est une des premières causes d'infections sévères du jeune enfant dans les pays industrialisés. La manifestation la plus fréquente de ces infections invasives est la localisation méningée (50).

En Afrique et dans notre pays, la situation est encore mal connue en raison de l'absence d'études épidémiologiques exhaustives d'une part, et de la relative difficulté diagnostique d'autre part (14).

L'incidence élevée des méningites à Hib (87), la fréquence des séquelles (14,50), et l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques (88) ont très tôt suscité la recherche d'une prophylaxie vaccinale aux Etats-Unis d'Amérique (U.S.A.). La recherche d'un vaccin pouvant prévenir les infections systémiques à Hib dès les premiers mois de la vie jusqu'à l'âge de 5 ans devint dès lors un problème de santé publique.

Un premier vaccin à base de PRP seul, dit vaccin de première génération, fit son apparition. Les premiers essais de protection réalisés en Finlande se soldèrent par un demi échec. En effet, le vaccin PRP ne se révéla immunogène que chez les enfants de plus de 2 ans (68) alors que 3/4 des cas de méningite à Hib surviennent avant cet âge (42,58). De plus, des études réalisées plus tard aux U.S.A. sur son efficacité chez les enfants de plus de 2 ans aboutirent à des résultats discordants (8,40,65,77).

Le vaccin de deuxième génération qui lui succéda, utilisa le PRP conjugué à une protéine. La mise au point de ces nouveaux vaccins dont certains se sont révélés très immunogènes chez le nourrisson (18,29,44,72), suscite à l'heure actuelle un regain d'intérêt pour la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b.

Nous avons voulu par notre étude :

1) Evaluer l'importance des méningites à *Haemophilus influenzae* dans un milieu pédiatrique de notre pays, à travers une étude épidémiologique :

- rétrospective portant sur 3 ans (1986, 1987, 1988) ainsi que les 4 premiers mois de l'année 1989,
- prospective portant sur 20 mois (1er mai 1989 au 31 Décembre 1990).

2) Etablir par la recherche d'anticorps anti *Haemophilus* par méthode ELISA, le statut immunologique d'une population pédiatrique du Burkina Faso afin de déterminer une période vaccinale optimale contre *Haemophilus influenzae* b.

Notre étude s'articulera autour de 4 grandes parties.

La première partie est consacrée aux rappels et généralités sur le germe.

La deuxième partie à l'épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae*.

La troisième partie aux perspectives d'une prophylaxie vaccinale

La quatrième partie enfin aux conclusions et recommandations.

**PREMIERE PARTIE :**  
**RAPPELS ET GENERALITES**  
**SUR LE GERME**

Dans l'actuelle classification du Bergey's manual of systematic bacteriology, le genre *Haemophilus* appartient aux Pasteurellaceae troisième famille de la section 5 des bacilles à gram négatif anaérobies facultatifs (43).

Ce germe comporte une vingtaine d'espèces dont quelques unes seulement sont pathogènes pour l'homme (55):

- *Haemophilus influenzae* et d'autres espèces voisines qui, comme lui, sont des parasites obligatoires des muqueuses de l'homme mais peuvent aussi, quoique plus rarement, être responsables d'infections variées.
  
- *Haemophilus ducreyi*, agent du chancre mou.

# HISTORIQUE

En 1892, alors que sévit à Berlin une épidémie de grippe, un bactériologiste Allemand du nom de Pfeiffer isole dans les crachats de plusieurs malades un petit bacille gram négatif exigeant pour sa culture des milieux enrichis au sang.

Il le croit spécifique de la grippe (ou influenza) et lui donne le nom générique *Haemophilus influenzae* (43,48).

Par la suite, la reconnaissance de la responsabilité d'*Haemophilus influenzae* dans la survenue d'autres infections (pneumonies, méningites), la mise en évidence d'autres espèces d'*Haemophilus*, la découverte en 1931 du virus de la grippe porcine et son agent de surinfection *Haemophilus suis*, et surtout l'isolement en 1933 du virus de la grippe *Myxovirus influenzae*, amènent à corriger l'erreur d'interprétation initiale (43).

Les infections dues à *Haemophilus influenzae* qui, pour beaucoup, reste le bacille de Pfeiffer sont d'actualité en raison de leur fréquence et de leur gravité potentielle chez l'enfant, mais également du fait de l'émergence de souches résistantes à l'ampicilline et/ou au chloramphénicol considérés jusque là comme antibiotiques de référence dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae* b (22,27,48,85).

# HABITAT

Les *Haemophilus* sont des parasites stricts des muqueuses de l'homme et de très nombreux vertébrés à sang chaud ou froid (poissons). Ils ne sont jamais rencontrés dans la nature (6).

*Haemophilus influenzae* est un commensal des voies respiratoires supérieures. Le portage, fréquent chez l'enfant, intéresse surtout les souches non capsulées (30). Le portage des souches capsulées est faible dans une population normale et ne dépasse pas 5% (20) (Tableau I)

Les souches de type b sont rarement rencontrées chez l'adulte (non en contact avec un malade).

**Tableau I:** Portage et pouvoir pathogène *d'Haemophilus influenzae*

SOUCHES	FREQUENCE DU PORTAGE NASOPHARYNGE	PRINCIPALES MANIFESTATIONS
CAPSULEES DE TYPE B	2-4%	Méningite, épiglottite, pneumonie, empyème, arthrite, ostéomyélite, otite moyenne, cellulite, péricardite, bactériémie, endocardite, péritonite, ventriculite sur valve infections du jeune enfant infections avec bactériémie
CAPSULEES DE TYPE NON B	1-2%	RAREMENT PATHOGENES
NON CAPSULEES	50-80%	Surinfection de bronchite chronique otite, sinusite... infections chez l'enfant, rarement bactériémie.

Tiré de référence (20)

# CARACTERES MORPHOLOGIQUES

*Haemophilus influenzae* est un bacille gram négatif, immobile, de petite taille (0,5 à 2,4 µm x 0,2 µm), pléiomorphe, souvent coccobacillaire, prenant parfois une structure filamenteuse notamment en cas de carence en facteurs de croissance. Certaines souches peuvent présenter une capsule qui accroît leur virulence ou des fimbriae qui leur confèrent des propriétés hémagglutinantes (43).

## CARACTERES CULTURAUX (43).

*Haemophilus influenzae* ne peut pousser que sur des milieux de culture enrichis au sang, lequel leur apporte les deux facteurs de croissance indispensables que sont l'hémine (ou facteur X : lettre X) et le NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide ou facteur V : lettre V). Cette double exigence permet de le distinguer d'autres espèces et notamment *Haemophilus parainfluenzae* qui ne nécessite que du NAD. Cependant, comme le sang frais contient également des inhibiteurs du facteur V, il est nécessaire d'utiliser des milieux d'isolement au sang cuit (15 minutes à 75-80°C). A l'inverse, un chauffage excessif détruit le NAD. Il est donc important de s'assurer de la qualité des milieux de culture pour *Haemophilus*.

En anaérobiose, la croissance d'*Haemophilus influenzae* n'est pas dépendante de l'hémine, ce qui peut être source de difficultés d'identification.

L'exigence en NAD peut être recherchée sur des milieux additionnés de NAD purifié, ou par la mise en évidence d'un satellitisme d'*Haemophilus influenzae* autour des colonies de *Staphylococcus aureus* (qui produisent du NAD).

Après 24 heures de culture à 37°C sur gélose-chocolat, *Haemophilus influenzae* donne des colonies "smooth", convexes, grisâtres, translucides, de 0,5 à 1 mm.

Les souches encapsulées donnent des colonies mucoïdes de plus grosse taille, iridescentes en transillumination oblique. Certaines espèces nécessitent une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>.

# CARACTERES BIOCHIMIQUES

Six biotypes (I à VI) ont été définis pour l'espèce *Haemophilus influenzae*, à partir de caractères biochimiques : la production d'indole, l'existence des activités enzymatiques uréase et ornithine décarboxylase et selon l'existence d'une capsule et la valeur du coefficient G + C pour 100 (43).

## CARACTERES ANTIGENIQUES (30,43).

Il existe deux catégories d'antigènes liés à diverses structures :

- des antigènes somatiques (protéines de membrane externe, lipopolysaccharides)
- des antigènes capsulaires de nature polysaccharidique spécifiques de type.

Le sérotypage repose sur l'étude de la structure antigénique de la capsule du germe. Cette capsule est constituée de sucres simples, glucose, ribose, ribitol, galactose, acide uronique du mannose, liés ou non par un groupe de phosphate.

Certains sucres sont aminés ou acétylés. La structure chimique est maintenant parfaitement connue (20) (Tableau II).

**TABLEAU II:** Constituants des polysaccharides capsulaires d'*Haemophilus influenza*

TYPE	SUCRE	SUCRE	LIAISON PHOSPHODIESTER
A	GLUCOSE	RIBITOL	+
B	RIBOSE	RIBITOL	+
C	GLUCOSE	GALACTOSE	+
D	GLUCOSE	ACIDE MANNURONIQUE	-
E	GLUCOSE	ACIDE MANNURONIQUE	-
F	GALACTOSE	GALACTOSE	+

Tiré de référence (20)

Six variétés antigéniques ont été définies : a, b, c, d, e, f.

On comprend que les souches d'*Haemophilus influenzae* dépourvues de capsules ne puissent être sérotypées.

En clinique, c'est le sérotype b qui est le plus fréquemment rencontré. Les types a et c présentent des réactions croisées avec les pneumocoques des groupes 6 et 11 respectivement. Le polysaccharide de type b qui est un polyribosyl ribitol phosphate, est le seul à être constitué de 2 résidus de pentose. Il présente des réactions croisées avec le polysaccharide capsulaire de E.coli K100, bactérie non invasive et non pathogène pour l'homme, ainsi que les groupes 15 A, 35 B, 6 et 29 du pneumocoque.

Les interactions du système immunitaire de l'hôte avec ces différents germes, seraient à l'origine de l'acquisition naturelle des anticorps anti *Haemophilus influenzae* chez l'enfant.

En effet, des études épidémiologiques ont démontré que très peu d'enfants qui avaient naturellement acquis des anticorps anti *Haemophilus influenzae* b avaient pu être en contact avec Hib (73).

Les caractéristiques particulières du germe vont permettre au bactériologiste son identification.

# DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique de méningite purulente est porté classiquement par l'identification de la bactérie en culture. Mais la culture est lente et nécessite souvent de 18 à 48 heures (5). Elle requiert toujours un personnel entraîné et un matériel qui peut paraître élémentaire pour les pays riches, mais peut poser des problèmes d'acquisition ou de maintenance pour les pays en voie de développement. Enfin, cette culture nécessite des bactéries viables non détruites par les conditions de transport ou par une antibiothérapie décapitant l'infection.

L'examen direct est simple à réaliser mais il est parfois difficile à interpréter et s'il donne un diagnostic présomptif, la certitude ne peut être donnée que par la culture ou par l'identification d'antigènes spécifiques.

Les antigènes capsulaires, polysaccharidiques sont libérés en grande quantité dans l'organisme. Ils sont très résistants et persistent dans le LCR ou d'autres compartiments pendant plusieurs jours, même après la mort des bactéries, et dans les prélèvements même transportés ou stockés dans des conditions précaires; ils peuvent être mis en évidence assez facilement et rapidement par des techniques immunologiques.

Parmi les techniques simples, on peut avoir recours à la technique de précipitation d'Ouchterlony, mais elle est lente, aussi a-t-on préféré ces dernières années l'électroimmunodiffusion encore appelée électrosynérèse ou contre-immunoelectrophorèse qui permet l'identification du germe en 20, 30 à 60 minutes et l'agglutination passive reverse de particules de latex sensibilisées\* (résultats en 3 minutes) (26).

Ces techniques de réalisation facile permettent non seulement un diagnostic rapide mais apportent également un gain diagnostique substantiel.

F. Denis et coll. (24) à Dakar ont un gain diagnostique de 39% en utilisant les techniques immunologiques par rapport aux cultures d'*Haemophilus influenzae*.

De son habitat naturel, la sphère ORL, Hib est retrouvé dans diverses parties de l'organisme (sang, LCR...) où il est mis en évidence. Les différentes étapes utilisées par le germe sont abordées dans le chapitre physiopathologie.

---

\* Remarque : Des réactions croisées peuvent se manifester : *Haemophilus influenzae* b, *E. coli* K. 100 à cause de leur structure antigénique voisine mais les souches d'*E. coli* sont très rarement retrouvées dans les méningites de l'enfant (26).

# PHYSIOPATHOLOGIE

*Haemophilus influenzae* fait partie des germes colonisant les muqueuses des voies respiratoires de l'enfant et de l'adulte. A partir de l'oropharynx, *Haemophilus influenzae* diffuse dans diverses parties de l'organisme, déterminant ainsi des infections variées.

Au cours d'une infection, différentes étapes se succèdent :

- adhésion,
- colonisation et prolifération,
- lésions locales,
- invasion et dissémination. (20).

Pour chacune de ces étapes, la bactérie dispose de facteurs de virulence d'importance variable auxquels l'organisme oppose des moyens de défense spécifiques et non spécifiques.

## FIMBRIAE ET ADHESION

Les fimbriae ou pili correspondent à une protéine de la membrane externe. Elles permettent l'adhésion aux cellules épithéliales et l'agglutination de globules rouges humains. La majorité des souches de type b peuvent produire des fimbriae (79).

Le rôle des pili dans la colonisation n'est pas parfaitement élucidé et leur rôle dans le pouvoir pathogène reste à préciser.

## PROTEASES CONTRE LES IMMUNOGLOBULINES A

*Haemophilus influenzae* comme d'autres espèces bactériennes (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*), élabore des enzymes extracellulaires spécifiques des immunoglobulines A humaines de la sous classe des IgA1 (46,47,53).

Chaque sérotype excepté le sérotype f produit un type exclusif d'IgA1 protéase et les souches de type b produisent une enzyme jamais rencontrée dans les souches non capsulées.

La production de cette enzyme par les trois principales espèces bactériennes responsables de méningites suggère que les IgA1 protéases jouent un rôle dans le pouvoir pathogène des bactéries. Les propriétés des IgA1 protéases en particulier la spécificité antigénique de l'enzyme produite par le type b, permettent d'envisager leur utilisation dans un vaccin futur.

## **CAPSULE ET AUTRES COMPOSANTS BACTERIENS**

Le sérotype b a des propriétés invasives et une virulence supérieures à celles des autres sérotypes que seule la structure de son polysaccharide n'explique pas. Plusieurs études ont montré le rôle important joué par le complément dans les défenses de l'hôte contre les infections dans les différents sérotypes *d'Haemophilus influenzae* (80). Les types a et b sont résistants à l'action du complément en l'absence d'anticorps et sont les plus virulents. Les types c et f ont une sensibilité intermédiaire au complément et ont une virulence faible. La plus grande virulence du type b peut être rattachée à sa plus grande résistance à l'activité du complément seul.

Bien que la capsule de type b soit le déterminant majeur de la virulence *d'Haemophilus influenzae*, la participation d'autres composants bactériens non capsulaires n'est pas exclue (80). Le liposaccharide intervient dans l'expression du pouvoir pathogène des divers sérotypes (90). *Haemophilus influenzae* possède différentes protéines de membrane externe (39,51). Ces protéines sont antigéniques et des anticorps dirigés contre certaines d'entre elles ont été mis en évidence après infection naturelle ou expérimentale (52,83).

## **ETUDE EXPÉRIMENTALE DES MÉNINGITES À HAEMOPHILUS INFLUENZAE**

L'étude des méningites a pu être réalisée grâce à des modèles expérimentaux. Différentes espèces animales (rat, souris, lapin, singe) ont été utilisées. Les principales étapes dans la physiopathologie ont été explorées.

### **Colonisation de la muqueuse**

La dissémination à partir d'un seul animal dans un groupe d'animaux a été montrée (33). La colonisation peut-être obtenue avec un nombre faible de bactéries (75). Cette colonisation ne dépend pas de fimbriae. Une infection virale du tractus respiratoire favorise la colonisation nasopharyngée et augmente la sensibilité de l'animal à l'invasion (56,62).

### **Invasion**

Le passage des bactéries dans le sang fait suite à la colonisation des muqueuses. La survenue de la bactériémie est sous la dépendance de différents facteurs liés à l'animal et à la bactérie. La présence d'une capsule est un élément essentiel et les souches non capsulées ne provoquent pas de bactériémie. La survenue d'une bactériémie est liée à la quantité de bactéries administrées (61).

## **Méningites**

La survenue de localisations extra-vasculaires et plus particulièrement des méningites est directement liée à la bactériémie et à sa durée. L'infection des espaces méningés a une origine hématogène. L'infection des méninges par franchissement de la lame criblée de l'ethmoïde n'a jamais été démontrée et il n'y a pas d'invasion des espaces sous arachnoïdiens par contiguïté (66).

La bactériémie précède toujours la survenue de la méningite et les premières lésions histologiques au niveau des méninges sont localisées dans les zones qui ne sont pas en contiguïté avec le nasopharynx. Lors d'infections expérimentales avec un mélange de souches, la bactérie responsable de la méningite est celle qui est présente dans le sang (60).

Le rôle protecteur des anticorps anti-PRP est attesté par l'absence d'anticorps anti-PRP dans le sérum de sujets en phase aiguë de la maladie, par la protection passive conférée à l'animal par un sérum hyper immun et par l'existence d'une relation inverse entre l'incidence des méningites et le taux d'anticorps.

# INFECTIONS A HAEMOPHILUS INFLUENZAE

H. influenzae est un bacille gram négatif commensal des voies aériennes supérieures.

Dans certaines circonstances dépendant du terrain et de la bactérie elle même (Hib surtout), il peut devenir pathogène. Il entraîne alors de nombreuses infections touchant divers organes avec prédominance au niveau de la sphère ORL et des méninges chez l'enfant, au niveau des voies respiratoires basses chez l'adulte.

## MENINGITES

Affection du jeune enfant, la méningite à H. influenzae se rencontre essentiellement entre 6 et 24 mois (1). Plus de 90% des cas sont dûs au serotype b, biotype I.

Le tableau clinique des méningites à H. influenzae ne diffère pas des autres méningites purulentes.

Cependant, il n'y a généralement pas de purpura au cours des méningites à H. influenzae (36). De même, les formes fulminantes avec décès en quelques heures semblent rares (59).

La surdité est la principale séquelle des méningites à H. influenzae (43). Plus rarement peuvent être notés des déficits moteurs ou intellectuels, des difficultés d'acquisition du langage, une hydrocéphalie, la comitialité...

Le décès survient fréquemment dans les pays en voie de développement (7,14).

## INFECTIONS DE LA SPHERE ORL

**Épiglottites:** Les épiglottites restent l'apanage de l'enfant comme les méningites à *H. influenzae* mais le pic de fréquence est déplacé puisque la plupart des cas sont décrits entre 2 et 7 ans (59). Elles sont dues au sérotype b et au biotype I dans une très grande majorité des cas.

**Otites moyennes :** Elles sont fréquentes et *H. influenzae* vient en deuxième position après le pneumocoque auquel il est parfois associé (1). Les souches en cause sont moins souvent de sérotype b et appartiennent en général aux biotypes II et III (43). *H. influenzae* réalise des otites aiguës primitives qui peuvent être le point de départ d'une infection loco-régionale ou septicémique.

### Infections respiratoires basses

*H. influenzae* est avec le pneumocoque le principal agent de surinfection des bronchopathies chroniques (1,48,49), souvent au décours d'une virose. La pneumonie primitive à *H. influenzae* est exceptionnelle et survient presque toujours sur un terrain débilisé (1). Leur fréquence est difficile à évaluer, une preuve bactériologique étant difficile à apporter. Les souches en cause sont moins souvent capsulées (43).

Récemment les patients atteints de SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) sont apparus comme un nouveau groupe à risque, présentant de façon accrue des infections à pneumocoque et à *H. influenzae* (pneumopathies et sinusites) (1).

## AUTRES INFECTIONS A H. INFLUENZAE

**Infections ostéo-articulaires :** Chez l'enfant les arthrites septiques sont rares et se voient presque exclusivement avant l'âge de 2 ans, y compris pendant les premières semaines de la vie, dans un contexte bactériémique.

Chez l'adulte, l'arthrite à *H. influenzae* semble toucher plusieurs articulations à la fois et surviendrait plutôt sur une arthropathie préexistante (59).

**Cellulites:** Les cellulites à *H. influenzae* sont également l'apanage du jeune enfant. Elles intéressent essentiellement le visage au niveau de la joue et de la région périorbitaire (82). Le tableau clinique réalise un placard inflammatoire douloureux, tendu, dont la couleur bleu rouge est assez évocatrice. Ce sont des infections dont la gravité potentielle justifie le même traitement que la méningite ou l'épiglottite.

**Infections néonatales :** Elles sont rares (45 cas décrits dans la littérature entre 1965 et 1982 (1)) mais semblent actuellement en progression.

Les signes cliniques ne diffèrent pas des autres infections néonatales. La gravité est variable allant de la découverte systématique à la détresse vitale rapidement mortelle.

Les prélèvements bactériologiques effectués chez la mère (vaginaux, placentaires, amniotiques, hématologiques...) sont fréquemment positifs, contrastant avec la rareté du portage dans la population générale des femmes enceintes (inférieur à 1% (1)).

**Chez l'enfant immunodéprimé :** *H. influenzae* est une bactérie pathogène mettant en jeu les mécanismes de défense humorale de l'hôte avec opsonisation par les anticorps et élimination par le système réticulo-endothélial notamment la rate. Ceci explique la fréquence plus importante des infections à *H. influenzae* dans certaines situations pathologiques :

- Déficit de l'immunité humorale qu'il s'agisse de déficit en IgA ou touchant les classes d'immunoglobulines (surtout IgG2).
- Déficit en complément;
- asplénie fonctionnelle (drépanocytose) ou chirurgicale;
- enfin, le syndrome d'immunodéficience acquise s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des infections bactériennes, notamment à *H. influenzae* (1).

### **Bactériémies et septicémies isolées : (59)**

*H. influenzae* peut être isolé d'hémocultures chez les enfants fébriles indemnes de tout signe d'infection localisée. Cette situation clinique doit être considérée comme potentiellement grave en raison du risque de survenue d'une méningite ou d'un choc septique et nécessite une antibiothérapie adaptée et prolongée. Les enfants splénectomisés et drépanocytaires semblent particulièrement exposés à ce risque.

### **Localisations cardiaques**

Il ne semble pas avoir été rapporté des cas d'endocardite à *H. influenzae* par contre, des péricardites purulentes comme complication d'une septicémie à *H. influenzae* ont été décrites aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (75)

**Conjonctivites purulentes:** elles ne sont pas exceptionnelles.

# RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

## ASPECTS THERAPEUTIQUES

Hormis les thérapeutiques spécifiques à certaines localisations de l'infection (intubation nasotrachéale lors des épiglottites, paracentèses lors des otites...), le traitement des infections à *H. influenzae* repose sur l'antibiothérapie. Cette dernière a vu ses modalités changer ces dernières années avec l'émergence d'un nombre croissant de souches productrices de bêta-lactamases, et, donc, résistantes à l'ampicilline. Jusqu'à la moitié des années 1970, *H. influenzae* était sensible de façon constante à 3 antibiotiques majeurs (l'ampicilline, le chloramphénicol et la tétracycline), et l'ampicilline s'était imposé comme antibiotique de référence dans les infections à *H. influenzae*, y compris les infections systémiques et les méningites (85).

Depuis 1974, année de l'émergence des premières souches résistantes à l'ampicilline, l'augmentation de la fréquence de la résistance à l'ampicilline, l'apparition de souches résistantes au chloramphénicol et de souches multi résistantes posent des problèmes thérapeutiques dans la plupart des pays. Il faut remarquer que c'est dans le groupe des *H. influenzae* de sérotype b, à l'origine des infections les plus sévères, que la fréquence de la résistance aux antibiotiques est la plus forte.

Si Cadoz et Coll. à Dakar (1983), trouvent un taux de résistance n'excédant pas 2% pour l'ampicilline et aucune souche résistante au chloramphénicol (14), S. Champoux en 1989 (17), constate de grandes disparités en Europe (34,3% de souches résistantes à l'ampicilline en Espagne contre 11,8% en France, 2,5% en Autriche et en Allemagne de l'Ouest).

Une étude américaine de Doern portant sur 3.356 souches (1986) trouve un taux de résistance de 21% (27).

**Résistance à l'ampicilline :** Elle est liée à la sécrétion par le germe d'une Bêta-lactamase. Plus rarement, d'autres mécanismes de résistance ont été décrits, comme la modification des protéines de fixation de la pénicilline modifiant l'affinité de celles-ci auprès des antibiotiques (17).

**Résistance au chloramphénicol :** Le mécanisme en cause est une inactivation enzymatique par une chloramphénicol-acétyl transférase. Plus rarement, la résistance peut être liée à une diminution de la pénétration cellulaire du chloramphénicol. La prévalence actuelle de la résistance au chloramphénicol reste faible (1 à 3%) et semble stable dans le temps sauf exceptions régionales où la résistance au chloramphénicol peut atteindre 50% (27).

Des méthodes de détection rapide de la résistance aux ampicillines et au chloramphénicol peuvent être utilisées (19).

## Résistances aux autres antibiotiques

**La résistance aux macrolides** est controversée. Pour certains, la prévalence de la résistance est supérieure à 50% (89). Pour d'autres, la majorité des souches se situe dans la zone intermédiaire définie par des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) de 2 à 4 mg/l (22).

**La résistance aux tétracyclines** est relativement fréquente, de l'ordre de 10% souvent associée à une résistance au chloramphénicol (89). Encore faut-il préciser qu'il ne s'agit pas d'une résistance de groupe, certaines souches résistantes à la tétracycline conservant parfois une bonne sensibilité à la minocycline (22).

L'émergence de souches **résistantes à la rifampicine** a également été enregistrée aux USA, particulièrement depuis l'utilisation de cet antibiotique dans l'antibioprophylaxie des enfants contacts de méningites à *H. influenzae* (64).

Les **céphalosporines de première génération** sont inactives à l'exception de certaines formes orales : la prévalence de la résistance au céfaclor est de l'ordre de 4% (27).

Il n'y a pas de **résistance connue aux céphalosporines de troisième génération** (3,22). De même aucune souche résistante à la gentamycine n'est connue (22).

**Résistances multiples aux antibiotiques** : Certaines souches d'*H. influenzae* peuvent être résistantes conjointement à plusieurs antibiotiques. Le mécanisme, de ces résistances est le plus souvent plasmidique. Ces souches multi résistantes sont relativement rares (15)

### **Choix de l'antibiothérapie (1,43)**

La gravité de l'infection conditionne le choix de l'antibiothérapie. Dans la mesure où il n'est pas convenable de prendre le moindre risque d'inefficacité dans le traitement de première intention d'une infection de la gravité d'une méningite, le traitement de première intention de la méningite à *H. influenzae* ne doit plus reposer sur l'ampicilline ou une autre pénicilline du groupe A mais une céphalosporine de troisième génération par voie parentérale (cefotaxime, ceftriaxone).

L'antibiothérapie sera réajustée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Le choix de l'antibiothérapie procède du même raisonnement pour les infections graves ou potentiellement graves chez l'enfant comme les épiglottites, les cellulites, les bactériémies. Dans le traitement des infections moins sévères comme les otites moyennes, les antibiotiques de choix seront les pénicillines du groupe A, les souches en cause plus rarement de sérotype b étant fréquemment sensibles à l'ampicilline.

### **CHIMIOPROPHYLAXIE**

Son objectif est d'éradiquer le portage rhinopharyngé d'Hib chez les enfants contacts d'un cas d'infection sévère, bactériémique, à Hib. Il est d'usage de considérer comme sujet contact tout enfant de moins de 4 ans appartenant à, ou vivant dans une famille dont un membre présente une infection aiguë bactériémique à *Haemophilus influenzae*.

La contagiosité à *H. influenzae* est identique (43) voire supérieure à celle du méningocoque (37,48). Des études épidémiologiques aux USA ont montré que le risque de survenue d'une infection grave à *H. influenzae* dans la fratrie d'un enfant atteint par une telle infection est 600 fois supérieur à celui de la population générale (38). Cela justifie la mise en place de mesures préventives pour les sujets contacts des cas de méningites à Hib ou d'infections sévères à Hib.

Outre la surveillance médicale qui doit être renforcée, une chimioprophylaxie a été proposée. Le choix de l'antibiotique reste débattu. L'utilisation de rifampicine a été proposée par les auteurs américains. Mais des échecs de la chimioprophylaxie par rifampicine ont été décrits (9). De plus, la rifampicine est un antibiotique majeur dont l'utilisation en monothérapie est déconseillée en raison de risques démontrés de mutants résistants; par ailleurs la rifampicine passe la barrière hémato-méningée.

Pour ces raisons, il est difficile d'être affirmatif et définitif quant à l'efficacité réelle de la chimioprophylaxie par rifampicine.

La spiramycine utilisée dans la chimioprophylaxie des méningococcies (63) ne paraît pas pouvoir être retenue ici en raison de la fréquence de souches d'*H. influenzae* résistantes. La même critique peut être faite à l'encontre de l'erythromycine.

A l'heure actuelle, la recherche d'un antibiotique idéal, régulièrement efficace sur Hib, diffusant bien dans la salive et les muqueuses rhinopharyngées mais pas dans le LCR, bien toléré et peu onéreux reste à faire.

**DEUXIEME PARTIE :**

**EPIDEMIOLOGIE DES**  
**MENINGITES**

**A HAEMOPHILUS INFLUENZAE**

# DANS LES PAYS INDUSTRIALISES

La méningite à *H. influenzae* b est une des premières causes d'infection sévère du jeune enfant dans les pays industrialisés.

Il existe de grandes variations d'un pays à un autre et, dans un même pays d'une région à une autre.

## AUX USA

On estime que 20.000 cas d'infection à *H. influenzae* se produisent chaque année avec 12.000 cas de méningite et 300 à 400 décès (54).

L'incidence des méningites à *H. influenzae* est estimée entre 19 et 63 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans (87).

Les taux records semblent détenus par les esquimaux d'Alaska où l'incidence des seules méningites à *H. influenzae* atteint 409 cas/an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans.

Une étude récente conduite dans 6 états américains sur une population de 34 millions d'habitants par Jay D Wenger et coll. (88) a révélé qu'*H. influenzae* reste de loin la première cause des méningites bactériennes avec 45% des germes isolés des LCR. Il est suivi de *Streptococcus pneumoniae* (18%) et de *Neisseria meningitidis* 14%. 95% des cas de méningites à *H. influenzae* étaient dûs au sérotype b.

75% de l'ensemble des cas observés dans la population générale (toutes tranches d'âge confondues) sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans.

Seulement 5% des cas ont été observés en période néonatale. Le pic de fréquence a été constaté dans la tranche d'âge de 6 à 9 mois. Une recrudescence automnale et hivernale a été notée.

Une prédominance masculine a été observée avec 53% de cas chez les hommes.

La résistance à l'ampicilline a été de 32% cependant qu'un seul cas de résistance au chloramphénicol a été observé.

## EN EUROPE

En France, Haemophilus qui représente 26% des méningites purulentes occupe la deuxième place des germes isolés des LCR après le méningocoque (29%) et avant le pneumocoque 13,5% (16).

L'incidence mesurée des méningites à Hib est de 15 cas pour 100.000 par an pour une population d'enfants de 0-4 ans, l'incidence réelle étant estimée à 17 cas pour 100.000 enfants par an (50).

Des études réalisées dans différents pays (Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) montrent une incidence respectivement de 11, 18, 22 à 27 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans (50).

Une recrudescence des cas de méningite à Hib est notée en automne, en hiver et au début du printemps.

A. Livarstowski en France (50) trouve un âge moyen de 15 mois, 40% des enfants ont entre 6 et 12 mois dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans et 6% entre 0 et 5 mois.

Une prédominance masculine est observée avec 56% d'hommes. La létalité est de 3,3% et des séquelles définitives sont observées dans 16% des cas.

H. Dabernat (21) trouve une résistance aux antibiotiques par production de bêta-lactamase des souches capsulées de sérotype b dans 32,2% des cas alors que les souches non capsulées étaient résistantes dans 19,2% des cas d'infections à H. influenzae. Pour les seules méningites, 34,04% étaient résistantes à l'ampicilline contre 4,30% pour le chloramphénicol.

## EN AFRIQUE

Dans la plupart des pays d'Afrique intertropicale, les méningites bactériennes représentent un des problèmes infectieux les plus préoccupants en raison de leur fréquence et de leur gravité.

La place d'*Haemophilus influenzae* est encore mal connue en raison de l'absence d'études épidémiologiques approfondies.

A. SOW et F. DENIS (78) ont regroupé les données bibliographiques les plus importantes concernant des séries portant sur tous les âges. (Tableau III).

**Tableau III:** Fréquence des méningites à méningocoque, pneumocoque et *Haemophilus* en Afrique.

			Nombre de méningites		parmi les germes identifiés		
Auteurs	Années	Pays	Bactério+	Bactério-	Méningo%	Pneumo%	Hib%
Kabbage	60-66	Maroc	501	-	40,8	19,7	15,6
Benhassine	66-69	Algérie	133	-	30,1	11,7	18,6
Hassan	61-66	Egypte	910	607	71,5	23,3	4,9
Grigis	66-68	Egypte	123	64	48,8	29,3	12,2
Sirol	68-71	Tchad	1.291	141	26,4	6,0	1,6
Perrève	70-73	Burkina Faso ex Haute-Volta	1.067	78	63,3	28,8	6,4
Rey	65-70	Sénégal	735	317	35,0	36,6	13,2
Chiron	74-76	Sénégal	569	321	6,7	41,0	23,0
Le Noc	68-70	Côte d'Ivoire	127	40	24	29,2	27,2
Couprie	71-75	Côte d'Ivoire	833	560	6,4	38,8	13,6
Voorltoeke	57-65	Nigéria	252	209	4,0	38,5	43,3
Thomson	70	Nigéria	137	-	88	4	5
Debroise	64-69	Zaïre	93	11	2,2	40,9	35,5
Seriki	70	Zaïre	156	-	2	28,2	37,8
Lontie	59-72	Zaïre	483	-	1,7	25,7	22,0
Glyn-Jones	55-65	Afrique du sud	297	-	30,3	14,5	17,5

\* Tiré de référence (78)

## **A DAKAR**

Cadoz M et coll. après une étude portant sur 901 cas de méningite à H. influenzae (14) ont trouvé les caractéristiques épidémiologiques suivantes : H. influenzae a été responsable de 28% de l'ensemble des cas de méningite purulente et représente 37,1% des germes isolés. Ce qui lui confère la deuxième place des germes isolés des LCR après le pneumocoque et avant le méningocoque.

Après l'introduction de nouvelles méthodes diagnostiques (électro immunodiffusion et latex), une augmentation de la responsabilité d'*Haemophilus influenzae* dans les méningites purulentes a été observée.

Aucune recrudescence saisonnière même discrète n'a été notée.

L'incidence annuelle pendant la première année de vie a été de 200 cas pour 100.000 enfants. Elle serait de 60 cas pour 100.000 enfants au cours des 5 premières années de vie.

La fréquence maximum a été observée lors de la troisième année de vie avec 41% des cas. Aucun cas n'a été observé pendant la période néonatale.

Une légère prédominance masculine est notée avec un sexe ratio de 1,25. 97,1% des souches étaient de sérotype b, 2% de sérotype a, 0,7% de sérotype c.

La résistance à l'ampicilline n'a pas excédé 2% et toutes les souches étaient sensibles au chloramphénicol.

Le taux de léthalité a été de 32,7% et 37,3% de séquelles ont été notées.

## **EN GAMBIE**

Une étude prospective réalisée par Bijlmer et al (1990) (7) sur une période de 2 ans donne les résultats suivants :

77 cas de méningite à H. influenzae ont été repertoriés. L'incidence annuelle a été de 60 cas pour 100.000 chez les enfants de moins de 5 ans et 297 cas pour 100.000 chez les moins de 1 an.

Une prédominance saisonnière de Juin à Août correspondant au début de la saison pluvieuse en Gambie a été notée.

94% des cas sont survenus chez des enfants de moins de 2 ans, 83% chez les moins de 12 mois, 45% chez les moins de 6 mois et 1,5% environ en période néonatale.

Le pic de fréquence a été observé entre 4 et 5 mois.

98,7% des cas étaient de sérotype b.

Le sexe ratio a été de 1,03.

La léthalité a été de 37%.

## AU BURKINA FASO

Deux études réalisées à Ouagadougou sur une même période (1970-1973) par 2 auteurs (SANOU M. (1974) (76) et PERREVE C. (1978) (70)), et à Bobo-Dioulasso de 1969 à 1975 par PERREVE C. ont donné les résultats suivants :

Haemophilus influenzae à Ouagadougou a occupé le 3<sup>e</sup> rang des méningites bactériennes avec 6% de cas, après le méningocoque (59%) et le pneumocoque (26%). Notons à ce propos qu'une épidémie de méningite à méningocoque est survenue au Burkina Faso en 1970.

A Bobo-Dioulasso PERREVE a noté, dans une étude retrospective, des cas de bacilles gram négatif parmi lesquels certainement des Haemophilus. Une petite recrudescence saisonnière d'octobre à février a été notée.

Non observé chez le nouveau né, 80% des cas sont survenus lors des 3 premières années de la vie et 72% lors de la première année de vie.

Il n'a pas été noté de prédominance selon le sexe (50,65% de garçons contre 49,35% de filles).

La léthalité due à H. influenzae a été de 26% des cas observés.

**NOTRE ETUDE SUR L'EPIDEMIOLOGIE  
DES MENINGITES A HAEMOPHILUS  
INFLUENZAE**

# **PATIENTS ET METHODES**

## **RAPPELS SUR LE BURKINA FASO**

Situé au coeur de l'Afrique occidentale, dans la boucle du Niger, le Burkina Faso (ex Haute-Volta) est un pays continental entièrement enclavé (69). Six états bordent ses frontières :

- Le Mali au Nord,
- La Côte-d'Ivoire au sud-ouest,
- Le Ghana, le Togo et le Benin au sud,
- Le Niger à l'est

Il couvre une superficie de 274.200 km<sup>2</sup> et s'étend, d'Est en Ouest sur 820 km, et du Nord au Sud sur 480 kms.

Ouagadougou, située en plein centre en est la capitale politique tandis que Bobo-Dioulasso à l'ouest (2<sup>e</sup> ville du pays) est la capitale économique (Fig 1).

## **CLIMAT**

Le Burkina Faso est caractérisé par un climat tropical de type soudanien.

On distingue :

- Une saison sèche s'étendant en moyenne de la mi-novembre à la mi-avril,
- un premier régime transitoire présentant des alternances de saison sèche et d'incursions d'air humide de la mi-avril à la mi-juin,
- une saison des pluies de la mi-juin à la mi-septembre avec en général un maximum de précipitations en août
- un second régime transitoire de même type que le premier, de la mi-septembre à la mi-novembre.



## **VEGETATION - SOLS - HYDROGRAPHIE (67)**

La formation végétale principale est la savane boisée.

Les sols sont généralement peu fertiles à cause de la présence de cuirasse latéritique. Le Burkina Faso n'a pas de cours d'eau navigables et la plupart d'entre eux sont temporaires. Les cours d'eau se rattachent à 3 bassins principaux :

Les bassins des fleuves Mouhoun, Nakanbé et Nazinon, de la Comoé, et du Niger.

## **ORGANISATION ADMINISTRATIVE**

Le territoire Burkinabè est divisé en 30 provinces dirigées par des Hauts-Commissaires, 300 départements dirigés par des Prefets et compte 7.200 villages.

## **DEMOGRAPHIE (13)**

La population résidente au recensement général de décembre 1985 s'élevait à 7.976.019 habitants. Avec un taux d'accroissement annuel de 2,68%, les projections de la population résidente sont les suivantes (Tableau IV).

**Tableau IV** : Projections de la population résidente du Burkina Faso.

Année	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Population résidente (milliers)	7.976	8.189	8.408	8.634	8.865	9.103

Les enfants de 0-4 ans représentent 17,3% de la population générale, la projection en 1990 des enfants de 0-4 ans peut être estimée à 1.574.819 enfants.

La province du Houet (Chef lieu Bobo-Dioulasso) où a lieu notre étude comptait selon le recensement général de 1985, 581.722 habitants avec 107.953 enfants de 0-4 ans.

Bobo-Dioulasso comptait 228.688 habitants avec 41.298 enfants de 0 à 4 ans. Les projections de la population des enfants de 0-4 ans à Bobo-Dioulasso est estimée à : 1986 (42.405), 1987 (43.541), 1988 (44.708), 1989 (45.906), 1990 (47.136).

Les enfants de moins d'un an étaient 9.888 dans la ville de Bobo-Dioulasso en 1985. Les projections suivantes peuvent être effectuées :

1986 (10.153), 1987 (10.425), 1988 (10.704), 1989 (10.951), 1990 (11.286).

La population burkinabè est très inégalement répartie. 86,4% vivent en zone rurale contre 11,6% en zone urbaine et 2% en zone semi-urbaine. D'importants flux migratoires se font :

- à l'intérieur : du plateau central vers le sud-ouest et vers les nouvelles terres d'accueil du bassin du fleuve Mouhoun, des régions rurales vers les villes
- vers l'extérieur : du plateau central vers les pays voisins surtout la Côte d'Ivoire.

La densité varie d'une province à une autre.

Les femmes représentent environ 51,8% de la population.

### **Données économiques**

Le Burkina Faso est classé parmi les pays les moins avancés avec un produit national brut de 210\$ par habitant (35). Son économie est basée essentiellement sur l'agriculture et l'élevage qui occupent 85% de la population.

L'industrie est peu développée, les voies de communication ne sont pas praticables en toute saison.

### **Infrastructures sanitaires**

Il existe deux hôpitaux nationaux, le Centre Hospitalier National Yalgado OUEDRAOGO de Ouagadougou et le Centre Hospitalier National SANOU Sourô de Bobo-Dioulasso.

En 1989 il existait au Burkina Faso (12):

- 9 centres hospitaliers régionaux (CHR)
- 63 centres médicaux (CM)
- 463 centres de santé et de promotion sociale (CSPS).

## CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le service de pédiatrie du centre hospitalier national SANOU Sourô de Bobo-Dioulasso (CHNSS).

Elle a porté sur 5 ans (1er Janvier 1986 au 31 Décembre 1990) et a comporté 2 volets :

- le premier volet a consisté en une étude retrospective portant sur les années 1986, 1987, 1988 et les 4 premiers mois de 1989.
- Dans un second temps, une étude prospective a été conduite du 1er Mai 1989 au 31 Décembre 1990 soit pendant 20 mois.

L'étude retrospective a consisté au recueil de tous les cas de méningite purulente hospitalisés dans le service de pédiatrie (enfants de 0 à 14 ans) pendant ladite période.

Pour ce faire, nous avons compulsé tous les documents mis à notre disposition :

- Registre de consultation,
- Registre de garde,
- Les divers registres des divers pavillons,
- Les dossiers des malades
- Les registres de bactériologie du laboratoire de l'hôpital National SANOU Sourô (HNSS)
- Les registres du laboratoire de bactériologie du Centre Muraz<sup>1</sup> de Bobo-Dioulasso où une étude sur les méningites purulentes dirigée par le GEEP<sup>2</sup> a été menée en 1987. En effet, d'Avril à Septembre 1987 soit pendant 6 mois les LCR des enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie de l'hôpital national Sanou Sourô ont été adressés au laboratoire du Centre Muraz où ils ont été soumis à un test immunologique.

Lors des 20 mois de l'étude prospective, une fiche d'enquête permettant le suivi de tous les cas de méningite purulente pendant la période d'hospitalisation a été établie.

Toutes les données recueillies ont été saisies sur micro ordinateur et analysées grâce au logiciel épi-info.

---

1 : Antenne de l'Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte coontre les Grandes Endémies (OCCGE) au Burkina Faso.

2 : Groupe d'Etudes Epidémiologiques et Prophylactiques.

## DEFINITION DES CAS

Nous avons considéré comme cas de méningite purulente bactériologiquement prouvée tous les cas où l'examen bactériologique du LCR a révélé une hyperleucocytose avec polynucléose et/ou un germe, avec ou sans confirmation par une culture ou un test immunologique.

Le diagnostic de méningite à *Haemophilus influenzae* a été posé soit par l'agglutination positive au latex, soit par la culture et/ou l'examen direct.

Tous nos cas de bacilles gram négatif ayant agglutiné positivement au latex sensibilisé par l'antiserum d'*Haemophilus influenzae*, nous avons décidé retrospectivement de considérer comme cas de méningite à *Haemophilus influenzae* tous nos cas de bacilles gram négatif polymorphes n'ayant bénéficié ni d'une culture ni d'un test au latex (soit 25 cas) ainsi que les cas de bacilles gram négatif à culture négative soit 5 cas.

Nous avons considéré comme cas de méningites à streptocoques tous les cas dont l'examen direct a révélé des diplocoques gram positif en flamme de bougie. Pour ces cas de méningites à streptocoques, seuls 20,3% des examens directs ont bénéficié d'une confirmation par latex et/ou par culture. Dans tous ces cas, c'est *Streptococcus pneumoniae* qui a été identifié.

Ont été considérés comme cas de méningite à meningocoques, les cas de diplocoques gram négatif intra ou extra cellulaire à l'examen direct, confirmés ou non par une culture ou un test immunologique.

## METHODES STATISTIQUES

Les tests de X<sup>2</sup> et KRUSKAL WALIS ont été utilisés.

# RESULTATS

De Janvier 1986 à décembre 1990, 514 cas de méningites bactériologiquement prouvées ont été répertoriés.

*Haemophilus influenzae* a été responsable de 113 cas soit 22% de l'ensemble et 39,6% des étiologies confirmées (Tableau V et VI) et (Fig 2).

Tous les cas d'*Haemophilus influenzae* sérotypés étaient de sérotype b.

**Tableau V** : Résultats de la bactériologie des 514 cas de méningites bactériologiquement prouvées à Bobo-Dioulasso (1986-1990).

Résultat bactériologique	Fréquence	Pourcentage
Absence de germes	229	44,6
Streptocoques	133	25,9
Méningocoques	29	5,6
Haemophilus influenzae	113	22,0
Divers	10	1,9
Total	514	100

**Tableau VI** : Répartition étiologique des cas de méningites bactériennes à Bobo-Dioulasso (1986-1990)

Germes	Fréquence	Pourcentage
Streptocoques	133	46,7
Méningocoques	29	10,2
Haemophilus influenzae	113	39,6
Divers	10	3,5
Total	285	100

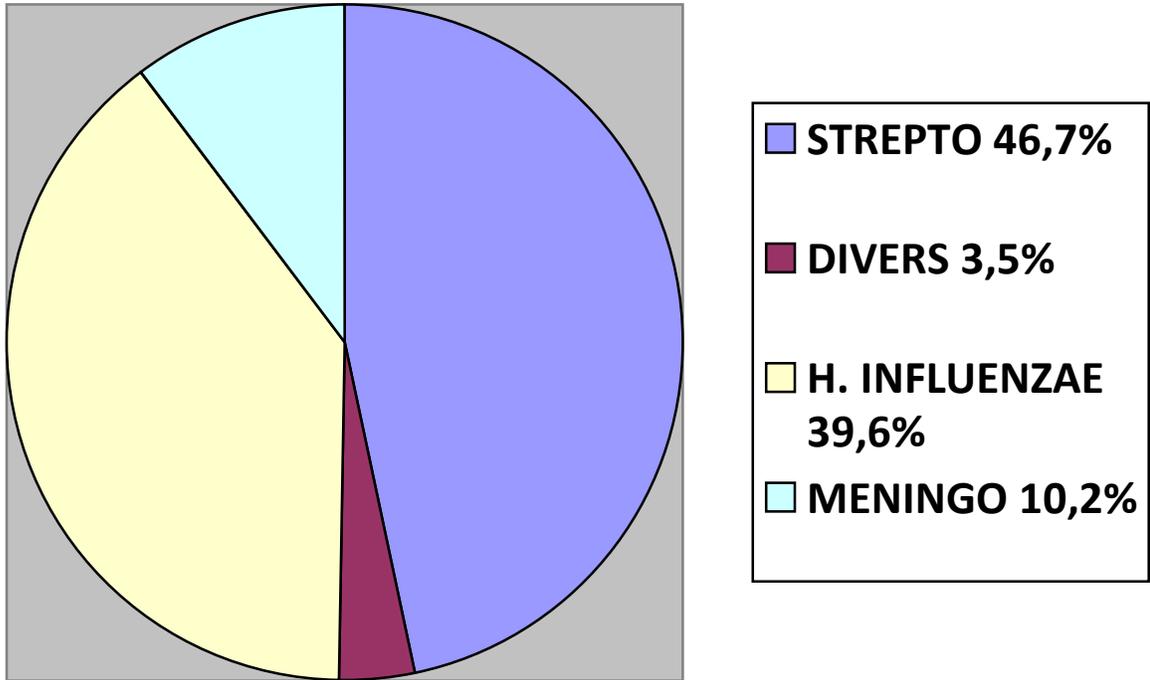
Divers : 4 fois il s'agissait d'une salmonelle

3 fois un staphylocoque

1 fois un bacille gram négatif non identifié (culture et latex non faits)

1 fois des diplocoques gram positif non identifiés (culture et latex non faits)

1 fois des diplocoques gram positif évoquant la morphologie de pneumocoques mais une possibilité de souillure a été évoquée.



**Figure 2:** Répartition étiologique des 285 cas de méningite bactérienne.

## REPARTITION ANNUELLE

La répartition annuelle des cas de méningites purulentes bactériologiquement prouvées (Fig 3) montre une nette regression des cas en 1988 suivie par une ascension amorcée en 1989 pour atteindre le niveau des années 1986 et 1987 en 1990.

La courbe de la répartition annuelle des 3 principaux germes responsables de méningite se trouve dans la figure 4.

Elle montre en ce qui concerne *Haemophilus influenzae*, une nette ascension des cas entre 1986 et 1987 suivie d'une baisse en 1988 puis une augmentation du nombre des cas est constatée de 1989 à 1990.

## INCIDENCE

En 1990, 32 cas de méningite à *H. influenzae* ont été repertoriés. 2 enfants avaient leur résidence hors de Bobo-Dioulasso, et 1 enfant avait 7 ans.

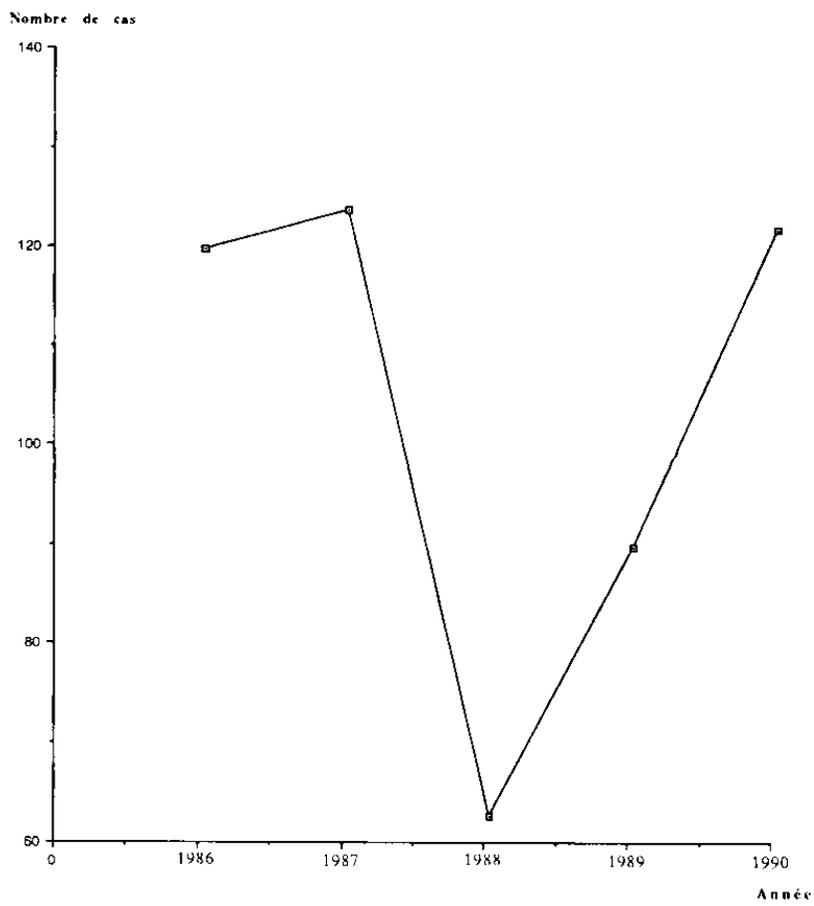
La population résidente des enfants de moins de 5 ans était estimée à 47.136 enfants en 1990 à Bobo-Dioulasso.

L'incidence annuelle pour 100.000 enfants de moins de 5 ans de la méningite à *Haemophilus influenzae* b à Bobo-Dioulasso est de :

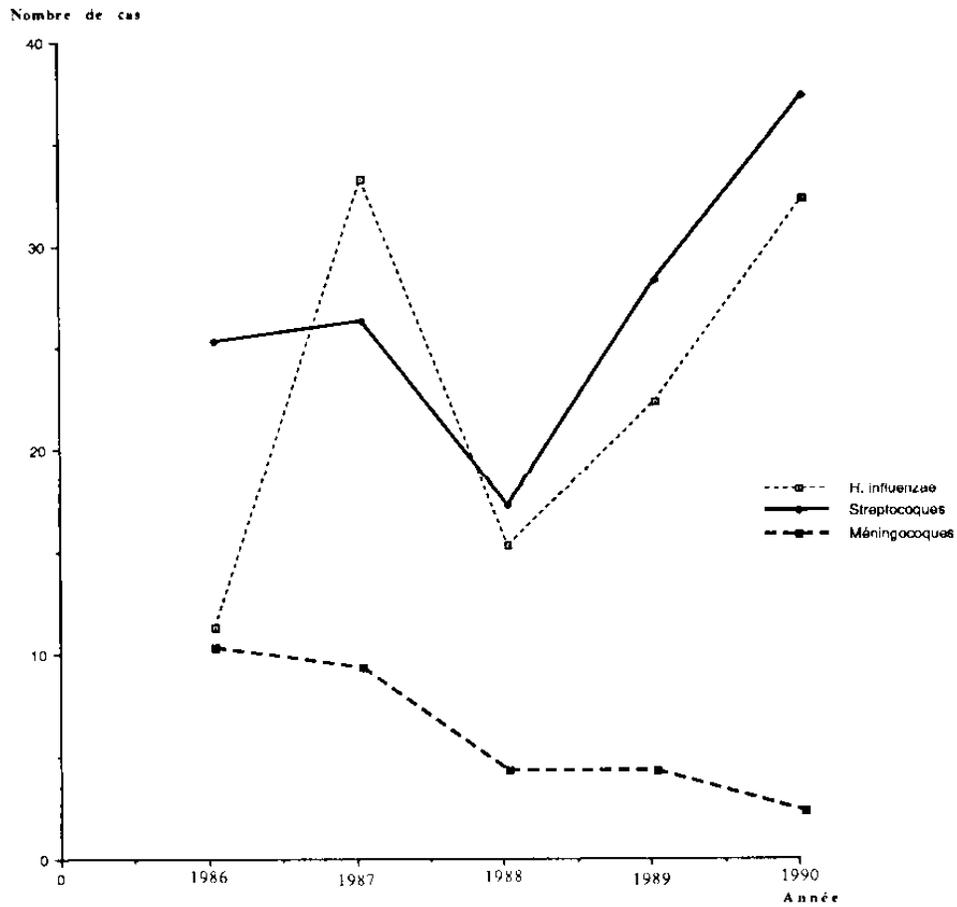
$$29/47.136 \times 100.000 = 61,5 \text{ cas par an pour } 100.000 \text{ enfants de moins de } 5 \text{ ans}$$

De même l'incidence annuelle pour 100.000 enfants de moins d'un an est de :

$$27/11.286 \times 100.000 = 239,2 \text{ cas annuels pour } 100.000 \text{ enfants de moins de } 1 \text{ an.}$$



**Figure 3** : Répartition annuelle des 514 cas de méningites purulentes à Bobo – Dioulasso (1986-1990).



**Figure 4 :** Répartition annuelle des 3 principaux germes à Bobo – Dioulasso (1986-1990).

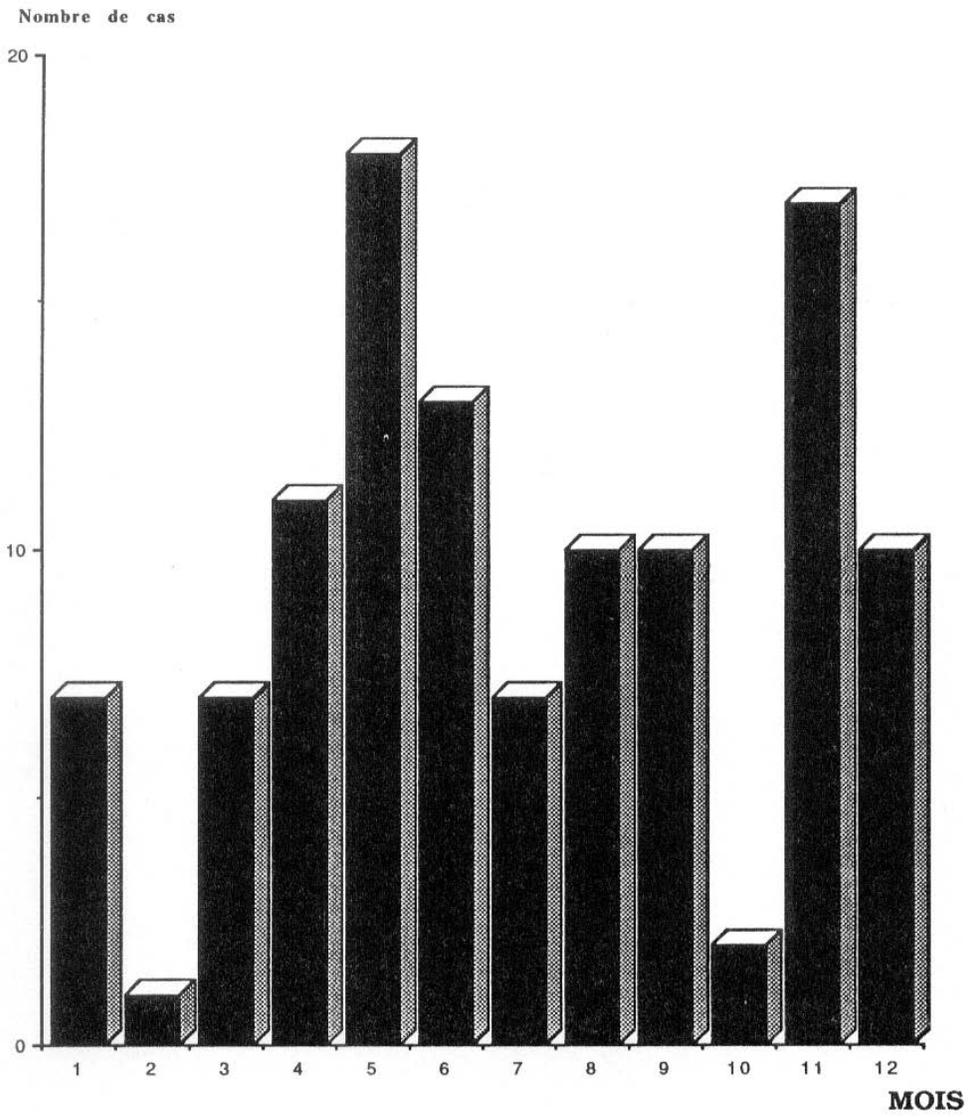
## Répartition saisonnière

La fréquence cumulée mensuelle des 113 cas de méningite à *H. influenzae* montre une petite recrudescence en avril mai juin et novembre décembre tandis que les mois de février et octobre enregistrent le moins de cas. (fig.5)

Nous avons comparé les variations de la pluviométrie à l'incidence des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* (fig.6)

Nous constatons que l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* est moindre pendant la saison sèche (mois de février plus particulièrement) suivi par un premier pic observé au début de la saison pluvieuse (mai, juin). Les grandes précipitations de juillet août septembre viennent "casser" le pic de fréquence qui reste cependant à un niveau appréciable durant toute cette période.

La brusque variation de la pluviométrie entre septembre et octobre entraîne une nette régression des cas suivie d'un pic en novembre décembre où la quantité de précipitations est cependant minimale.



**Figure 5 :** Distribution mensuelle cumulée des 113 cas de méningites à *Haemophilus influenzae*.

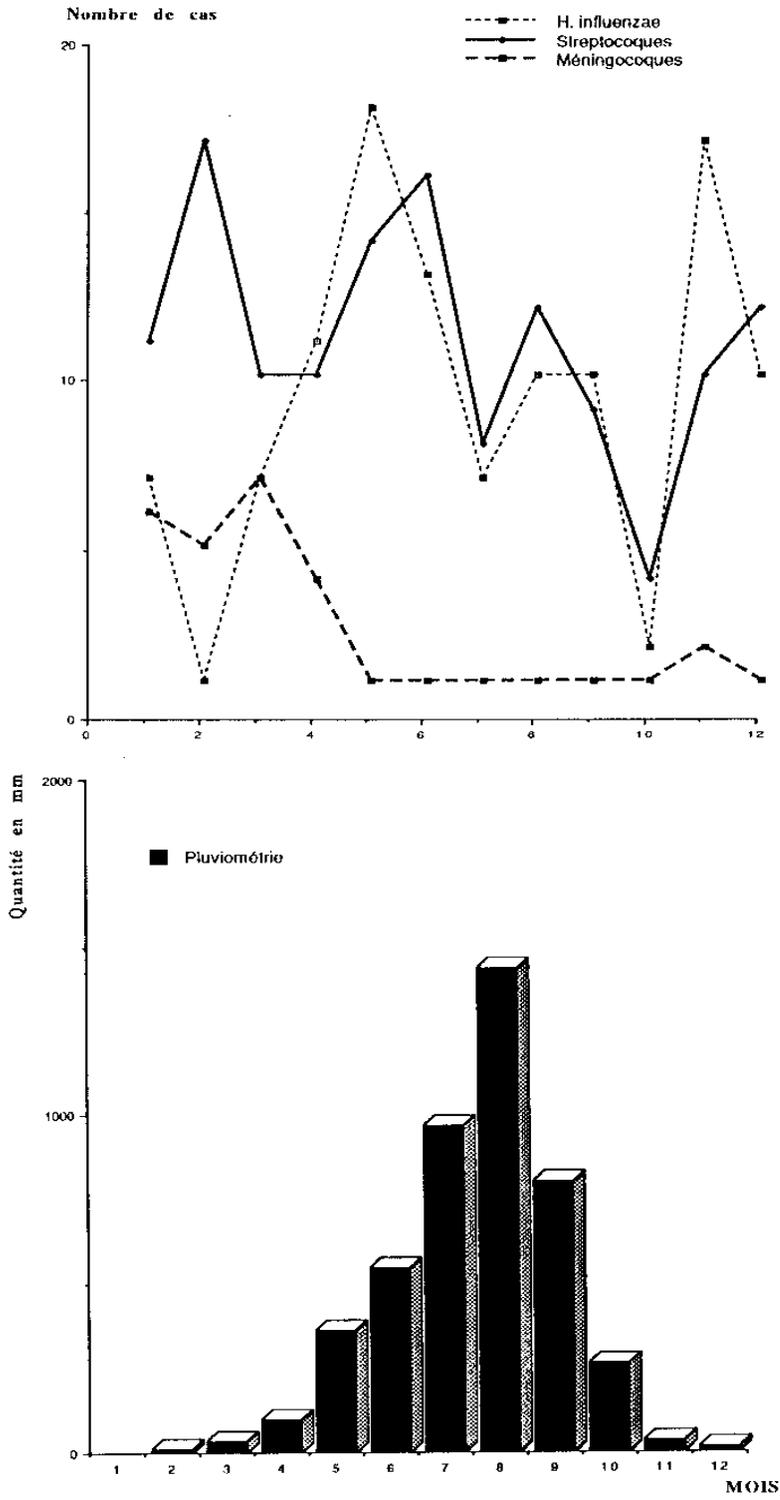


Figure 6 : Fréquence mensuelle cumulée des 3 principaux germes et de la pluviométrie à Bobo – Dioulasso (1986-1990).

## **REPARTITION SELON L'AGE (Fig. 7)**

Nous avons trouvé, en considérant tous les cas enregistrés dans le service de pédiatrie qui reçoit des enfants de 0 à 14 ans, un âge moyen de 11 mois (Range 2 jours à 11 ans).

Sur nos 113 cas, l'âge n'est pas précisé dans 6 cas.

Seuls 2 enfants avaient plus de cinq ans (1 de 7 ans et 1 de 11 ans), ce qui fait un taux de 98,1% de cas avant 5 ans.

L'âge moyen dans le groupe cible c'est-à-dire les moins de 5 ans, a été de 9 mois.

Le pic de fréquence a été observé entre 3 et 10 mois avec 75% des cas

2 cas ont été notés en période néonatale soit 1,9% des cas.

35,2% des enfants ont entre 0 et 5 mois et 78,5% moins d'1 an.

## **REPARTITION SELON LE SEXE**

Sur les 113 cas de méningites à *H. influenzae*, 1 fois le sexe a été omis.

60 fois soit 53,6% des cas 1 garçon a été concerné et 52 fois soit 46,4% des cas 1 fille a été atteinte.

Le sexe ratio a été donc de 1,15.

## **LETHALITE**

Parmi les 113 cas de méningites à *H. influenzae* 21 n'ont pas une évolution connue.

Sur les 92 restants, 20 décès sont survenus soit une létalité de 21,7%. Comparativement la létalité due aux streptocoques a été de 54,7% et celle du méningocoque 17,4% (Fig.8).

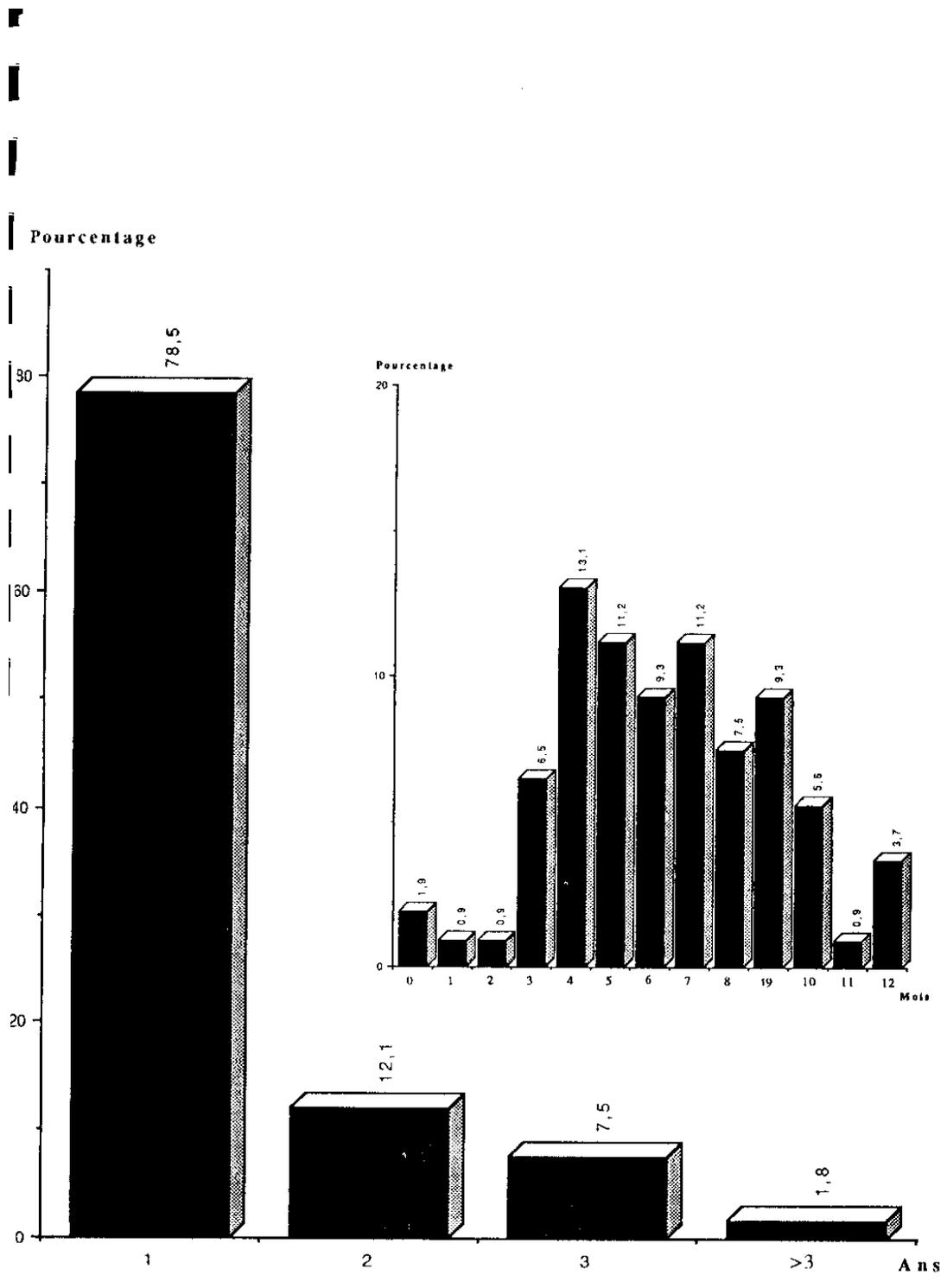
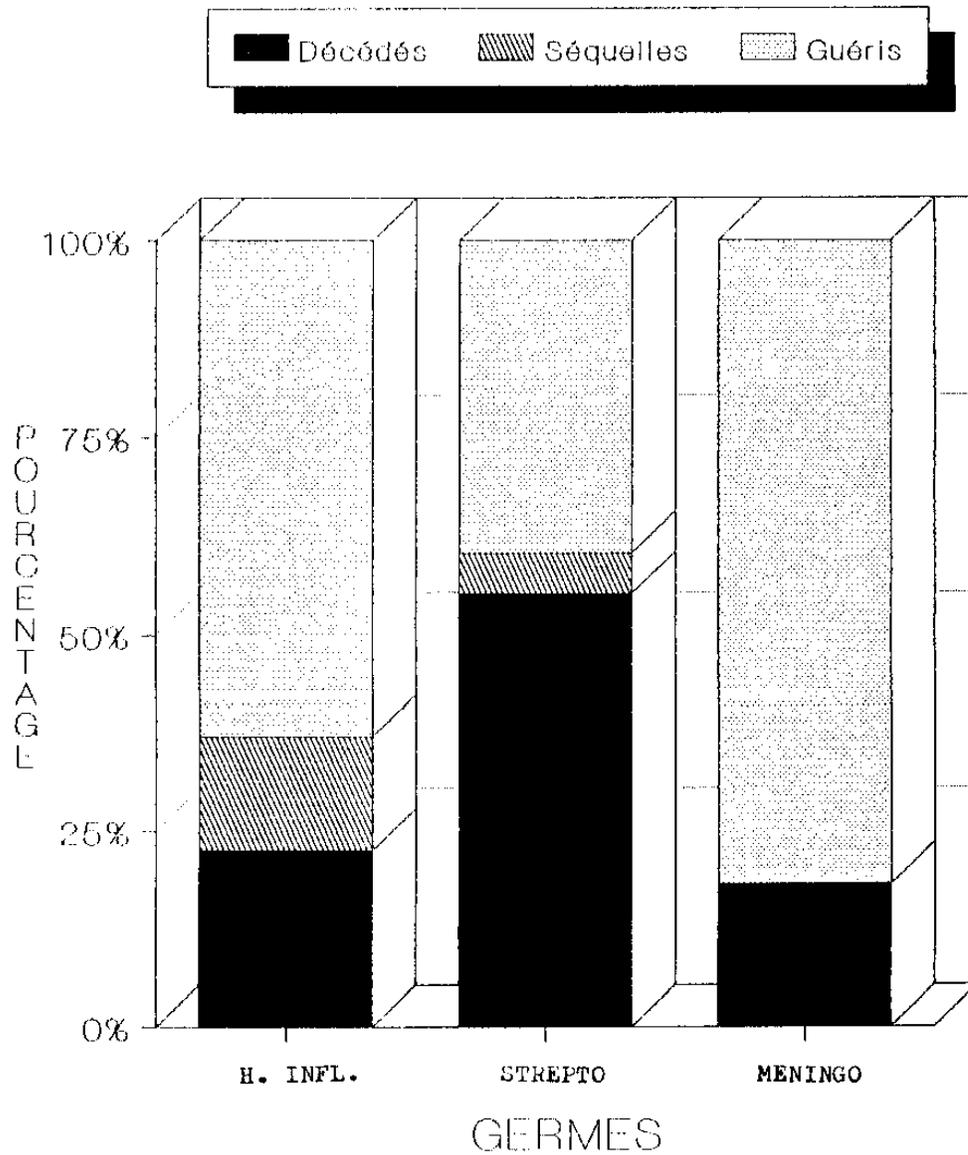


Figure 7 : Répartition selon l'âge des 113 cas de méningite à Haemophilus influenzae à Bobo – Dioulasso (1986-1990).



**Figure 8 :** Evolution comparée des 3 principaux germes.

## SEQUELLES

13 cas de séquelles ont été enregistrés soit 14,1% des cas contre 5,1% pour les streptocoques et 0% pour le méningocoque (Fig.9).

Parmi ces 113 cas, 9 cas ont été notés pendant l'étude prospective sur un total de 50 soit 18% des cas.

Les séquelles constatées ont été :

- 4 fois une hydrocéphalie
- 5 fois des troubles du tonus : 4 fois une hypertonie, 1 fois une hypotonie
- 1 cas de retard dans les acquisitions psychomotrices
- 4 fois la nature des séquelles n'a pas été notifiée (cas de l'étude retrospective).

**Le délai moyen** mis entre le début de la maladie et l'hospitalisation a été de 5 à 6 jours. Nous n'avons pas constaté de corrélation significative entre ce délai et l'évolution ( $P > 0,1$  au test de KRUSKAL-WALIS).

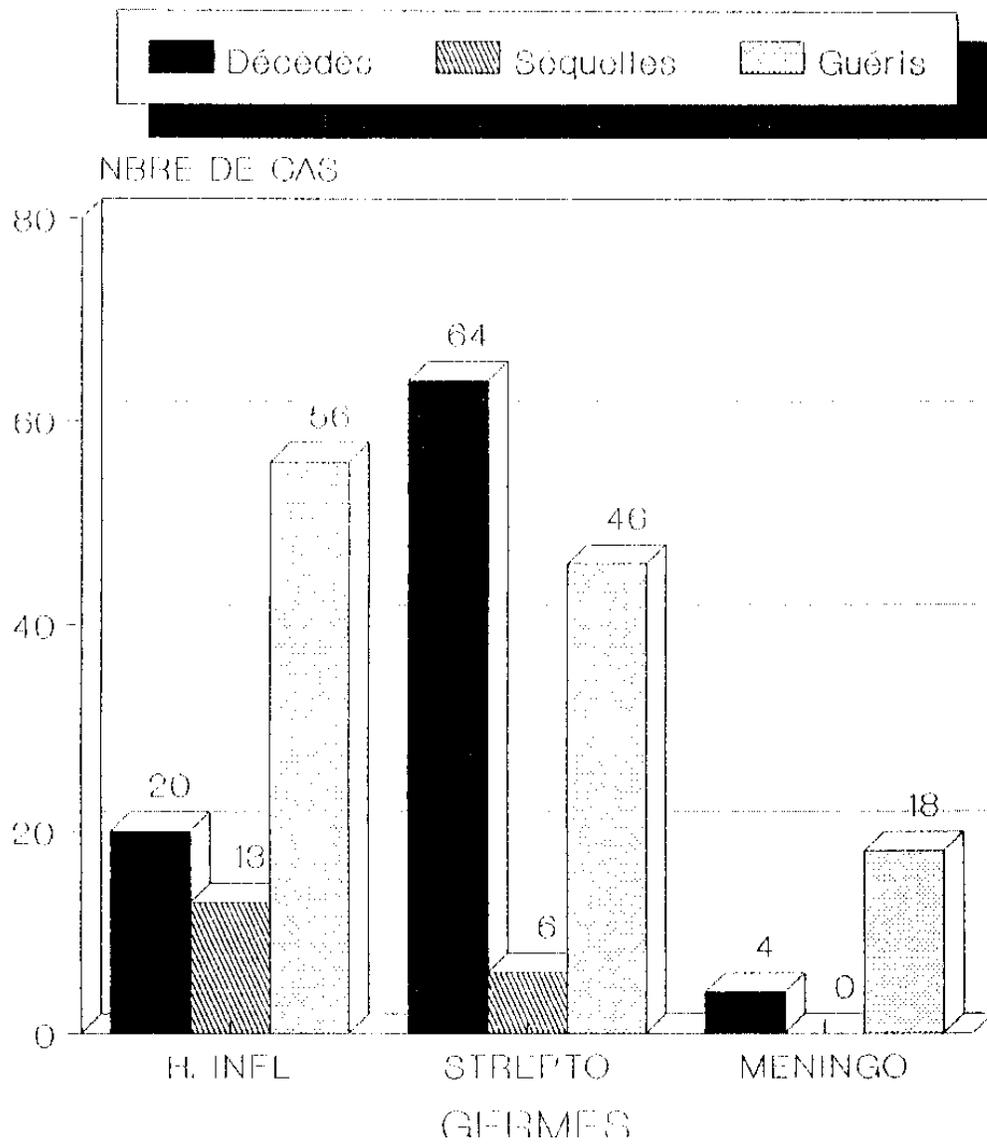
**Le séjour moyen** a été de 18,7 jours (Range 0 à 47 jours).

La recherche de sujets contacts n'a pas été faite, cependant nous avons noté au cours de notre étude la survenue de méningites à *Haemophilus influenzae* b chez 2 jumelles à six jours d'intervalle.

Nous avons recherché l'état nutritionnel de nos cas de méningite à *Haemophilus influenzae* en nous basant sur les données anthropométriques des enfants de l'étude prospective.

46 des 50 enfants ont leur poids et leur âge connus.

16 enfants sur 46 soit 34,8% ont leur poids en dessous de moins de 2 déviations standard (DS) de la courbe de référence du NCHS (National Center for Health Statistics).



**Figure 9 : Evolution selon les germes**

# DISCUSSION

## LIMITES ET CONTRAINTES

Notre étude a comporté une partie retrospective au cours de laquelle nos données ont été recueillies à partir des archives du service de pédiatrie et des registres des différents laboratoires. Les limites de ce genre d'investigation sont bien connues : absences de certains renseignements importants, dossiers incomplets...

La récente acquisition par le service de pédiatrie d'un micro-ordinateur va, à l'avenir, minimiser ce genre de déconvenues.

### Les difficultés de laboratoire :

Souvent, seul l'examen direct est réalisable au Centre Hospitalier National Sanou Souro (CHNSS) en raison du manque de réactifs et de milieux de culture. L'impossibilité d'obtenir un examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) en dehors des heures de service oblige souvent à garder le LCR dans des conditions précaires. Ceci explique le nombre élevé de méningites purulentes sans germes dans notre étude.

30 cas de bacilles gram négatif ont été considérés comme des cas d'*Haemophilus influenzae*. Parmi ces 30 cas, 5 avaient une culture stérile et 25 n'avaient bénéficié ni de culture, ni de test immunologique.

Les cas de bacilles gram négatif autres que les *Haemophilus* sont rares.

Aux Etats Unis J.D Wenger (88) trouve dans sa série 4% de bacilles gram négatif non *Haemophilus*.

Veizard et coll. à Dakar cités par A. Sow et F. Denis (78) trouvent 4,1% d'entérobactéries tandis que pour Trevoux et Coll. à Dakar cités par les mêmes auteurs, ce taux est de 2,7%.

Perrève C. à Ouagadougou (70) trouve pour l'ensemble bacilles gram négatif autres germes 2% des étiologies.

Pour notre part tous nos cas de bacilles gram négatif testés au latex au cours de notre étude ont agglutiné positivement aux antisérums anti-Haemophilus.

Nous avons donc décidé comme Cadoz M. et Coll. à Dakar (14), et E. Autret et Coll. à Dakar (2) de considérer comme méningites à *Haemophilus influenzae*, les cas de bacilles gram négatif à culture négative ou n'ayant fait l'objet ni d'une culture ni d'un test immunologique.

Nous introduisons ainsi un biais mais, que nous pouvons considérer comme négligeable.

Notre étude a été réalisée sur des cas hospitalisés. Elle comporte différents biais liés à ce genre d'étude :

#### **- Biais microbiologique**

Nous savons que quelques fois, le manque de tubes stériles ne permet pas le recueil du LCR pour un examen bactériologique. Le décès peut survenir à tout moment.

Par ailleurs l'examen du LCR réalisé des heures après le début de l'antibiothérapie revient généralement stérile.

#### **- Biais clinique**

Le début souvent insidieux de la méningite à *Haemophilus* peut être à l'origine d'erreur diagnostique par défaut. Ce biais est d'autant plus important qu'un certain nombre de malades sont pris en charge dans les cabinets privés de soins médicaux où la pratique de la ponction lombaire n'est pas un geste de routine.

#### **- Biais de recrutement**

Certains malades dont le nombre est difficile à préciser ne fréquentent pas les formations hospitalières et ont recours aux tradipraticiens. Des méningites purulentes peuvent donc être méconnues, minorant ainsi le nombre de méningites à *Haemophilus influenzae*

## RÉPARTITION ANNUELLE

Nous constatons que c'est dans les années 1987 et 1990 que le plus de cas de méningite purulente bactériologiquement prouvée ont été diagnostiqués. Ils correspondent aux années où des études ont été effectuées apportant soit un moyen de diagnostic plus efficace (latex en 1987), soit un suivi plus régulier des cas (notre étude), démontrant ainsi l'intérêt de telles études dans nos structures sanitaires.

On note une nette ascension des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* entre les années 1986 et 1987 cependant que le nombre de cas de méningite bactériologiquement prouvée entre ces deux années est quasiment identique. Cela prouve l'apport bénéfique du latex comme méthode de diagnostic dans les méningites à *Haemophilus influenzae*.

## PLACE D'HAEMOPHILUS INFLUENZAE AU SEIN DES MÉNINGITES PURULENTES.

*Haemophilus influenzae* est toujours retrouvé parmi les trois premiers germes responsables de méningites purulentes.

Si dans notre étude, il occupe avec 22% des méningites purulentes et 39,6% des germes isolés la deuxième place après les streptocoques (46,7%) et avant le méningocoque (10,2%), aux Etats Unis, il vient en tête des étiologies avec 45% loin devant *Streptococcus pneumoniae* 18% et *Neisseria meningitidis* 14% (88). En France, C. Carrère (16) le trouve en seconde position avec 26% des étiologies après le méningocoque qui le dépasse de peu (29%) et avant le pneumocoque (13,5%). A Dakar, il arrive également en deuxième position avec 28% des méningites purulentes et 37,1% des étiologies (14) après le pneumocoque et avant le méningocoque.

Sanou M. et Perrève C. à Ouagadougou (76,70) le trouvent à la troisième place avec 6% loin derrière le méningocoque 63,4% et le pneumocoque 30%.

Nous notons une nette différence entre ces derniers résultats avec ceux de notre étude. Cela s'explique par le fait que cette dernière étude qui a eu lieu de 1970 à 1973 a comporté une période épidémique (épidémie à méningocoque de 1970). En outre les moyens de diagnostic ont été les seuls examens directs et culture alors que notre étude a comporté en un certain moment l'utilisation de latex qui a permis un gain diagnostique.

## **INCIDENCE**

Nous avons obtenu des taux de 61,5 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans et 239,2 cas par an pour 100.000 enfants de moins d'1 an.

Si ce taux est comparable à celui retrouvé par Ward aux Etats Unis (87) (19 à 63 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans), il est nettement plus bas que celui donné par le même auteur en Alaska (409 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans).

Nos résultats sont nettement supérieurs à ceux des pays Européens.

A. Livartowski en France (50) trouve une incidence annuelle estimée à 17 cas pour 100.000 enfants de moins de 5 ans.

Ce même auteur signale des taux respectivement de 11, 18, 22 à 27 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans en Grande Bretagne, en Suède et aux Pays Bas.

Nos résultats sont comparables à ceux des auteurs africains.

En Gambie, Bijlmer et al. (7) trouvent une incidence annuelle de 60 cas pour 100.000 enfants de moins de 5 ans et 297 cas pour 100.000 enfants de moins de 1 an tandis que M. Cadoz et coll. à Dakar (14) trouvent une incidence de 60 cas pour 100.000 enfants pour les 5 premières années de la vie.

## **RÉPARTITION SAISONNIÈRE**

La fréquence mensuelle cumulée des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* a montré une distribution assez régulière au cours de l'an. Cependant on note une petite recrudescence au cours des mois d'Avril, Mai, Juin et, Novembre et Décembre; ce qui correspond aux périodes de régime transitoire (différence statistiquement significative  $p < 10^{-6}$  au test de  $X^2$ ).

Bijlmer et al. notent également une petite prédominance saisonnière en Juin et Août (début de la saison pluvieuse).

Dans les pays européens, la recrudescence est automnale et hivernale.

## RÉPARTITION SELON L'ÂGE

Nos résultats confirment la nette prédominance des méningites à *Haemophilus influenzae* chez le très jeune enfant (98,1% des cas avant 5 ans). Cette affinité 'd*Haemophilus influenzae* pour le très jeune enfant est retrouvée partout dans le monde.

Jay D. Wenger aux USA trouve 75% de cas chez les moins de 5 ans. C. Carrère (16) 89,8% entre 1 mois et 5 ans. Perrève C. et Sanou M. 80% des cas avant 3 ans à Ouagadougou. Autret et coll. à Dakar 92% avant 3 ans.

Ces observations viennent accréditer les constatations déjà faites de l'absence d'anticorps protecteurs chez le jeune enfant qui est le plus exposé aux infections Hib (31).

Les pics de fréquence surviennent à des périodes variables d'un pays à un autre. Nous avons trouvé un âge moyen de 9 mois chez les moins de 5 ans, un pic de fréquence entre 3 et 10 mois, 35,2% de cas chez les moins de 6 mois et 1,9% de cas en période néonatale.

Ces résultats sont comparables à ceux de Bijlmer en Gambie (1990) (7) qui trouve un pic de fréquence entre 4 et 5 mois et 45% des cas avant 6 mois.

Cependant, Cadoz à Dakar (1983) (14) trouve un pic de fréquence entre 6 et 7 mois et ne note aucun cas en période néonatale.

En France Livartowski (1988) (50) trouve un âge moyen de 15 mois, un pic de fréquence entre 6 et 12 mois et 5% de cas entre 0 et 6 mois.

Aux USA Jay D. Wenger (88) note le pic entre 6 et 9 mois et 5% de cas en période néonatale.

Au total, au vu des données récentes sur la répartition par âge des cas de méningites à *Haemophilus Influenzae* en Afrique, nous constatons un léger décalage du pic de fréquence en Afrique par rapport aux pays industrialisés ainsi qu'un nombre élevé de cas chez les enfants de moins de 6 mois en Afrique par rapport aux pays industrialisés.

Ces discordances pourraient s'expliquer par des différences dans l'acquisition des anticorps passifs anti-Hib transmis par la mère (Gendrel (32) ) et/ou par une exposition plus précoce au germe des jeunes enfants africains par rapport à ceux des pays industrialisés.

## **INFLUENCE DU SEXE**

Elle est variable selon les études.

Si nous notons une prédominance masculine (53% de garçons contre 47% de filles et un sexe ratio de 1,15), Perrève C. et Sanou M. à Ouagadougou (70,76) ne trouvent aucune prédominance sexuelle (50,7% de garçons contre 49,4% de filles).

Aux USA, Jay D. Wenger (88) trouve une prédominance masculine avec 53% de garçons. Livartowski en France (50) évalue les garçons à 56% tandis que Cadoz à Dakar (14) trouve un sexe ratio de 1,25 et, Bijlmer en Gambie aucune prédominance sexuelle (sexe ratio = 1,03).

Aucune explication ne semble venir éclairer ces différences.

## **LÉTHALITÉ**

Si dans les pays industrialisés, la léthalité due à Hib est basse (3% aux USA selon Jay Wenger (88) et 3,3% selon Livartowski (50)), elle reste partout élevée dans les pays en voie de développement (PVD).

Ainsi, nous avons trouvé une léthalité de 21,7% pour *Haemophilus influenzae*. Ce taux quoique élevé par rapport à ceux des pays industrialisés, reste très en dessous de ceux observés pour les streptocoques (54,7%).

Cadoz à Dakar (14), Bijlmer en Gambie (7) Sanou et Perrève à Ouagadougou (70,76) trouvent pour Hib des taux un peu plus élevés que celui observé dans notre étude, respectivement 32,7%, 37% et 26%.

Le délai mis avant l'hospitalisation, l'hôpital n'étant le plus souvent que le dernier recours dans l'itinéraire du malade, l'état nutritionnel des malades dans les PVD, les difficultés des laboratoires dans les PVD à réaliser des antibiogrammes (manque de disques et de milieux de culture) qui permettraient d'ajuster le traitement, le coût élevé des céphalosporines de troisième génération rendant leur utilisation en première intention dans le traitement quasi impossible, sont autant de facteurs qui contribuent à augmenter le nombre de décès des enfants atteints de méningites à Hib dans les PVD par rapport à ceux des pays industrialisés.

## SÉQUELLES

Les méningites à *Haemophilus influenzae* sont responsables d'un nombre important de séquelles. Il est difficile d'établir des comparaisons entre différentes études du fait de méthodologies très disparates.

Tous les auteurs s'accordent cependant à reconnaître que le nombre de cas de séquelles est généralement sous estimé surtout en ce qui concerne les troubles auditifs. En effet la pratique de tests audiométriques systématiques au decours d'une méningite n'est pas d'usage.

Pour notre part, 14,1% de l'ensemble des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* avaient des séquelles à leur sortie de l'hôpital; ce qui place *Haemophilus influenzae* au premier rang des germes responsables de séquelles dans notre étude loin devant les streptocoques 5,1% et le méningocoque 0%.

La pratique de tests audiométriques n'ayant pas été faite, aucun cas de trouble auditif n'a été noté. La recherche de séquelles n'ayant pas été systématique au cours de l'étude retrospective, le taux de 18% de séquelles observé au cours de l'étude prospective nous paraît plus proche de la réalité. Néanmoins, ce taux reste sous évalué ne serait-ce qu'en considerant l'existence d'éventuels troubles auditifs que nous n'avons pu rechercher.

Notons cependant qu'en France, Livartowski (50) trouve un taux de séquelles définitives de 16,6% et Cadoz (14) à Dakar 37,3% de séquelles.

## ETAT NUTRITIONNEL

La malnutrition est un facteur souvent retrouvé lors des méningites à Bobo-Dioulasso (34,8% de nos patients). Cependant, il est difficile d'établir une corrélation entre malnutrition et méningite à *Haemophilus influenzae*.

Fraser cité par A. Sow (78) estime qu'il n'ya pas de corrélation demonstrative avec un facteur spécifique lors des méningites purulentes.

Cependant, beaucoup d'auteurs dont Cadoz (14) notent que la léthalité lors des méningites purulentes est significativement plus élevée chez les malnutris que chez les enfants en bon etat nutritionnel.

Notre étude sur l'épidémiologie nous a montré la place importante des méningites à *Haemophilus influenzae* au sein des méningites purulentes de l'enfant d'une part, la gravité de cette affection d'autre part.

Ces considérations suscitent des questions sur l'existence d'une prémunition vis à vis d'*Haemophilus influenzae* b.

**Quelles sont les perspectives d'une prophylaxie vaccinale anti *Haemophilus influenzae* b dans notre pays ?**

**TROISIEME PARTIE**

**PERSPECTIVES D'UNE PROPHYLAXIE  
VACCINALE**

**AU BURKINA FASO**

**Existe-t-il un vaccin efficace dans la prévention des infections à *Haemophilus influenzae* b ?**

**De nombreuses études effectuées dans le monde nous permettent de répondre à cette question.**

# **VACCINS DE PREMIERE GENERATION**

C'est en 1931 que Pittman a montré qu'il existe plusieurs souches du bacille décrit par Pfeiffer 50 ans plus tôt.

Certaines souches possèdent des capsules et d'autres pas.

Les souches capsulées sont divisées en six serotypes : a , b , c, d , e , f. Le serotype b a une capsule composée de polyribosyl ribitol phosphate (PRP). Le PRP entraîne la formation d'anticorps par l'organisme. Le rôle protecteur de ces anticorps a été démontré (43). Cette découverte a permis la mise au point de vaccins à base de PRP (vaccins dits de première génération.)

Les titres minimums considérés comme protecteurs ont été déterminés. Ils sont estimés à 0,15µg/ml lorsque l'immunité est naturellement acquise et 1µg/ml quand elle est induite par une vaccination (45).

D'importantes séries de vaccination effectuées en Finlande (68) puis aux Etats Unis d'Amérique (USA) (8,40,65,77) vont montrer les limites de ce vaccin de première génération. En effet, du fait du caractère dit Thymo-indépendant des antigènes polysaccharidiques , le PRP ne se révéla immunogène que chez les enfants de plus de 2 ans. En outre, il n'existe aucun effet de rappel avec ce vaccin lors de futures administrations. Enfin, l'efficacité du vaccin a été variable aux USA selon les études.

## **LES DIFFERENTES ETUDES EFFECTUEES**

### **ETUDES FINLANDAISES**

La première vaccination par un vaccin PRP a été effectuée en Finlande (68). Cette étude en double aveugle a intéressé 48.977 enfants de 3 mois à 5 ans. Elle a conclu à une protection de la collectivité contre les infections à *Haemophilus influenzae* b (Hib) et, dans les cas de méningite la protection conférée a été individuelle et hautement significative à condition que le vaccin soit administré à 18 mois ou plus.

Une autre étude Finlandaise menée par Peltola et coll. cités par Harrison (40) sur 100.000 enfants âgés de 18 à 70 mois a démontré une efficacité vaccinale de 90%, intervalle de confiance (IC) à 90% de 55% à 98%.

Se basant sur les résultats des études Finlandaises , les américains délivrent une licence au vaccin PRP aux Etats Unis en avril 1985. Après l'utilisation de ce vaccin aux USA, de nombreuses études cas-témoins sur l'efficacité du vaccin PRP ont été entreprises. Les risques de survenue d'infections au cours de la première semaine faisant suite à l'administration du vaccin ont été également explorés.

## **ETUDES AMERICAINES**

### **Etude de Lee H Harrison et al. dans six états américains (40).**

Cette étude, menée d'octobre à décembre 1985 dans le comté de Los Angeles et les états du Missouri, New Jersey, Oklahoma, Tennessee et Washington sur une population de 34 millions d'habitants, a abouti aux conclusions suivantes : l'efficacité du vaccin polysaccharidique chez les enfants vaccinés entre 18 et 59 mois a été estimée à 45% (IC à 95% = -1% à 70%).

3% de 104 patients vaccinés contre 2% de 207 témoins ont développé lors de la première semaine une infection à Hib. Les auteurs ont conclu que l'immunisation avec le PRP n'induit pas une augmentation du risque de survenue d'affections systémiques à Hib au cours de la première semaine suivant la vaccination.

Aucune raison valable n'a pu être retenue pour expliquer les différences d'efficacité du vaccin lors de cette étude avec celles effectuées en Finlande. Tour à tour, des hypothèses sur l'imprécision des deux estimations, les différences entre les deux vaccins, les différences liées aux hôtes ont été avancées.

### **Etude du Kaiser Permanente Medical Care Program (KPMCP) dans le nord de la californie (8).**

Cette étude a été menée par Steven B. Black et al. sur une période de 2 ans (juin 1985 à mai 1987). L'évaluation de l'efficacité du vaccin a été réalisée sur une population de 120.000 enfants âgés de 23 à 72 mois et a utilisé deux approches : une approche prospective et une approche retrospective.

L'efficacité du vaccin a été estimée à 68% pour l'étude retrospective (IC à 95% de -13% à 91%). 4 cas d'infections systémiques à Hib ont été notés lors de la première semaine suivant l'administration du vaccin.

Les auteurs ont conclu à une efficacité du vaccin quoique moindre que celle observée en Finlande.

### **Etude réalisée au Connecticut, à Dalas et à Pittsburgh (77).**

Menée par Eugène D. Shapiro et al. elle a couvert une période de 2 ans (août 1985 à juillet 1987). 76 cas d'infections à Hib survenus chez des enfants de 24 à 72 mois ont été notés.

L'efficacité vaccinale a été estimée à 85% avec un IC à 95% de 74 à 96%. Il n'a pas été noté de différence statistiquement significative entre les cas survenus précocement après la vaccination (première semaine) et les témoins. 1 cas sur 76 soit 1,3% chez les vaccinés et 1 sur 152 soit 0,7% chez les témoins.

Ces résultats ont permis aux auteurs de conclure que le vaccin PRP est hautement efficace dans la protection des enfants de 4 à 72 mois.

### **Etude du Minnesota**

Dirigée par Michael T. Osterholm et al. (65), cette étude a repertorié 88 cas en 28 mois chez des enfants de 24 à 71 mois. L'efficacité du vaccin a été estimée à -55% (IC à 95% de -238 à 29%). 4 cas ont été notés pendant la première semaine suivant l'administration du vaccin dont 3 chez des enfants vaccinés et 1 chez des témoins.

Les auteurs ont conclu à l'inefficacité du vaccin dans la protection des enfants de plus de 2 ans.

### **Analyse des études américaines**

Edward A. Mortimer (58), Dan M. Granoff et Osterholm (34) ont analysé les 4 études américaines.

Mortimer fait remarquer que si la majeure partie de ces études cas-témoins concluent à une efficacité du vaccin PRP chez les enfants de plus de 2 ans, les intervalles de confiance à 95% sont larges et la limite inférieure recouvre la valeur 0 dans deux études ce qui correspond à l'absence d'effet. Il fait remarquer également que les différences de méthodologie notées ne suffisent pas pour expliquer les disparités frappantes des résultats avec ceux du Minnesota.

En ce qui concerne les facteurs liés à l'hôte, il note qu'il existe des différences entre le Minnesota et le reste des Etats Unis quant aux origines ethniques et nationales de la population, mais indique que ces facteurs ne paraissent pas être une explication suffisante. Une explication biologique a été avancée reposant sur les différences de souches de Hib prévalentes au Minnesota et dans le reste des USA et la Finlande. Cette hypothèse paraît peu probante d'autant plus qu'aux USA un rapport préliminaire effectué par Granoff D. M. cité par Mortimer (58) indique que la capsule polysaccharidique ne serait pas différente au Minnesota et ailleurs. Aucune explication satisfaisante ne semble donc pouvoir être retenue pour justifier ces disparités.

Analysant la survenue de cas lors de la première semaine faisant suite à l'administration du vaccin, Granoff et Osterholm constatent que le risque de survenue d'affection systémique à Hib pendant la première semaine est plus élevé chez les enfants vaccinés que celui attendu chez des enfants non immunisés. Il est 2,5 fois supérieur dans l'étude de Lee H. Harrison et al, 5,7 fois supérieur dans celle du Minnesota et 7,9 fois supérieur chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés chez ceux du KPMPC.

Dans ces deux dernières études, une différence significative a même été notée. Evoquant de nombreuses études réalisées à Boston, Saint-Louis, New-Orleans, Helsinki, ils notent qu'il existe une baisse transitoire du taux d'anticorps dans le serum lors de la première semaine suivant l'immunisation. Cette baisse serait attribuable à la formation de complexes immuns dûs à une réaction antigène-anticorps circulants lors de la première semaine suivant immédiatement l'administration du vaccin (23,34,73).

Il n'existe cependant pas de preuve formelle sur l'augmentation du risque des infections systémiques lors de la première semaine suivant l'immunisation, les données disponibles se basant sur un nombre limité de cas. L'attention doit être néanmoins attirée sur cette éventualité à l'heure de la vaccination surtout chez les sujets à risque élevé tels que les sujets contacts d'un cas d'infection systémique à Hib.

Julie B. et al. (57) ont examiné les **effets secondaires liés à l'immunisation par le PRP** pendant la première année d'utilisation du vaccin PRP. Des cas de convulsion, de vomissements, de fièvre, ont été rapportés. Le nombre de cas a été minime et les suites ont été simples. Ils ont conclu que le vaccin PRP anti Hib est à l'origine de peu d'effets secondaires qui ont généralement une évolution bénigne.

La recherche d'un vaccin plus efficace que le PRP va conduire à la mise au point d'un second vaccin dit de deuxième génération : **LE VACCIN CONJUGUE.**

# **VACCINS DE DEUXIEME GENERATION**

Le pouvoir très peu immunogène du polysaccharide surtout chez le nourrisson du fait de son caractère dit Thymo-indépendant est connu (73). Les fortes potentialités immunogéniques des antigènes protéiques chez le très jeune enfant sont par contre bien établies. Leur aptitude à entraîner un effet de rappel se traduisant par une augmentation des titres d'anticorps lors d'injections répétitives du fait de leur caractère T-dépendant a été démontrée (74).

Depuis Landsteiner (1936), Avery et Goebell (1933), on sait comment induire une augmentation de la réponse immunitaire vis à vis des antigènes polysaccharidiques en les fixant à des protéines (73).

La première application pratique de cette nouvelle génération de vaccins a vu jour avec les vaccins conjugués anti Hib.

Différents types de vaccins ont été mis au point par différents laboratoires. Le polysaccharide de la capsule a été couplé à divers types de protéines porteuses qui sont soit la toxoïde tétanique, soit la toxoïde diphtérique soit une variante de la toxine diphtérique, soit la membrane externe de *Neisseria meningitidis*.

De nombreux essais de protection ont été réalisés par ces différents vaccins.

### **Vaccin Connaught utilisant la toxoïde diphtérique = PRP-D**

C'est le premier vaccin conjugué et le premier qui a obtenu une licence aux USA (1987). Il a été un des premiers vaccins extensivement utilisé chez le nourrisson et l'enfant, d'abord en Alaska et plus récemment en Finlande.

### **Etude de l'Alaska (86).**

Elle a porté sur 2.101 nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 mois, soit par le vaccin soit par un placebo. Les titres en anticorps induits par ce vaccin ont été considérablement inférieurs aux prévisions. Les titres géométriques moyens ont été d'environ  $0,178\mu\text{g/ml}$ . Après la troisième dose du vaccin, l'efficacité vaccinale a été estimée à seulement 35% (IC à 95% de -57 à 73%).

Le résultat fondamental à retenir selon David Klein sponsor de cette étude est l'absence d'efficacité protectrice significative après 3 doses du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. Cette inefficacité a été attribuée au faible pouvoir immunogène du vaccin.

## **Etude Finlandaise (29)**

Une étude prospective randomisée ouverte et en double aveugle a été conduite en Finlande dans un groupe d'âge similaire à celui de l'Alaska et a utilisé le même vaccin Connaught. 114.000 enfants scindés en 2 groupes ont été vaccinés. Le premier groupe a reçu le vaccin PRP-D aux 3ème, 4ème, 6ème et entre le 14ème et 18ème mois tandis que le second groupe qui a servi de témoin a reçu le même vaccin mais seulement à 24 mois.

Après 3 doses du vaccin, 4 cas d'infection à Hib ont été notés dans le groupe vacciné contre 64 dans le groupe témoin dans la tranche d'âge de 7 à 24 mois. L'efficacité protectrice du vaccin a été de 94% (IC à 95% : 83% à 98%). Les taux d'anticorps induits par le vaccin ont été peu élevés.

Après 3 doses du vaccin, les taux d'anticorps ont été généralement inférieurs à 0,5 µg/ml et supérieurs à 1 µg/ml dans seulement un tiers des cas. L'administration d'une 4ème dose a entraîné une efficacité de 100% avec un titre géométrique moyen de 45,22µg/ml.

Analysant les discordances entre ces 2 études, Klein estime que plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'efficacité d'un même vaccin en Finlande malgré la faiblesse relative des taux d'anticorps et son inefficacité en Alaska.

L'incidence de la maladie est plus élevée en Alaska qu'en Finlande et son pic de fréquence est différent dans ces deux régions. Il survient entre l'âge de 6 mois et 1 an en Alaska, mais, est plus tardif en Finlande (1 à 2ans). En outre la première dose a été administrée à l'âge de 3 mois en Finlande et à celui de 2 mois en Alaska. Le prélèvement sanguin pour le dosage des anticorps a eu lieu 1 mois après la 3ème dose en Finlande et à celui de 2 mois en Alaska. Enfin, les lots de vaccin utilisés dans les deux pays peuvent avoir eu des puissances différentes.

## **Vaccin Praxis Biologics utilisant une variante de la toxine diphtérique (54)**

Il combine un oligosaccharide à une protéine diphtérique unique dérivée d'une forme variante non toxique de la toxine diphtérique. 900.000 doses du vaccin ont été testées sur 40.000 enfants dans 13 centres des Etats Unis, du Canada, de Grande Bretagne et de Finlande. Après l'administration de 3 doses du vaccin au cours des 6 premiers mois de vie, plus de 95% de 450 nourrissons ont présenté des taux d'anticorps supérieurs à 1µg/ml.

### **Vaccin Merck Sharp et Dohme utilisant la membrane protidique externe de *Neisseria meningitidis***

Un essai de vaccination a été réalisé aux USA, à Saint-Louis, Batavia et Huntington (28). 63 enfants âgés de 2 à 17 mois ont été vaccinés. Les enfants de moins de 7 mois ont reçu 2 injections à 1 mois d'intervalle et les enfants plus âgés 1 ou 2 injections.

La moyenne geometrique des taux d'anticorps avant immunisation et 1 mois après la vaccination ont été les suivants :

Après la première dose du vaccin :

0,35 $\mu$ g/ml et 0,98 $\mu$ g/ml chez les enfants de 2 à 3 mois

0,12 $\mu$ g/ml et 1,85 $\mu$ g/ml chez ceux de 4 à 6 mois

0,15 $\mu$ g/ml et 4,1 $\mu$ g/ml de 8 à 17 mois

Après une seconde injection, respectivement 80% et 76% des enfants de 2 à 3 mois et 4 à 6 mois ont eu des titres en anticorps superieurs à 1,0 $\mu$ g/ml. 6 à 10 mois après la vaccination, les concentrations en anticorps ont baissé dans le serum mais sont restées plus élevées que chez les sujets non vaccinés. Ce vaccin a été jugé hautement immunogène chez les enfants jusqu'à une limite d'âge de 2 mois.

### **Vaccin de l'institut Pasteur : PRP-T**

#### **EN FRANCE**

**Ph. Reinert** et coll. ont mené une etude sur 130 enfants âgés de 3 mois (72). Ces enfants ont été vaccinés aux 3ème, 4ème et 5ème mois par le vaccin PRP-T au même moment que le vaccin DTCOQ-POLIO dans 7 cas. L'analyse sérologique a montré une élévation significative des anticorps anti PRP (RIA, mcg/ml) dès la première dose avec effet de rappel des deuxième et troisième doses :

pre = 0,0025 post 1 = 0,37 post 2 = 2,98 post 3 = 5,03

Tous les enfants sauf 3 ont dépassé le titre estimé protecteur de 0,15 mcg/ml après 3 doses et 90% d'entre eux ont atteint au moins 1 mcg/ml. La reponse primaire a intéressé les 3 classes d'immunoglobuline alors que les reponses secondaires ont porté principalement sur les immunoglobulines G attestant de l'acquisition par le PRP de propriétés T-dépendantes. La fréquence des reactions générales n'est pas differente de celles observées avec le vaccin DTCOQ-POLIO administré seul. Un érythème au point d'injection a été noté dans 15% des cas.

Au vu de ces resultats, les auteurs ont conclu que le vaccin PRP-T parait adapté à la prevention des infections systémiques à Hib dans la population etudiée.

**F. Vincent-Ballereau** et coll (84) se sont intéressés à la cinétique des anticorps IgG et IgM après immunisation par le vaccin anti PRP et surtout lors de la première semaine post vaccinale.

Sur 10 enfants âgés de 17 à 50 mois, des prélèvements ont été effectués le jour de la vaccination ainsi qu'aux 2ème, 4ème, 7ème, 10ème, 14ème, 21ème et 28ème jour de la vaccination. 3 des 10 enfants avaient un titre d'anticorps protecteur tandis que 7 enfants n'avaient pas encore acquis une immunité naturelle vis à vis d'Hib. Dans la période vaccinale immédiate, aucune diminution des titres d'anticorps n'a été observée. L'augmentation des IgG est régulière et progressive atteignant des titres significatifs au 7ème jour, qui persistent jusqu'au 28ème jour pour 7 enfants.

## **EN SUEDE**

**Bo A. Claesson** et coll. (18) ont trouvé une efficacité de 95% chez 84 enfants vaccinés par le PRP-T après 2 administrations aux 3ème et 5ème mois. Le vaccin a été administré concomitamment avec un vaccin Diphtérie-tétanos en 2 endroits différents.

Très peu de réactions secondaires ont été notées (érythème au point d'injection après la seconde injection (6 enfants sur 84) et une fièvre supérieure à 38° chez 4 enfants sur 84.

Ils se sont intéressés également à l'action du vaccin chez les enfants ayant des titres d'anticorps transmis par la mère supérieurs ou égaux à 0,15µg/ml. L'analyse des résultats a montré qu'il existe une inhibition de la réponse immunitaire chez les enfants ayant des titres d'anticorps élevés par rapport à ceux qui ont des titres bas.

**Dans l'optique de comparer leurs effets respectifs, Käyhty et coll (44) ont mené une étude en Finlande sur les 4 vaccins :**

PRP-D : PRP conjugué à la toxoïde diphtérique

Hboc : oligosaccharide conjugué à un variant de la toxine diphtérique

PRP-T : PRP conjugué à la toxoïde tetanique

C7P : PRP couplé à la protéine externe de la membrane de *Neisseria meningitidis*.

Pour éviter les discordances qui pourraient être attribuables à des méthodologies différentes, l'administration de ces vaccins s'est faite simultanément sur une même population et pendant une même période. L'efficacité vaccinale et les effets secondaires ont été recherchés.

64 **adultes** ont reçu : le PRP-D (27 personnes), le Hboc (29 personnes), et le C7P (18 personnes) Tous ces vaccins se sont révélés immunogènes avec des titres géométriques allant de 63,3 à 85,5 µg/ml. Aucune réaction secondaire n'a été notée.

140 **enfants âgés de 23 à 25 mois** furent vaccinés par : le PRP-D (54 enfants), le Hboc (56 enfants), le C7P (30 enfants).

Le Hboc a été le plus immunogène avec une concentration moyenne géométrique de 30,6 µg/ml tandis que le PRP-D et le C7P avaient des concentrations moyennes géométriques respectives de 9,72 µg/ml et 11,2 µg/ml.

Une rougeur au point d'injection a été notée chez 3 enfants et une induration chez 14 enfants. Ces réactions ont été attribuées au pneumovax que ces enfants ont reçu simultanément.

175 **enfants âgés de 4 à 6 mois** ont reçu les vaccins : PRP-D (72 enfants) Hboc (46 enfants) C7P (32 enfants) et PRP-T (25 enfants).

Les titres d'anticorps avant l'immunisation étaient similaires dans chaque groupe variant de 0,07 à 0,09 µg/ml.

2 mois après l'administration de la première dose du vaccin, les concentrations géométriques moyennes étaient très légèrement supérieures aux titres d'avant immunisation chez les enfants vaccinés par le PRP-D (0,10 µg/ml), le Hboc (0,09 µg/ml) et le C7P (0,10 µg/ml) tandis qu'une augmentation significative (0,82 µg/ml) chez ceux ayant reçu le PRP-T a été noté.

A 7 mois c'est à dire 1 mois après la seconde dose, les concentrations géométriques moyennes ont été respectivement de 4,92 µg/ml, 3,10 µg/ml, et 6,10 µg/ml pour le Hboc, le C7P, le PRP-T tandis que le PRP-D avait un titre bas (0,63 µg/ml : différence statistiquement significative avec les 3 premiers.).

Les effets secondaires notés dans cette tranche d'âge où les enfants ont reçu également le DTCOQ-POLIO ont été l'irritabilité 41 à 60% des cas lors de la première injection et 16 à 32% après la seconde, la fièvre et très peu d'induration locale.

**En conclusion**, tous ces vaccins sont immunogènes chez l'adulte et les enfants de plus de 2 ans mais ils présentent des différences significatives chez les très jeunes enfants (4 mois), le PRP-T entraînant les concentrations géométriques les plus élevées.

Il existe donc des vaccins qui sont en mesure d'induire une immunité chez des enfants dépourvus d'anticorps protecteurs.

**Mais, quel est le statut immunologique des enfants dans notre pays vis-à-vis d'Hib ?**

## NOTRE ETUDE SUR L'IMMUNITE NATURELLE

En 1933 Fothergill et Wright publient une étude sur les relations entre l'incidence des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* et l'activité bactéricide des sérums de nouveau-nés (31). Ils montrent que les sérums des nouveau-nés ont une activité bactéricide sur *Haemophilus*. Cette activité disparaît lors des 3 premiers mois de la vie pour réapparaître progressivement après la 3ème année et atteindre graduellement les niveaux de l'adulte.

Ils constatent que les cas de méningite à *Haemophilus influenzae* sont rares chez le nouveau-né et que les pics de fréquence sont observés pendant la période où l'activité bactéricide du sérum est nulle c'est à dire entre 3 mois et 3 ans. Ils établissent alors la relation inverse entre l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* et le niveau de l'activité bactéricide du sérum, et émettent l'hypothèse d'une acquisition passive d'anticorps maternels bactéricides chez le nouveau-né et leur acquisition naturelle chez les enfants après 3 ans.

Nous avons voulu à travers cette étude explorer l'immunité d'une population pédiatrique du BURKINA-FASO vis à vis d'Hib.

## PATIENTS ET METHODES

L'étude a été réalisée entre le 1er mai 1989 et le 31 décembre 1990; c'est à dire pendant la période de l'étude prospective sur l'épidémiologie vis à vis d'*Haemophilus influenzae*.

Deux populations ont été étudiées :

- Un échantillon de femmes recrutées séquentiellement à l'accouchement, au total 39 femmes.

Un prélèvement sanguin de la mère et du cordon du nouveau-né a été effectué afin de déterminer le taux de transmission placentaire des anticorps maternels.

- Un autre échantillon a intéressé les enfants de 0 à 14 ans afin de déterminer la cinétique des anticorps anti *Haemophilus*, d'une part le délai de disparition des anticorps maternels, d'autre part l'apparition des anticorps naturels.

Les prélèvements ont été effectués dans le service de pédiatrie du CHNSS de Bobo-Dioulasso et le dispensaire du secteur 8 (ex Sikasso-Cira\*).

10 tranches d'âge ont été formées:

0-2mois, 2-4 mois, 4-6 mois, 6-8 mois, 8-10 mois, 10-12 mois, 12-18 mois, 18-24 mois, 24-48 mois, 4 ans à 14 ans.

Les 9 premières tranches d'âge ont comporté chacune 30 enfants et la 10ème 20 enfants, soit au total 290 enfants.

Ont été inclus :

- Les enfants malades et hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHNSS pour diverses pathologies.

Les enfants bien portants se présentant aux séances de vaccination du dispensaire du secteur 8.

Ont été exclus, les enfants hospitalisés pour malnutrition protéino-calorique, les enfants atteints de pathologie pouvant comporter des troubles de l'immunité.

Après consentement oral des parents, 5cc de sang ont été prélevés sur chaque enfant retenu. Ce sang a été ensuite centrifugé et le serum recueilli sur alicots et congelé ; puis il a été acheminé au laboratoire du Professeur F. Vincent-Ballereau où il a été analysé.

---

\* Situé juste à la sortie de l'Hôpital National SANOU Sourô de Bobo-Dioulasso.

La méthode utilisée est une méthode immuno-enzymatique (ELISA) décrite par A. Sutton et coll modifiée (81). L'antigène est le PRP capsulaire de Hib sur lequel l'acide adipique dihydrazide (AH) a été fixé (Institut Merieux, lot AH2 90 bis lyophilisé) pour permettre le couplage de la biotine. En effet, le défaut de fixation du PRP de Hib sur la phase solide (4) a été contourné en utilisant l'affinité de la streptavidine (Calbiochem-Behring) fixée dans les puits (incubation sous un volume de 100 µl, d'une solution à 4 µg/ml une nuit à température ambiante et à l'abri de la lumière) pour la biotine (Calbiochem-Behring) attachée à l'antigène.

Les plaques de microtitration (Greiner 96K lot 765 200) sont incubés 2 heures à température ambiante, à l'abri de la lumière avec 100 µl par puits de PRP-biotinylée à 1 µg/ml de PRP dans du P.B.S. Ces plaques se conservent à 4°C pendant plusieurs mois.

Un sérum témoin positif (Institut Mérieux , Pool DS 10.10.83) contenant 220 µg d'anticorps antipolyoside capsulaire de Hib par millilitre et un serum témoin négatif (Institut Mérieux Mx 43) contenant moins de 1 µg d'anticorps anti PRP Hib par millilitre sont inclus plusieurs fois dans chaque plaque de microtitration. Les serums à étudier, dilués au 1/100ème, sont ajoutés dans chaque puits sous un volume de 100 µl, à température ambiante et à l'abri de la lumière et incubés pendant 18 heures.

Les anticorps ainsi fixés sont révélés, pour les IgG par un serum de chèvre anti-IgG humaines conjuguées à la phosphatase alcaline (sigma) dilué au 1/1000ème incubé 2 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière sous un volume de 100 µl. Les sous classes d'IgG1 et d'IgG2 sont révélées par des anticorps monoclonaux murins anti IgG1 humaines dilués au 1/1000ème (Unipath clone NL 16) et anti IgG2 humaines (Unipath, clone GOM2, dilué au 1/400ème et clone HP 6014, dilué au 1/4000ème, dans les proportions respectives 3/4-1/4) incubés 2 heures sous un volume de 100 µl à température ambiante et à l'abri de la lumière.)

Toutes les dilutions sont réalisées à l'aide d'un tampon PBS additionné de 10% de protéines de lait, de 30% de PEG 6000 et de 1% de triton X100, fraîchement préparé.

La réaction est révélée par le substrat de la phosphatase alcaline, le paranitrophénylphosphate disodique (un comprimé de 5mg pour 5ml de tampon tris-Hcl 9,2 sigma) après un temps de réaction de 30 min à température ambiante et à l'abri de la lumière. La lecture des densités optiques (DO) est réalisée à 405 nm.

- Les resultats sont exprimés en unités arbitraires calculées selon la formule:

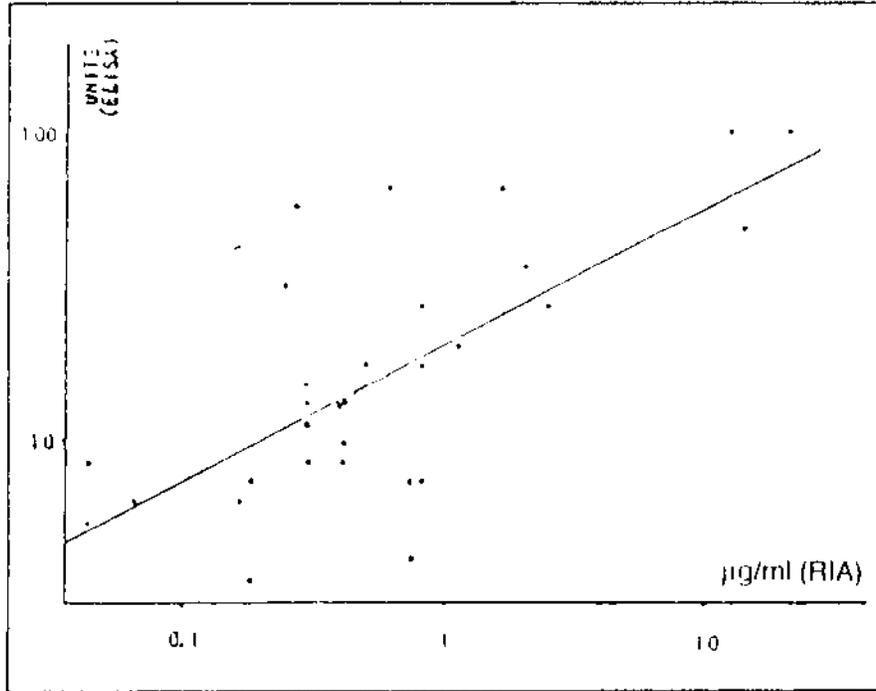
$$U = \frac{(DO_x - DO_{b,x}) - (DO_n - DO_{b,n})}{(DO_p - DO_{b,p}) - (DO_n - DO_{b,n})} \times 100$$

DO<sub>b</sub> est la DO correspondant aux "blancs" réalisés à côté de chaque puits de titration, X le serum à tester, N le serum temoin négatif et P le serum temoin positif (arbitrairement fixé à une concentration de 100) (32).

- la methode ELISA a été corrélée avec une methode radio-immunologique (RIA) technique de FARR utilisant un dérivé marqué à l'iode 125 de PRP couplé à la tyramine en précipitation dans du sulfate d'ammonium avec les serums dilués pour 30 serums d'adultes. Pour cette correlation, les anticorps ont été révélés en ELISA avec un serum anti-GAM conjugué à la phosphatase alcaline (Biosys).

Les titres en ELISA étaient significativement corrélés avec les valeurs obtenues en RIA selon le test de Student (R=0,70 , P<10(-5) , fig 10).

Le test statistique utilisé est le t-test des serums à tester.



**Figure 10 :** Comparaison des anticorps anti-PRP Hib (IgGAM) déterminés en ELISA et en RIA. Technique de FARR ( $\mu\text{g/ml}$ ). Echelle logarithmique.

## RESULTATS

Toutes les mères et tous leurs nouveau-nés (sang du cordon) ont un taux sérique d'IgG anti PRP-Hib qui peut être considéré comme protecteur si on se réfère à la concentration de 0,15 µg/ml (déterminé en RIA), généralement reconnu comme le taux protecteur minimum pour l'immunité naturelle, correspondant à 9 unités arbitraires (ELISA).

Les résultats sérologiques des autres tranches d'âge figurent dans le tableau VII.

La distribution par tranche d'âge des sérums ayant des titres en anticorps protecteurs figure dans le tableau VIII.

**Tableau VII** : Résultats de la sérologie de l'immunité naturelle vis à vis d'Hib.  
(Seuls les cas où le titre en anticorps est protecteur ont été reportés).

Age	Titres en anticorps (unités arbitraires)
4 j	16,98
8 j	9,03
5 j	18,75
12 j	10,21
4 j	18,16
4 j	14,72
27 j	27,46
4 j	9,24
2 mois 6 j	11,54
4 mois 16 j	12,20
7 mois 6 j	12,06
7 mois 20 j	9,05
6 mois 3 j	13,94
8 mois 15 j	9,47
9 mois	14,40
8 mois	12
9 mois 14 j	13,87
10 mois 4 j	30,67
37 mois	15,48
43 mois	17,17
5 ans	19,3
5 ans	12,34
6 ans	10,39
6 ans	14,41
7 ans	15,56
8 ans	13,28
8 ans	43,97
9 ans	13,64
10 ans	16,97
11 ans	9,91
11 ans	14,61
11 ans	10,65
12 ans	15,41
13 ans	15,51
14 ans	15,23

**Tableau VIII** : Distribution par tranche d'âge des sérums ayant des titres en anticorps protecteurs vis à vis d'Hib.

Tranche d'âge	Nombre de sérums testés	Nombre de sérums ayant des titres en anticorps protecteurs	Pourcentage	Nombre de sérums dont le titre en anticorps n'est pas protecteur	Pourcentage
0 j	39	39	100	0	0
0 à 2 mois	27	8	29,6	19	70,4
2 à 4 mois	26	1	3,8	25	96,2
4 à 6 mois	29	1	3,4	28	96,6
6 à 8 mois	30	3	10	27	90
8 à 10 mois	25	4	16	21	84
10 à 12 mois	25	1	4	24	96
12 à 18 mois	12	0	0	12	100
18 à 24 mois	17	0	0	17	100
24 à 48 mois	16	2	12,5	14	87,5
4ans à 14 ans	20	15	75	5	25

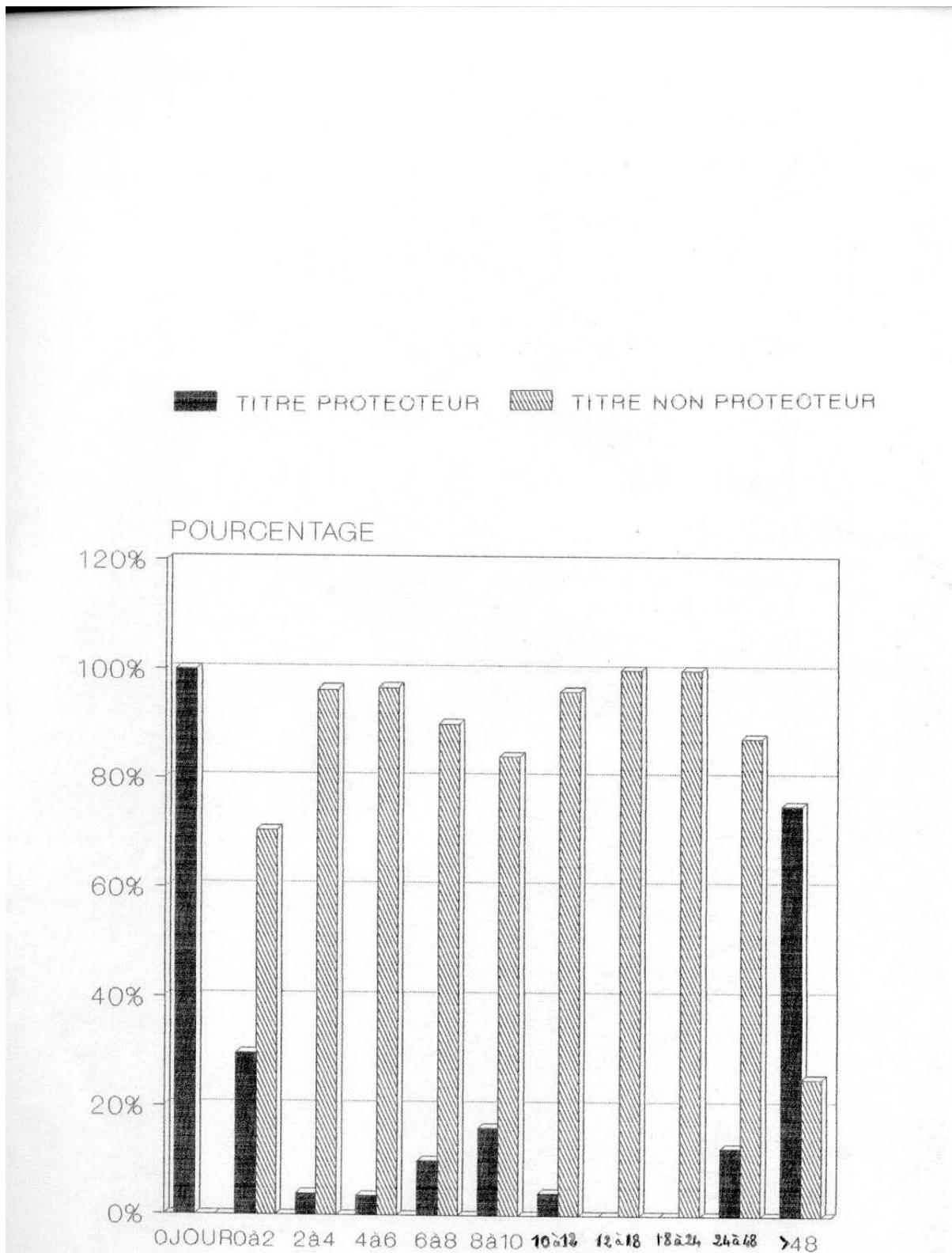
La tranche d'âge de 0 à 2 mois a un taux en anticorps protecteurs de 29,6% des cas. Tous les enfants ayant des titres en anticorps protecteurs dans cette tranche d'âge ont moins de 1 mois (Range 4 jours à 27 jours) avec une moyenne d'âge de 8,5 jours. Dans les tranches d'âge qui suivent (2 à 12 mois) quelques cas épars de titres en anticorps protecteurs sont notés.

Entre 12 et 24 mois aucun cas de sérum protecteur n'est observé.

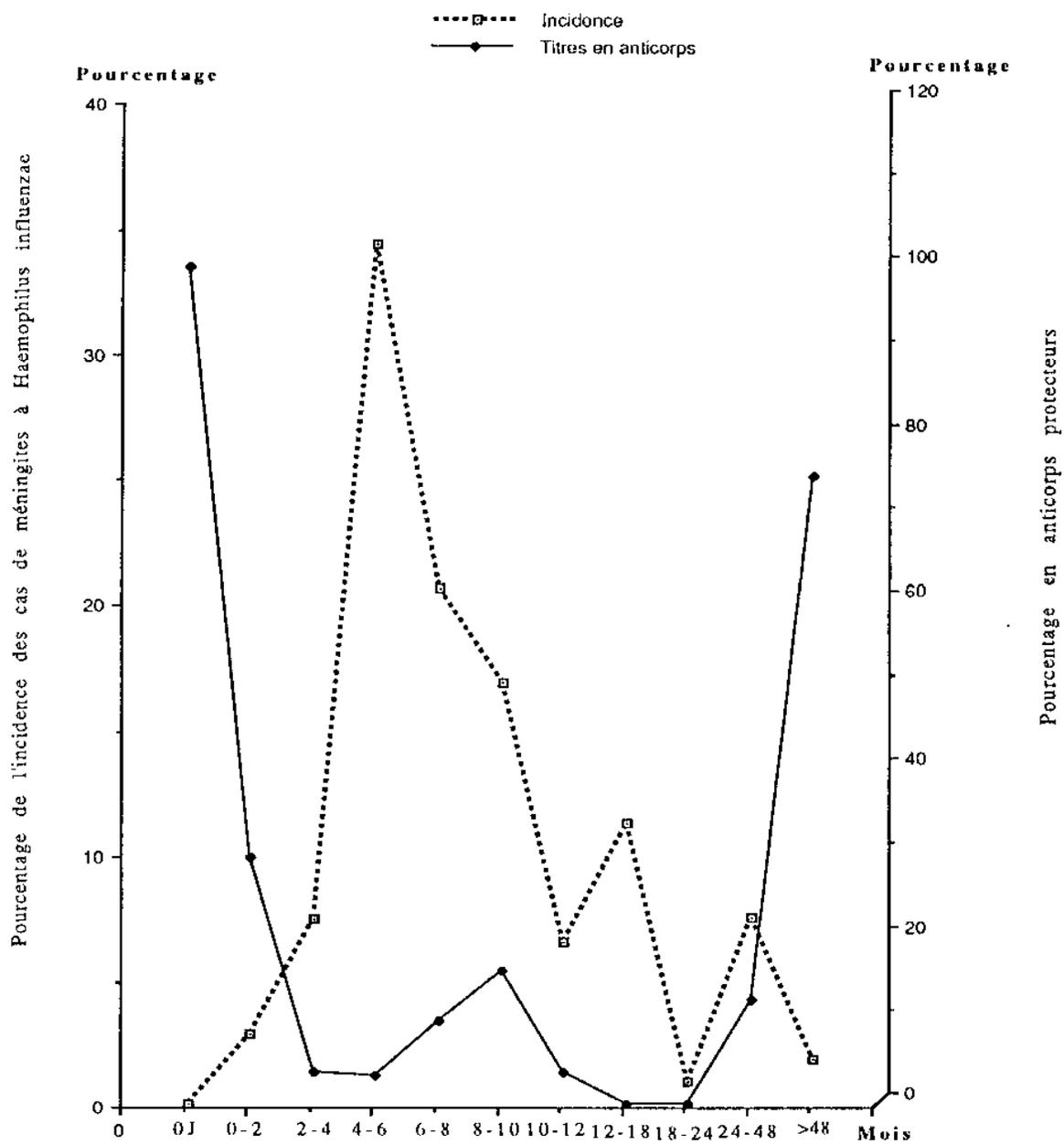
La réapparition des titres en anticorps protecteurs se fait entre 24 et 48 mois et se poursuit entre 5 ans et 14 ans où les taux de protections sont élevés (Fig.11).

Cette dernière tranche d'âge comporte en effet 75% de titres en anticorps protecteurs. Parmi les 5 cas qui n'ont pas de titre protecteur dans cette tranche d'âge, 1 cas est limite avec 8,37 unités arbitraires (UA) et 2 cas ont plus de 7 UA.

Nous avons comparé l'incidence des cas de méningites à *Haemophilus influenzae* par tranche d'âge à la cinétique des anticorps anti-Hib (Fig.12).



**Figure 11** : Résultats de la sérologie de l'immunité naturelle vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae*.



**Figure 12 :** Incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* et cinétique des anticorps anti *Haemophilus influenzae* b d'une population pédiatrique de Bobo – Dioulasso.

## DISCUSSION

Les jeunes mères à Bobo-Dioulasso sont immunisées contre Hib. Cette immunité est transmise passivement aux nouveau-nés. Les titres en anticorps transmis sont protecteurs (100% des nouveau-nés ont des titres en anticorps (sang du cordon) supérieurs au seuil estimé protecteur de 0,15µg/ml). Cependant, la protection conférée semble éphémère puisque seulement 29,6% d'enfants de moins d'un mois ont des titres en anticorps protecteurs.

La présence dans les autres tranches d'âge de cas d'enfants ayant des titres en anticorps protecteurs (2 à 12 mois et surtout 6 à 10 mois où les taux sont les plus élevés) peut s'expliquer par un phénomène d'immunisation active vis à vis d'*Haemophilus influenzae*. En effet, cette période correspond au pic de fréquence des méningites à *Haemophilus influenzae*, et certains de nos enfants ont pu contracter une infection à Hib à l'origine de leur immunisation.

L'analyse de la figure 13 nous montre que l'incidence des méningites à *Haemophilus* est nulle au moment où la protection contre *Haemophilus influenzae* b est la plus forte (nouveau-né). Cette hypothèse est confirmée par certains auteurs qui signalent la rareté des infections à Hib chez le nouveau-né. (1)

La baisse du taux d'anticorps protecteurs est constatée entre 0 et 2 mois. Ce résultat diffère des données recueillies dans les pays industrialisés où une disparition plus tardive des anticorps maternels (3 mois (6,30,31) voire 6 mois (48) ), est signalée. Cette baisse se traduit par l'apparition d'un pic de méningite à *H. influenzae* observé pendant la période où les taux en anticorps protecteurs sont des plus bas (2 à 6 mois).

La diminution de l'incidence des cas de méningite à *H. influenzae* correspond à une période d'ascension des taux en anticorps protecteurs entre 6 et 8 mois. Une nouvelle baisse des taux en anticorps protecteurs se traduit par un léger pic entre 12 et 18 mois. Entre 18 et 24 mois, aucun titre en anticorps protecteur n'est noté, cependant que l'incidence des cas de méningite reste à un niveau très bas. L'ascension du taux des anticorps qui suit entre 24 et 48 mois peut donc être considérée comme le fait d'une acquisition naturelle des anticorps anti *Haemophilus*; les taux de protection dans cette tranche d'âge ne sont cependant pas suffisants pour empêcher la survenue de cas de méningites à *H. influenzae* que traduit l'ascension de la courbe d'incidence.

Ce n'est qu'après 4 ans que ce taux devient suffisant ce que témoignent la nette ascension de la courbe des titres en anticorps protecteurs et la nette régression du taux d'incidence des méningites à *H. influenzae*.

Le résultat fondamental à retenir de cette étude est le faible taux de protection des enfants entre 0 et 4 ans à Bobo-Dioulasso. La survenue du pic de fréquence des méningites à *H. influenzae* entre 3 et 10 mois s'explique par la quasi inexistence d'anticorps protecteurs pendant cette période. Les nouveau-nés, mieux protégés enregistrent peu de cas de méningites à *H. influenzae*. Cette étude démontre donc la nécessité d'une immunisation des enfants de 0 à 4 ans contre Hib dans notre pays.

## **INTERET D'UNE PROPHYLAXIE VACCINALE CONTRE HAEMOPHILUS INFLUENZAE B (Hib) DANS NOTRE PAYS**

Nous avons montré à travers notre étude sur l'épidémiologie :

- l'importance de l'incidence des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* en milieu pédiatrique qui occupe la seconde place des germes isolés dans les LCR des enfants
- le taux de décès élevé 21,7% des cas.
- le taux de séquelles important 18% environ (sous évaluation probable)

Nous avons signalé dans la partie rappels de ce travail,

- qu'au delà de la méningite, *Haemophilus influenzae* b est responsable de multiples infections variées chez l'enfant (au moins 10 fois plus fréquentes que les méningites), aussi graves que sont l'épiglottite, les septicémies, les cellulites, ou de gravité moindre comme les otites, les arthrites, les pneumonies...
- L'existence de terrains particulièrement susceptibles aux infections Hib: drépanocytose, SIDA.
- L'émergence de la résistance de Hib aux antibiotiques (dans les pays où des études de sensibilité ont été réalisées), obligeant à l'utilisation de céphalosporines de troisième génération dans le traitement de première intention des méningites à Hib dont le coût prohibitif les rend hors de portée pour les pays en voie de développement.
- La contagiosité élevée des infections systémiques à Hib (risques 600 fois supérieurs chez les sujets contacts selon une étude Américaine (38)), rendant l'institution d'une chimioprophylaxie nécessaire.

La prise en charge du traitement d'une méningite constitue le plus souvent une véritable gageure pour les revenus modestes de la plupart des foyers burkinabè à fortiori celle de séquelles qui le plus souvent sont définitives.

Immuniser nos enfants contre Hib:

- c'est éviter la survenue de 39,6% de méningites de l'enfant
- c'est contribuer à la baisse de la mortalité infantile
- c'est réduire le nombre de séquelles dues aux méningites
- c'est prévenir la survenue d'un nombre important d'infections systémiques graves du jeune enfant.
- Vacciner c'est aussi permettre une économie substantielle certaine pour les revenus modestes de nos foyers d'une part, pour la collectivité d'autre part.

A titre indicatif, une étude réalisée aux Etats Unis par Hay et Daum cités par Granoff et Osterholm (34) indique que si l'efficacité du vaccin est seulement de 40%, elle permet une nette économie en dollars.

Ici donc plus qu'ailleurs, l'adage très répandu "mieux vaut prévenir que guérir" trouve toute sa signification.

### **Mais à quel âge vacciner et avec quel vaccin ?**

Pour être efficace dans la prévention de la méningite, la vaccination devrait permettre la protection du maximum d'enfants exposés. L'immunisation devrait donc être précocement entreprise dans notre pays pour permettre la protection des enfants dès 3 mois, période de début du pic de fréquence.

L'âge de 2 mois nous paraît donc indiqué pour l'administration de la première dose du vaccin dans notre pays.

La protection des enfants en période néonatale pourrait être assurée par la vaccination des mères. A ce propos, Borderon et Hessel (11) citent une étude effectuée sur l'immunisation de femmes en grossesse par le vaccin PRP. Ils rapportent que la vaccination de femmes enceintes aux 34ème et 36ème semaines de la grossesse a permis la protection par transmission d'anticorps passifs jusqu'au delà de 6 à 8 mois.

Le vaccin à retenir devrait être immunogène très tôt dans la vie, à mesure d'induire une protection jusqu'à l'âge de 4 ans (période où l'immunité naturelle devient suffisante), donc à même d'entraîner un effet de rappel lors d'administrations répétées.

En outre, il devrait être pourvu de peu d'effets secondaires.

Les nouveaux vaccins conjugués dont le PRP-T (PRP conjugué à la toxoïde tétanique), le plus immunogène chez les nourrissons semblent répondre à toutes ces exigences (18,72).

De nombreuses études ont montré que l'utilisation combinée de ce vaccin avec ceux du Programme Elargi de Vaccination (PEV) est sans inconvénient (18,71) Il pourrait donc être utilement associé au PEV déjà fonctionnel dans notre pays.

**QUATRIEME PARTIE :**  
**CONCLUSIONS**  
**ET RECOMMANDATIONS**

## A- CONCLUSIONS

Les méningites à *Haemophilus influenzae* b (Hib) sont l'apanage du jeune enfant, plus exposé car dépourvu d'anticorps protecteur. La mise au point de nouveaux vaccins conjugués combinant le polysaccharide capsulaire d'Hib à une protéine a fait naître l'espoir d'une prophylaxie vaccinale contre les infections à Hib.

Dans ce présent travail, nous avons en un premier temps évalué l'importance de la méningite à Hib dans un milieu pédiatrique de notre pays (Bobo-Dioulasso, Burkina Faso), à travers une étude épidémiologique retrospective portant sur 3 ans (1986, 1987, 1988) ainsi que les 4 premiers mois de l'année 1989, prospective s'étendant sur 20 mois (1er mai 1989 au 31 décembre 1990) soit au total 5 ans (1986 à 1990).

Nous avons ensuite étudié la cinétique des anticorps anti-Hib par la recherche d'anticorps grâce à une méthode immunoenzymatique (ELISA) sur une population de 39 mères et leurs nouveau-nés recrutés séquentiellement lors de l'accouchement et, sur une population pédiatrique de Bobo-Dioulasso (290 enfants répartis en 10 tranches d'âge).

Nous avons abouti aux résultats suivants :

### **Au point de vue de l'épidémiologie des méningites à Hib.**

La méningite à Hib, deuxième cause des méningites purulentes en milieu pédiatrique de Bobo-Dioulasso sévit sous un mode endémique.

L'incidence annuelle est de 61,5 cas pour 100.000 enfants de moins de 5 ans et de 239,2 cas pour 100.000 enfants de moins de 1 an.

98,1% des cas sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans et l'âge moyen a été de 9 mois dans cette tranche d'âge.

Le pic de fréquence a été observé entre 3 et 10 mois (75% des cas de moins de 5 ans) cependant que seulement 1,9% de cas ont été notés en période néonatale.

La létalité est de 21,7% et 14,1% de l'ensemble de nos patients ont présenté des séquelles à leur sortie de l'hôpital.

### **Au point de vue de l'immunité naturelle.**

Les mères à Bobo-Dioulasso sont immunisées contre Hib et transmettent passivement les anticorps à leurs nouveau-nés (100% des femmes et 100% de leurs nouveau-nés lors de notre étude ont des titres en anticorps protecteurs). Cette protection semble éphémère puisque seulement 29,6% des enfants de moins d'1 mois ont des titres en anticorps protecteurs.

Jusqu'à 4 ans, les enfants sont quasiment dépourvus d'anticorps protecteurs.

Entre 2 et 10 mois les titres en anticorps sont des plus bas, période de l'apparition du pic de fréquence des méningites à Hib.

L'immunité naturelle apparaît à partir de 4 ans période à partir de laquelle les cas de méningites sont rares.

Il apparaît ainsi une corrélation entre l'incidence élevée des méningites à *H. influenzae* et l'absence de titres en anticorps protecteurs chez les enfants de 0 à 4 ans à Bobo-Dioulasso, d'où la nécessité d'une immunisation.

## B- RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude et au vu des résultats obtenus nous recommandons :

1- La mise au point d'un essai de protection vaccinale par le vaccin PRP-T contre les méningites à *Haemophilus influenzae* b dans notre pays et plus particulièrement à Bobo-Dioulasso où des données sur l'épidémiologie et l'immunité naturelle existent déjà.

2- Une étude sur l'innocuité du vaccin PRP-T au Burkina Faso.

3- L'évaluation du coût et de la stabilité de ce vaccin dans notre pays.

4- Une étude sur les mécanismes de dégradation et d'acquisition des anticorps anti-Hib lors de prélèvements séquentiels sur une cohorte d'enfants de 0 à 5 ans.

5- Des études épidémiologiques sur Hib dans d'autres structures hospitalières du pays comportant :

- la recherche de facteurs favorisants (hémoglobinopathie, SIDA).
- une étude de la chimiosensibilité de Hib vis à vis des antibiotiques.

6- La dotation régulière de nos laboratoires en matériel et moyens suffisants.

## **Les enjeux de la vaccination anti-Hib dans notre pays sont immenses.**

Elle permet en avançant l'âge de la réponse immune naturelle d'espérer la disparition d'un groupe d'infections graves de l'enfant qui s'exprimaient du fait de l'immaturité des systèmes de défense.

A court terme, c'est l'espoir d'une réduction de la mortalité infantile chez les enfants de 0 à 4 ans (objectif majeur du séminaire mondial des enfants tenu en septembre 1990 aux Nations Unies à New York).

C'est également un gain substantiel de devise pour la communauté entière.

A long terme, c'est la diminution du nombre de séquelles graves et définitives généralement associées aux méningites purulentes.

Si l'on peut évaluer à court terme le gain immédiat pour la collectivité de la vaccination anti-Haemophilus, à long terme le bénéfice pour la communauté chaque fois qu'on évite à un enfant une encéphalite, une hydrocéphalie, une épilepsie... chaque fois que l'on permet à un enfant de devenir un adulte "normal" est, à notre sens, inestimable.

# **REFERENCES**

- 1- Anonyme. Infections à *Haemophilus influenzae* : clinique et traitement. *JIM* 1967;107 :65-7.
- 2- Autret E, Diop Mar I, Denis F, Chiron JP, Cadoz M, Sow A. Méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* b. Analyse de 248 observations dakaroises *Med Afr Noire* 1979 ;26(11) :861-9.
- 3- Baker CN, Thornsberry C, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam (LY 127 935), aziocillin, meziocillin, and other beta-lactam antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenza* including beta-lactamase producing strains. *Antimicrob Agents chemother* 1980;17:757-61.
- 4- Barra A, Schulz D, Aucouturier P, Preud'homme JL. Measurement of anti *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies by Elisa *J Immunol Methods* 1988;115:111-7.
- 5- Berche P. Problèmes poses par l'étude du liquide céphalo-rachidien lors des meningites microbiennes. *Méd Maladies Infect* 1979 ;9 :514-20.
- 6- Berche P, Gaillarg JL, Simonet M. Bactériologie. Bactérie des infections humaines. Paris : Flammarion. 1988. 176-88.
- 7- Biljmer HA, Alphen L, Van Greenwood BM et al. he epidemiology of *Haemophilus influenza* meningitis in children under five years of age in the Gambia *West Africa J infect Dis* 1990;161:1210-5.
- 8- Black SB, Shinefield HR, Hiatt RA, Fireman BH. The Kaiser permanente pediatric vaccine study group. Efficacy of *Haemophilus influenza* type b capsular polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:149-56.
- 9- Boies EG, Grenoff DM, Squires JE, Baren Kamp SJ. Development of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a household contact treated with rifampicin. *Pediatrics* 1982;70:141-2.
- 10- Bol P, Spanjaard L Van Alphen L, Zanen HC. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in patients more than 6 years of age. *J Infect* 1987;15:81-84.
- 11- Borderon JC, Hessel L. La vaccination anti-*Haemophilus influenzae*. *Méd Mal Infect* 1987 ;9 :519-27.
- 12- Burkina Faso. Ministère du plan et de la coopération. Deuxième plan quinquenal 1991-1995 : programme sectoriel santé et action sociale (DEP MSAS) Ouagadougou Août 1980.
- 13- Burkina Faso. Ministère du plan et de la coopération. Institut national de la statistique et de la démographie. Recensement général de la population 1985.

- 14- Cadoz M, Prince-David M, Diop Mar I, Denis F. Epidémiologie et pronostic des méningites à *Haemophilus influenzae* en Afrique (901 cas). *Path biol* 1983 ;31(2) :128-33.
- 15- Campos J, Garcia-Tornel S, Sanfelia I. Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients and contacts. *Antimicrob Agents chemother* 1984;25:706-9.
- 16- Carrère C. Réseau de surveillance des meningitis infectieuses dans le Val-De-Marne, étude portant sur 1 20 000 habitants (1984-1987). *BEH* 1988 ;27 :105-6.
- 17- Champoux S. Résistance de l'*Haemophilus influenzae* : tous les pays ne sont pas égaux. *Inform Méd* 1989 ;4382 :14-5.
- 18- Claesson BOA, Schneerson R, Robbins JB et al. Protective levels antibodies simulated in infants by two injections of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide tetanus toxoid conjugate. *J Pediatr* 1989;114(1):97-100.
- 19- Dabernat H. Méthodes rapides de detection de la résistance enzymatique à l'ampicilline et au chloramphénicol chez *Haemophilus influenzae*. *Path biol* 1983 ;31(2) :107-11.
- 20- Dabernat H. Physiopathologie des méningites à *Haemophilus influenzae*. *Méd Mal Infect* 1985 ;10bis :581-7.
- 21- Dabernat H. activité du réseau de surveillance nationale des infections à *Haemophilus influenzae*. *BEH* 1990 ;39 :167.
- 22- Dabernat H, Delmas C, Lareng MB. Prévalence de la résistance aux antibiotiques des *Haemophilus influenzae* isolés en France : un an d'activité du réseau de surveillance des infections à H. influenzae. *Pathol biol* 1988 ;34 :372-8.
- 23- Daum RS, Sood SK, Osterholm MT et al. Decline in serum antibody to the capsule of *Haemophilus influenzae* type b in the immediate post immunization period. *J Pediatr* 114:742-7.

- 24- Denis F, Cadoz M, Rahal A, Mboup S, Prince-David M, Diop Mar I. Les méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* de sérotype non b. Revue de la littérature. *Lyon Méd* 1981 ;245(9) :589-95.
- 25- Denis F, Chiron JP, Cadoz M. Méningites à *Haemophilus influenzae* non b. *Méd Afr Noire* 1979 ;26(11) :871-5.
- 26- Denis F, Prince-David M, Mboup S et coll. Test d'agglutination au latex et contre immunoélectrophorèse dans le diagnostic des méningites à *Haemophilus influenzae*. *Path biol* 1983 ;31(2) :97-101.
- 27- Doem GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, Preston DA. Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*: a collaborative study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986: 4 : 95-107.
- 28- Einhorn MS, Weinberg GA, Anderson EL, Granoff PD, Granoff DM. Immunogenicity in infants of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide in a conjugate vaccine with *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein. *Lancet* 1986; 2 : 299-302.
- 29- Eskola J, Käyhty H, Takala AK et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease *N Engl J Med* 1990: 323 : 1393-401.
- 30- Ferron A. Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. 13è ed. Nancy: Edition C. et R., 1989 : 203-6.
- 31- Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to bacterial power of blood against causal organism. *J Immunol* 1933; 24 : 273-84.
- 32- Gendrel D, Richard-Lenoble D, Biot P, Fribourgblanc A. Transfert des immunoglobulines et des anticorps antirougeoleux de la mère à l'enfant en Afrique et en Europe. *Presse Méd* 1988; 17: 1.633-6.
- 33- Glode MP, Johansen L, Halsey NA. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b in infants rats: intralitter transmission of organisms, eradication of colonization with rifampicin, and prevention of disease by immunization. In: Sell EH, wright PF. eds. Epidemiology immunology and prevention of disease. New York Elsevier Biomedical. 1982 : 321.

- 34- Granoff DM, Osterholm MT. Safety and efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine. *Pediatrics* 1987; 80 (4) : 590-2.
- 35- Grant JP. La situation des enfants dans le monde en 1991 : Fonds des Nations Unies pour l'enfance (Unicef) 1991. Tex SA Genève, Suisse.
- 36- Grenier B, Marchand S. Méningite à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant. *Méd Mal Infect* 1983; 13 : 164-73.
- 37- Guibert J. La méningite à *Haemophilus influenzae* est-elle contagieuse ? In Encyclopédie Médico-chirurgicale Ins Méd Paris France 1981 : 16.
- 38- Guinet R, Boude M, Sabagh I, Guillemet F. Détection et identification antigénique des *Haemophilus influenzae* en immunoélectrophorèse quantitative. *Pathol biol* 1983; 162 : 1.316-23.
- 39- Gulig PA, Mc Cracken GH, Holmans PL, Hansen EJ. Immunogenic proteins in cell-free culture supernatants of *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1984; 44 : 41-8.
- 40- Harrison LH, Broome CV, Hightower AW et al. A day care-based study of the efficacy of *Haemophilus b* polysaccharide vaccine. *Jama* 1988; 260 (10) : 1.413-8.
- 41- Herson V, Todd JK. Prediction of morbidity in *H. influenzae* meningitis *Pediatrics* 1977; 59 : 35-9.
- 42- Hessel L. Prévention des infections à *Haemophilus influenzae* de type b : l'apport des vaccins polysaccharidiques conjugués. *Méd Mal Infect* "sous presse".
- 43- Hoen B, Gerard A, Canton PH. Les infections à *Haemophilus*. In : Encyclopédie Médico-chirurgicale Paris-France Maladies infectieuses 1988 : 8017 F10 8p.
- 44- Käyty H, Eskola J, Peltola H, Rönnerberg PR, Kela E, Karanko v. Antibody responses and adverse reactions to four *Haemophilus influenzae* type b protein-polysaccharide conjugate vaccines. *J Pediatr* "in press".

- 45- Käyhty H, Peltola I-I, Karanko V, Mäkelä PH. the protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; 147: 1100.
- 46- Kilian M, Mestechy J, Schrohenloher RE. Pathogenic species of the genus *Haemophilus* and *Streptococcus pneumoniae* produce immunoglobulin AI protease. *Infect Immun* 1979; 26 : 143-9.
- 47- Kornfeld SJ, Plaut AG. Secretory immunity and bacterial 19A proteases. *Rev Infect Dis* 1981 ; 3 : 521-34.
- 48- Lafaix C, Beucler A. Actualité de l'infection à *Haemophilus*. *Path biol* 1983; 31 (2):70-2.
- 49- Lemanager L, Bernard Y, Langeard M. *Haemophilus influenzae* en pathologie respiratoire chez l'adulte. *Path biol* 1983 ; 31 : 112-4.
- 50- Livartowski A, Guyot C, Dabernat H, Carrère C, Reinert P. Epidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans deux départements français. *BEH* 1988 ; 29 : 113-4.
- 51- Loeb MR, Smith DH. Outer membrane protein composition in disease isolates of *Haemophilus influenzae*: pathogenic and epidemiological implications. *Infect Immun* 1980; 30 (7) : 709-17.
- 52- Loeg MR, Smith DH. Human antibody response to individual outer membrane proteins of *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1982; 37: 1032-6.
- 53- Male CJ. Immunoglobulin AI protease production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1979 ;26 : 254-61.
- 54- Marwick C. Vaccins anti-haemophilus: les essais se poursuivent. *Jama* 1989 ;261: 2015.
- 55- Mathe G, Richet G, Benhamou JP et coll. *Sémiologie médicale*. 4<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1981;870-1.

- 56- Michaels RJ , Myerowitz RL, Klaw R. Potentiation of experimental meningitis due to *Haemophilus influenzae* by influenza A virus. *J Infect Dis* 1977;135: 641-5.
- 57- Miltien JE, Gross TP, Kuritsky JN. Adverse reactions reported following receipt of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: an analysis after one year of marketing. *Pediatrics* 1987;80 (2) : 270-4.
- 58- Mortimer EA. Efficacy of Haemophilus b polysaccharide vaccine: an enigma. *Jama* 1988; 260 (10): 1454.
- 59- Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. In: principles and practice of infectious diseases, 2nd edit. Wiley and Sons Inc. John, ed. New York, 1985;1274-9.
- 60- Moxon ER, Murphy PA. *Haemophilus influenzae* bacteremia and meningitis resulting from survival of a single organism. *Proc Natl Acad Sci* 1978;75: 1534-6.
- 61- Moxon ER, Smith AL, Averill DR, Smith DH. *Haemophilus influenzae* meningitis in infant rats after intranasal inoculation. *J Infect Dis* 1974;129: 154-62.
- 62- Myerowitz RL, Michaels RH. Mechanism of potentiation of experimental *Haemophilus influenzae* type b disease in infant rats by influenza A virus. *Lab Invest* 1981;44: 434-41.
- 63- Niangué J. Méningites à méningocoques à Abidjan (thèse). Abidjan, Côte d'Ivoire: Faculté de Médecine, 1984. 548. 225p.
- 64- Nicolle LE, Postl B, Kotelewetz E et al. Emergence of rifampicin resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 ;21: 498-500.
- 65- Osterholm MT, Rambeck JH, White KE et al. Lack of efficacy of Haemophilus b polysaccharide vaccine in Minnesota. *Jama* 1988;260 (10): 1423-8.
- 66- Ostrow PT, Moxon ER, Vernon N, Kapko R. Pathogenesis of bacterial meningitis. Studies on the route of meningeal invasion following *Haemophilus influenzae* inoculation of infant rats. *Lab Invest* 1979 ;40: 678-85.

- 67- Ouedraogo (Thérèse Kyélem, Mme). La méningite cérébro-spinale en Haute-Volta. (Thèse). Dakar, Sénégal: Faculté de Médecine et de Pharmacie, 1984. 2. 99p.
- 68- Peltola H, Virtanen M, Mäkelä PH. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine on the incidence of epiglottitis and meningitis. *Path biol* 1983; 31 (2): 141-3.
- 69- Péron Y, Zalacain V, Laclavière G, et al. Atlas de la Haute-Volta. Paris: Editions Jeune Afrique, 1975: 3-4.
- 70- Perrève CC. Les méningites purulentes en Haute-Volta (thèse). Clermont I: Faculté de médecine de Clermont I, 1978. 123p.
- 71- Raffi F, Caillon J, David A et al. Péricardite purulente à *Haemophilus influenzae* producteur de bêta-lactamase. *Méd Mal Infect* 1985; 15: 661-3.
- 72- Reinert P, Olivier C, Begue P et coll. Vaccination des enfants de 3 mois avec le polyoside capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type B (Hib) conjugué à la protéine tétanique (PRP- T) . Congrès international de pédiatrie. Paris Juillet 1989.
- 73- Robbins JB, Schneerson R. *Haemophilus influenzae* type b: the search for a vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6 (8):791-4.
- 74- Robbins JB, Schneerson R. Evaluating the *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-D. *N Engl J Med* 1990; 323: 1415-6.
- 75- Rubin LG, Moxon ER. *Haemophilus influenzae* type b colonization resulting from survival of a single organism. *J Infect Dis* 1984; 149: 278.
- 76- Sanou M. Méningites purulentes en milieu hospitalier de Haute-Volta (à propos de 1145 cas observés à l'hôpital de Ouagadougou) (Thèse). Bordeaux: Université de Bordeaux, 1974. 65p.
- 77- Shapiro ED, Murphy TV, Wald ER, Brady CA. The protective efficacy of *Haemophilus b* polysaccharide vaccine. *Jama* 1988; 260: 1419-22.

- 78- Sow A, Denis F. Epidémiologie des méningites purulentes en Afrique. Les formes non méningococciques. *Méd Afr Noire* 1979; 26 (7): 561-77.
- 79- Stull TL, Mendelman PM, Hass JE et al. Characterization of *Haemophilus influenzae* type b fimbriae. *Infect Immun* 1984; 46: 787-96.
- 80- Sutton A, Schneerson R, Kendall-Morris S, Robbins JB. Differential complement resistance mediates virulence of *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1982; 35: 95-104.
- 81- Sutton A, Vann WF, Karpas AB et al. An anodin-biotin based Elisa for quantification of antibody to bacterial polysaccharides. *J Immunol Methods* 1985; 82: 215-24.
- 82- Taylor CO, Carter JB. Buccal cellulitis in an infant due to ampicilin resistant *Haemophilus influenzae*. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 234-36.
- 83- Van Alphen L, Riemens T, Zanen HC. Antibody response against outer membrane components of *Haemophilus influenzae* type b strains in patients with meningitis. *EMS Microbiol Let* 1983; 18: 189-95.
- 84- Vincent-Ballereau F, Lafleurriel MT, Marchais H et coll. Immunité naturelle vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae* b. Etude par méthode Elisa de la distribution des IgG, IgG1 et IgG2 en France et en Afrique. *Path biol* 1991; 39: 38-41.
- 85- Williams JD, Moosdeen F. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*: epidemiology, mechanisms, and therapeutic possibilities. *Rev Irifect Dis* 1988; 8 (Suppl.5): 555-61.
- 86- Warel J, Brenneman G, Letson GW et al. H.influenzae vaccine study Group. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *N Engl J Med* 1990; 323 (20): 1415-6.
- 87- Ward JI, Margolis HS, Lum MKW et al. *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan eskimos: characteristics of a population with an individual incidence of invasive disease. *Lancet* 1981; 1: 1281-5.

- 88- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR et al. Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial Meningitis in the United States, 1986. Report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-23.
- 89- Zwahlen A, Winkelstein JA, Moxon ER. Surface determinants of *Haemophilus influenzae* pathogenicity: comparative virulence of capsular transformants in normal and complement-depleted rats. *J Infect Dis* 1983; 148: 385-94.
- 90- Zwahlen A, Winkelstein JA, Moxon ER. Participation of complement in host defense against capsule-deficient *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1983; 42: 708-15.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes Chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## RESUME

Dans la perspective d'une prophylaxie vaccinale contre *Haemophilus influenzae* b dans notre pays, nous avons réalisé une étude épidémiologique sur les méningites à *Haemophilus influenzae* (1986-1990) dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier National SANOU Sourô de Bobo-Dioulasso.

Une étude sur la cinétique des anticorps anti *Haemophilus influenzae* b par méthode ELISA sur des mères et leurs nouveau-nés ainsi que sur une population pédiatrique de Bobo-Dioulasso.

La méningite à *Haemophilus influenzae* b sévit sous un mode endémique à Bobo-Dioulasso. *Haemophilus influenzae* occupe avec 39,6% des germes isolés des LCR la deuxième place des méningites bactériennes.

98,1% des cas sont observés avant l'âge de 5 ans.

L'incidence est de 61,5 cas par an pour 100.000 enfants de moins de 5 ans et 239,2 cas par an pour 100.000 enfants de moins d'1 an.

L'âge moyen est de 9 mois chez les enfants de moins de 5 ans et le pic de fréquence est observé entre 3 et 10 mois.

La léthalité est de 21,7% et des séquelles sont notées dans 14,1% des cas.

L'immunité naturelle est acquise par les mères et transmise passivement par voie transplacentaire aux nouveau-nés. Cependant, cette immunité semble éphémère puisque seulement 29,6% des nourrissons ont un taux protecteur en anticorps avant l'âge de 1 mois. De 2 à 10 mois les taux de protection sont des plus bas, période d'apparition du pic de fréquence.

Après 10 mois, les taux en anticorps protecteur sont plus élevés chez les enfants, témoins d'une immunisation active. L'immunité naturelle n'apparaît qu'après 4 ans période où l'on note 75% de titres en anticorps protecteurs.

Il apparaît donc une corrélation entre l'absence de titres en anticorps protecteurs et l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae*.

La mise au point de nouveaux vaccins conjugués permet, en avançant l'âge de la réponse immune vis à vis d'*Haemophilus influenzae* b, d'espérer la disparition chez le jeune enfant d'affections graves qui se manifestent du fait de l'immaturation des systèmes de défense.

### MOTS CLES :

MENINGITES/HAEMOPHILUS INFLUENZAE b/EPIDEMIOLOGIE /IMMUNITE NATURELLE/BOBO-DIOULASSO/BURKINA FASO.

**KEY WORDS :** MENINGIT/HAEMOPHILUS INFLUENZAE

b/EPIDEMIOLOGY/NATURAL IMMUNITY/BOBO-DIOULASSO/BURKINA FASO.

**VU  
LE PRESIDENT**

**VU  
LE DIRECTEUR DE L'E.S.S.SA**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU**