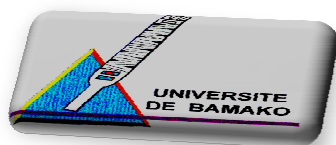


Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi



THÈSE



FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO -STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

N°...../

*ETUDE DE L'INFECTION À HAEMOPHILUS INFLUENZAETYPE b EN 2008 APRÈS
L'INTRODUCTION DU VACCIN ANTI HAEMOPHILUS INFLUENZAETYPE b CHEZ LES
ENFANTS DE 0-15 ANS HOSPITALISÉS DANS LE SERVICE*

DE PÉDIATRIE DU CHU GABRIEL TOURE

Présentée et soutenue publiquement le 10 / 12 /2011 devant la Faculté de

Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par Mr. TIECOURA BOCOUM

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (DIPLÔME D'ETAT)

Jury

PRESIDENT :	Pr. Flabou	BOUGOUDOGO
MEMBRE :	Pr. Souleymane	DIALLO
MEMBRE :	Dr. Samba	Adama SANGARE
CO-DIRECTEUR :	Dr. Mahamadou	Minamba KEITA
DIRECTEUR DE THESE :	Pr. Samba	Ousmane SOW

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

DEDICACES

Je dédie ce travail à

- **Allah** le Tout Puissant, le miséricordieux, louange à ALLAH, seigneur de l'univers, Maître du jour de la rétribution, et toi seul que nous implorons secours, guide nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que tu as comblé de faveur et non pas de ceux qui ont encouru et ni des égarés,

- **A la mémoire de mon père et de ma mère : Ibrahim BOCOUM et Fatou N'DIAYE** vous avez été des parents adorables pour vos enfants, votre dévouements pour le travail bien fait, votre sens élevé des valeurs sociales vos respects pour la morale la dignité humaine ont fait de vous un exemple à suivre. Le vide que vous avez laissé reste difficile à combler .Sachez que vous êtes et vous resterez toujours parmi nous, que vos âmes reposent en paix (Amen !)

- **A la mémoire de mes grands parents : feux Manguel BOCOUM, Belco BOCOUM, Dicko BOCOUM ; feux Moctar N'DIAYE, OUMA, N'Bourtéré DIALLO** j'aimerai tellement que vous soyez à mes côtés pour vivre cet instant solennel de ma vie. Que vos âmes reposent en paix (Amen !)

- **mes tontons : Allaye BOCOUM, Bocar BOCOUM, Mamoudou BOCOUM, le Col Naouma SYLLA** vous avez été d'un grand appui tout au long de ce trajet, vraiment merci!

- **mes tantes : Fatoumata SISSOKO, Aissata BOCOUM, Djeneba, Fadouma BOCOUM, Aicha BOCOUM, Kadiatou N'DIAYE, Koumba N'DIAYE** merci pour votre affection et votre tendresse,

- **tous mes frères et sœurs : Manguel, Sory, Fadiala, Ibrahim, samba, Moctar, belco, Safitou, Nana, Ina, Mami** votre soutien ne m'a jamais fait défaut, que nos liens fraternels se resserrent davantage,
- **mon frère et ami Adama KEITA** merci à toi.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont :

Au professeur Samba Ousmane SOW :

Les mots me manquent pour vous remercier. Nous avons été frappés par votre courage, votre rigueur scientifique et votre disponibilité. Votre simplicité dans la vie courante nous a beaucoup marqué. Puisse DIEU vous protéger et vous donner longue vie ;

- Aux Familles : BOCOUM, SYLLA, SISSOKO, TANDIA, KEITA,

Vous avez été pour moi d'un grand soutien, Merci infiniment.

- A l'équipe de diarrhée de BANCONI, de DJIKORONI et du CHU Gabriel TOURE En souvenir de toutes ces journées de travail. Courage !

- A tous les chercheurs du CVD-Mali à savoir :

- Au Docteurs : Dr Mama Niélé DOUMBIA, Dr Adama Mamby KEITA, Dr Mamadou B SYLLA, Dr Seydou SISSOKO, Dr Nana KOUROUMA, Dr Nouhoun TELLY, Dr Flanon COULIBALY, Dr Diakaridia SIDIBÉ, Dr Bréhima COULIBALY, Dr Bintou DIARRA, Youssouf N TRAORE, Dr Oumar TRAORÉ, Dr Mahamadou FOFANA, Dr Alaye CISSÉ, Seydou SISSOKO, Dr Alassane Ag ISMAEL, Dr Drissa DIRRA, Dr Ibrahim KEITA.

Merci pour votre aide et vos enseignements.

- Dr Dembélé Fanta NIARE :

Je vous remercie sincèrement pour votre rigueur et votre participation dans la réalisation de cette thèse ;

- **Dr Dôh SANOGO** : vos conseils, votre disponibilité, vos qualités humaines, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre. Trouvez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

- **A tous le personnel de l'équipe informatique du CVD Mali**, particulièrement Ouma, Boubou DIALLO, Waly DIAWARA, Moussa TRAORÉ, Kadi KONÉ. Merci pour votre aide.

- **A mes Professeurs** d'Université et Maîtres, pour tous les enseignements reçus.

**HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY**

A notre maître et président du jury

Pr. Flabou BOUGOUDOGO

- **Maître de conférences agrégé en Bactériologie et Virologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS);**
- **Directeur général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique ;**
- **Responsable des cours de bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS).**
- **Chevalier de l'ordre de mérite de la santé.**

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Nous avons toujours apprécié l'étendue de vos connaissances, votre simplicité et vos exhortations à la quête du savoir nous ont amenés vers vous.

Veillez croire, cher Maître à l'expression de notre plus grand respect

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Mahamadou Minamba KEITA

- **Médecin chercheur CVD Mali ;**
- **Coordinateur de l'étude GrAS ;**
- **Coordinateur de l'étude sur la prévalence de la maladie cardiaque rhumatismale**
- **Coordinateur de l'étude de Men-Africar,**

Cher Maître

Nous avons su apprécier votre amour et votre rigueur dans le travail

Vos connaissances scientifiques surtout en matière de recherche, votre simplicité, la clarté de vos enseignements et tant d'autres qualités sociales font de vous une référence.

Que le Tout Puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

Veillez accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Pr Souleymane DIALLO

- **Pharmacien biologiste, Colonel des forces armées du Mali**
- **Chef du département medico-technique du CHU Gabriel TOURE**
- **Directeur général du centre d'infectiologie Charles Mérieux,**
- **Maître de conférences en bactériologie à la FMPOS**

Cher Maître

Nous vous remercions de la confiance que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité, votre courtoisie, votre rigueur pour le travail bien fait, vos valeurs morales et scientifiques constituent à nos yeux une source d'inspiration.

Nous vous prions d'accepter nos sentiments de sincère reconnaissance et de profond respect.

A notre Maitre et juge

Docteur Samba Adama SANGARE

- **Pharmacien chercheur au laboratoire de bactériologie CVD-Mali du CHU Gabriel TOURE ;**
- **Assistant en bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine, de pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).**

Cher Maître,

Nous apprécions à sa juste valeur l'intérêt avec lequel vous avez accepté de juger cette thèse.

Veillez trouver ici notre profond respect et nos sincères remerciements

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Samba Ousmane Sow

- **Professeur à l'université de Maryland aux USA,**
- **Epidémiologiste des maladies infectieuses,**
- **Chef de l'unité Léprologie de l'institut Marchoux,**
- **Responsable technique de l'essai Multicentrique ROT de l'OMS du Mali,**
- **Responsable technique de l'essai PMM de l'OMS au Mali,**
- **Coordinateur du Centre pour les Vaccins en Développement**

(CVD-MALI)

- **Directeur General du CNAM**

Cher Maître

Vos qualités humaines, de simplicité, de connaissances scientifiques, de rigueur dans le travail bien fait, de modestie et de sympathie font de vous un personnage international et respectueux.

Recevez, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BPCO: broncho-pneumopathies chroniques obstructives

BCG : bacille bilé de Calmette et de Guérin (vaccin anti tuberculeux)

C3 : Fraction C3 du Complément

CIE : Contre-Immuno-Electrophorèse

CIT : Citrate

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CoccoBGN: Cocco Bacille Gram Négative

CVD: "Center for Vaccine Development (centre pour le développement des vaccins)

DTC : diphtérie, tétanos, coqueluche

DCGN : Diplocoque Gram Négatif

FRU : Fructose

GLU : Glucose

Hib : Haemophilus *influenzae* type b

HGT : Hôpital Gabriel TOURE

H₂S : Hydrogène Sulfureux

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

LCR : Liquide Céphalo -Rachidien

MPE = OMP : Membrane de protéine

mg/L : Milligramme par Litre

mm : milli – Mètre

µg : Micro- Gramme

NAD : Nicotinamide Adenine Dinucléotide

NAD-P : Nicotinamide Adenine Dinucléotide -Phosphate

NCTC : Nicotinamide collection of Type Culture

ORL : Oto -Rhino- Laryngologie

PENTA : pentavalent (DTC + Hep B + Hib)

PEV : Programme Elargi de Vaccination

PRP-D : polyribosyl ribitol phosphate couplé à l'anatoxine Diphtérique

PRP-OMP : polyribosyl ribitol phosphate couplé à la protéine de membrane externe

PRP-T : polyribosyl ribitol phosphate couple à l'anatoxine Tétanique

PLP : protéines de liaison aux pénicillines

PNEUMO : pneumocoque

QI : Quotient Inhibiteur

SIBI : Suspicion d'Infection Bactérienne Invasive.

UI : Unité Internationale

URE : Uréase

°C : Degré Celsius

VAR : vaccin anti rougeoleux

VAA : vaccin anti amaril

VPO : vaccin anti poliomyélite

Hep B : Hépatite B

PLAN

1. Introduction

2. Objectifs

3. Généralités

4. Méthodologie

5. Résultats

6. Commentaires et discussion

7. Conclusion et recommandations

8. Références bibliographiques

9. Annexes

SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
2. Objectifs.....	4
2.1. Objectif général.....	4
2.2. Objectifs spécifiques.....	4
3. Généralités.....	5
3.1. Historique.....	5
3.2.Habitat.....	6
3. 3. Caractères bactériologiques.....	6
3.3.1 Caractère morphologique.....	6
3.3.2. Caractères cultureux.....	7
3.3.3. Caractères antigéniques.....	10
3.3.4. Caractères biochimiques.....	15
3.4. Taxonomie et nomenclature.....	16
3.5. Manifestations cliniques.....	17
3.5.1. Mode de contamination	17
3.5.2. Physiopathologie.....	17
3.5.2.1. Pouvoir pathogène	19
3.5.2.2 Pathogénie.....	21
3.6. Diagnostic microbiologique.....	23
3.7. Traitement.....	25

3.7.1. Traitement préventif.....	25	
3.7.1.1. Vaccination.....	26	
3.7.1.2. Chimio prophylaxie.....	30	
3.7.2. Sensibilité et résistance aux antibiotiques.....	31	
3.7.2.1. Sensibilité et résistance naturelle	31	
3.7.2.2. Résistance naturelle et acquise.....	31	
3.7.3. Traitement curatif.....	34	4.
Méthodologie.....	35	
4.1. Cadre d'étude.....	35	
4.2 Lieu d'étude.	36	
4.3. Type d'étude Période d'étude.....	39	
4.4. Echantillonnage	39	
4.5. Critères d'inclusion.....	39	
4.6. Critères de non inclusion	39	
4.7. Recrutement	40	
4.8. Déroulement du travail :.....	40	
4.9. Saisie et analyse des données	46	
5. Résultats.....	47	
5.1. Résultats globaux.....	47	
5.2. Résultats descriptifs.....	47	

6. Commentaires et Discussion.....	55
6.1. Difficultés et limites de l'étude	55
6.2. Aspects épidémiologiques.....	55
6.3. Caractéristiques cliniques.....	57
6.4 Paramètres para-cliniques.....	58
6.5 Selon l'évolution.....	59
7. Conclusion et recommandations.....	62

TABLE DES FIGURES

Figure I : les différentes formes de Hib.....	6
Figure II : Exemple d'aspect des colonies de l' <i>Haemophilus influenzae</i> sur gélose au sang frais.....	9
Figure III : Exemple d'aspect du milieu de gélose au sang cuit.....	10
Figure IV : Exemple d'aspect de l' <i>Haemophilus influenzae</i> sur une gélose chocolat.....	10
Figure V : Physiopathologie de Hib.....	19
Figure VI : Coloration de Gram d'une aspiration bronchique d'un malade.....	23
Figure VII : Aspiration sur gélose au sang frais et chocolat et étude de l'exigence en facteurs X et V.....	24
Figure VIII : Répartition des patients selon le sexe.....	48
Figure IX : Répartition patients selon la période d'étude.....	49
Figure X : Incidence de l'infection invasive à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib) et de <i>Streptococcus pneumoniae</i> invasif chez les enfants de moins de 5 ans maliens de Juillet 2002 à Juin 2008.....	62

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractères biochimiques des <i>Haemophilus influenzae</i> chez l'Homme	15
Tableau II : : Facteurs de croissance et caractères biochimiques des <i>Haemophilus</i>	16

Tableau III : portage oropharyngé et pathogénicité de Haemophilus.....	22
Tableau IV : Calendrier pour les enfants de 0-11 mois.....	30
Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge	45
Tableau VI : Répartition des patients selon la résidence	48
Tableau VII : Répartition des patients selon le diagnostic d'entrée.....	49
Tableau VIII : Répartition des patients selon les différentes doses de vaccin anti Hib non reçus.....	50
Tableau IX: Répartition des patients selon le diagnostic retenu.....	50
Tableau X : Répartition des patients selon la tranche d'âge et selon le diagnostic de retenu.....	51
Tableau XI : représentation des patients selon le résultat des prélèvements ...	52
Tableau XII : Répartition des patients par tranche d'âge selon les différents prélèvements positifs.....	52
Tableau XIII : Répartition des patients selon la sensibilité des antibiotiques testés.....	53
Tableau XIV : Répartition selon le devenir du patient.....	53
Tableau XV : Répartition des patients selon le devenir par la tranche d'âge...	54

1- Introduction

L'*Haemophilus influenzae* type b désigné sous l'acronyme Hib est un bacille à Gram négatif aero-anaérobie facultatif appartenant à la famille des Pasteurellaceae. Recouvert d'une capsule polysaccharidique, il se distingue des autres bactéries à Gram négatif par son exigence en facteur V et X à la fois présents uniquement dans le sang et dans l'extrait globulaire. Les besoins en facteurs de croissance, soupçonnés par Pfeiffer qui inventa la gélose au sang de pigeon, qui contient les facteurs X (hémine) et V (NAD) après chauffage.

L'exigence du sang pour sa culture a conduit à la dénomination moderne, *Haemophilus influenzae*. Cette bactérie est l'une des causes la plus fréquente des méningites de l'enfant de moins de 5 ans [1].

Elle est aussi responsable de nombreuses autres infections graves comme la bactériémie, la pneumonie, l'épiglottite (infections des voies aériennes au-dessus du larynx pouvant être mortelles) les infections cutanées et articulaires avec une morbidité et une mortalité importantes chez les enfants en Afrique. Les enfants de moins de 5 ans surtout les nourrissons âgés de 4 à 18 mois sont les plus touchés avec une mortalité de plus de 30% [2].

En effet, l'*Haemophilus influenzae* de type b, ou Hib, est une bactérie responsable, selon les estimations de l'OMS, de quelque 3 millions de cas de maladies graves par an dans le monde et environ 386 000 décès, principalement dus à des méningites et à des pneumonies. Les victimes sont presque toutes des enfants de moins de cinq ans, les nourrissons âgés de 4 à 18 mois étant particulièrement vulnérables. Il est responsable de 100 000 à 160 000 cas de décès par an chez les enfants âgés de 0 à 15 ans en Afrique subsaharienne [3].

La pneumonie est aussi l'une des causes les plus fréquentes des décès liés aux infections à *Haemophilus influenzae* type b. La surveillance de ces infections à Hib est très difficile dans les pays en développement raison pour laquelle la

mortalité liée à ce germe reste très élevée. La surveillance constitue le moyen le plus efficace pour mesurer l'impact de la vaccination contre le Hib [4].

La méningite à *Haemophilus influenzae* type b est l'infection la plus répandue. Ses symptômes sont les mêmes que la méningite causée par une autre bactérie. S'ils ne sont pas traités, tous les sujets victimes de la méningite à Hib *en* meurent [5].

L'incidence de la colonisation et des infections à Hib varie en fonction des pays, et des conditions socio-économiques. Avant l'ère vaccinale, l'incidence des infections invasives à Hib aux Etats-Unis était de 50 à 100 cas pour 100 000 enfants par an (dont 30 à 60 cas de méningites) contre 1cas pour 100 000 en 2008. Elle était plus importante dans certaines populations comme les esquimaux d'Alaska ou les Apaches.

Au Canada, la méningite à Hib était responsable d'un décès sur 20 cas avec des séquelles de surdités ou de lésions cérébrales chez 10 à 20 enfants survivants même après une antibiothérapie adaptée. Entre 1979 et 1992, on a enregistré plus de 200 cas (parfois jusqu'à 686 cas) d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b par an. Seulement 117 cas ont été signalés l'année qui a suivi l'introduction des vaccins conjugués chez les nourrissons. Au cours des 5 dernières années, le taux d'incidence est passé de 1,4 pour 100 000 personnes en 1991 à 0,2 pour 100 000 en 1995, ceci représente une diminution de 86 % [6].

En Europe, l'incidence annuelle chez le jeune nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans est passée de 11 - 40 pour 100 000 enfants avant l'introduction de la vaccination à 0-8 pour 100 000. L'incidence des épiglottites et des autres infections invasives à Hib chez l'enfant de moins 5 ans est passée de 21-84 cas pour 100 000 enfants avant le vaccin à 1-10 cas pour 100 000 enfants [7].

Une étude réalisée dans le service de pédiatrie du centre Hospitalier National de Souro Sanou de Bobo Dioulasso (1986-1990) a donné un taux d'incidence annuelle de 61,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans et 239,2 cas pour

100 000 enfants de moins d'un an avant l'introduction de la vaccination contre 97 cas pour 100 000 enfants de moins de 1an et 34 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans entre 2004-2005 après le vaccin [8].

En Gambie Bylmer et collaborateurs ont trouvé un taux d'incidence annuelle de 60 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans et 297 pour 100 000 enfants de moins d'un an entre 1990-1993, ce taux était presque nul en 2003 [9].

Cadoz et Collaborateurs à Dakar (1981) trouvent un taux d'incidence de 41 cas pour 100 000 enfants pour les cinq premières années de la vie [10].

Au Mali avant 2002, aucune surveillance à base hospitalière soutenue par des activités de microbiologie clinique sur les infections bactériennes n'avait été réalisée.

C'est ainsi qu'en 2002, le CVD-Mali a initié une surveillance à base hospitalière sur les infections bactériennes invasives dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

Pendant les 2 premières années de l'étude (du 1^{er} Juin 2002 au 31 Mai 2004); 3105 enfants âgés de 0 à 15 ans ont été inclus. Le Hib a été isolé chez 10% de ces enfants avec une incidence élevée de 161 pour 100 000 enfants de moins d'1 an et un taux de létalité de 11%. Le pic de l'incidence a été observé chez les enfants de 6 à 7 mois (406 pour 100 000).

Après avoir partagé ces résultats avec le Ministère de la Santé, il a été décidé d'élaboré un plan d'accélération de l'introduction du vaccin Hib dans le PEV de routine du Mali. Ce projet fut adopté en janvier 2005 par l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunisation (GAVI).

C'est après l'introduction de la vaccination dans le PEV de routine du Mali le 25 juillet 2005 que le CVD-Mali a décidé de réaliser des études de surveillance de son impact sur l'incidence des infections à Hib chez les enfants de 0-5ans [11].

2- Objectifs

2.1. Objectif général :

- Étudier les infections bactériennes invasives à *Haemophilus influenzae* type b chez les enfants de 0-15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE de janvier à décembre 2008.

2.2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'incidence de l'infection à *Haemophilus influenzae* type b chez les malades hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU-HGT après l'introduction du vaccin anti Hib dans le Programme Élargi de Vaccination,
- Déterminer le profil sociodémographique des enfants infectés par Hib,
- Étudier les aspects cliniques des infections à Hib,
- Déterminer la sensibilité de Hib aux antibiotiques,
- Déterminer le devenir à court terme des enfants infectés par *Haemophilus influenzae* type b,
- Déterminer la létalité de l'infection à Hib.

3- Généralités

3.1. Historique

L'*Haemophilus influenzae* type b a été isolé pour la première fois par Robert Koch en 1883 quand il décrivait de petits bacilles dans le pus des patients ayant une conjonctivite. Jusqu'en 1933 date de la découverte du virus de la grippe, L'*haemophilus* était considéré comme l'agent étiologique de la grippe en raison de l'observation par Pfeiffer de bacilles dans les crachats de sujets atteints de la grippe lors des pandémies de 1889 à 1892 [12].

En effet, Pfeiffer bactériologiste Allemand isola du nasopharynx chez la plupart des malades, un petit bacille Gram négatif capsulé. Devant la fréquence de ce genre chez les malades par rapport à celle observée chez les sujets bien portants, Pfeiffer pensa que cette bactérie était l'agent responsable de la grippe. Cependant, on s'est aperçu assez rapidement qu'il existait un taux de portage élevé chez les sujets normaux et surtout que cette bactérie était responsable d'autres infections telles que les méningites purulentes et les pneumonies.

Le nom du genre *Haemophilus* a été proposé en 1917 en raison de l'exigence de la culture sur milieux enrichis au sang. L'épidémie meurtrière de 1918 qui causa des millions de morts (grippe espagnole) semblait confirmer l'hypothèse de Pfeiffer [13].

Cependant, la découverte du virus de la grippe humaine a permis de dire que le Hib était la principale cause de complications de la surinfection pulmonaire aggravant l'infection virale [14].

En 1930, Pitt Man a établi la classification des souches encapsulées en 6 sérotypes de (a) à (f) et a montré que les souches capsulées de type b étaient responsables de la majorité des infections invasives essentiellement chez le nourrisson [15].

3.2. Habitat :

Les Haemophilus font partie de la flore normale des voies respiratoires supérieures et de la cavité buccale de l'Homme. Ils peuvent aussi être isolés dans le tube digestif et au niveau de la muqueuse vaginale.

Ce sont des parasites obligatoires qui font parties de la flore des voies aériennes supérieures de l'Homme.

La présence de souches capsulées y est habituelle. Seulement une faible proportion des individus sont porteurs asymptomatiques de l'Haemophilus *influenzae* b au niveau du nasopharynx.

3.3. Caractères Bactériologique

3.3.1. Morphologie

Haemophilus *influenzae* est un petit bacille (0,3 à 0,4 µm de diamètre et 1,5 µm de long), très polymorphe, souvent coccobacillaire, immobile non sporulé et parfois capsulé.

Haemophilus *influenzae* est un bacille à gram négatif. Il se présente sous forme de bâtonnet le plus souvent groupés en petits amas, comparables à des bancs de poissons suivant le fil de l'eau. Ce groupement est assez caractéristique [16].

Il peut prendre un aspect plus long, filamenteux, et certaines souches présentent des pili ou fimbriae qui confèrent à la bactérie les propriétés d'adhérence aux cellules épithéliales et l'agglutination des hématies humaines [13].

En microscopie électronique, sa paroi est formée de trois couches et présente la structure typique des bacilles à Gram négatif [15].



Source : www.microbe-edu.org/etudiant/haemo.html

Figure I : les différentes formes de Hib. Date de consultation le 14/06/2011

3.3.2. Caractères cultureux et milieux de cultures

Le genre *Haemophilus* appartient à la famille des *Pasteurellaceae* bacilles à Gram négatif aéro-anaérobie facultatifs; qui pousse entre 27°C et 43°C, l'optimum étant observé à 37°C. Il exige pour sa croissance la présence de sang, d'hémoglobine, d'extraits globulaires, de gélose au chocolat et de vitamine. Le sang frais n'est pas propice à sa culture du fait de la présence d'inhibiteur du NAD. Sa culture est faite sur gélose au sang cuit et sur gélose au chocolat. C'est un germe fragile, dont la croissance est favorisée également par une atmosphère enrichie en CO₂. Les colonies qui apparaissent après 24h de culture sont grisâtres, translucides de 0,5-1mm de diamètre, lisses et légèrement convexes.

Les souches capsulées produisent des colonies tendant à confluer dans les zones où la croissance est dense, contrairement aux souches non capsulées [18].

▪ Les facteurs de croissances

Le genre *Haemophilus* exige pour sa croissance deux facteurs présents dans le sang et dans les tissus :

- **Le facteur V** : thermolabile, est constitué par : soit du NAD (nicotinamide adénine dinucleotide) ou DPN (diphosphonucléotide) ou coenzyme I, soit du NADP (NAD-phosphate) ou TPN (triphosphonucléotide) ou coenzyme II [19].

Ce sont des coenzymes, des déshydrogénases qui sont présentes dans les globules rouges, dans les tissus d'animaux et végétaux et chez la plupart des bactéries.

- **Le facteur X** : thermostable, est constitué par l'hémine (ou hématine) qui est un composé tétrapyrrolique contenant du fer, dérivé de l'hémoglobine et des enzymes de la chaîne respiratoire (cytochrome, catalase, peroxydase). En présence de fer, l'hémine peut être remplacée par la protoporphyrine [20-21-22-23-24].

▪ **Milieux de cultures :**

- **Milieu de Levinthal :** Il est préparé à partir de sang de cheval défibriné dont les globules rouges sont lysés par choc osmotique et congélation ou par chauffage.

La solution stock de Levinthal est utilisée avec un bouillon nutritif ou incorporée à un milieu gélosé et permet d'obtenir un milieu transparent.

- **Milieu de Fildes :**

Il est également employé ; il sera ajouté à la gélose une digestion peptique de sang. Il s'agit d'une solution préparée à partir de globules rouges de mouton et contenant les facteurs V et X.

Elle est incorporée aux milieux liquides et solides habituels à la concentration de 1 à 2% et permet de préparer un milieu transparent [25-26-27].

- **Gélose au sang :**

L'addition de 5% de sang de cheval à un milieu nutritif permet une culture visible mais pauvre en *Haemophilus influenzae* en raison de la faible teneur en facteur V.

Le phénomène de satellitisme peut être mis en évidence sur la gélose au sang. Des résultats satisfaisants sont obtenus avec le sang de cheval, de lapin, de rat ; par contre le sang de mouton ne permet pas la culture de l'*Haemophilus influenzae*, en raison de l'absence de libération spontanée de NAD et de NADP par les globules rouges de mouton associée à une forte activité enzymatique hydrolytique de NAD et de NADP.



Source : www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus. Date de consultation 20/05/2010.

Figure II : Exemple d'aspect des colonies de l'*Haemophilus influenzae* sur gélose au sang frais [28-29-30].

Les colonies de *Haemophilus influenzae* sont presque invisibles sur gélose au sang frais par insuffisance en facteur de croissance V

- Gélose au sang cuit :

Le chauffage à 75°C transforme la gélose au sang frais en gélose au sang cuit de couleur chocolat (d'où le terme de «chocolat agar» des anglophones). Le chauffage libère le facteur V des globules rouges et inactifs les enzymes hydrolysant le NAD présent dans le sang. Le chauffage ne doit pas être trop poussé pour éviter de dénaturer le facteur V. Les géloses au sang cuit préparées avec le sang du cheval, du lapin, ou du mouton, contiennent 33 à 53mg/l de NAD et NADP et conviennent parfaitement, de même que la gélose préparée avec du sang humain.



Avant ensemencement



Après ensemencement

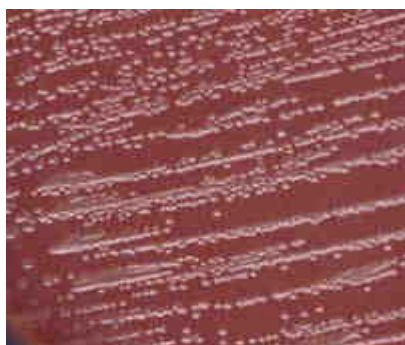
Source : www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+Haemophilus. Date de consultation 20/05/2010.

Figure III : Exemple d'aspect du milieu de gélose au sang cuit [28-29-30].

- Gélose chocolat poly vitex (PVX) :

Ce milieu correspond, dans la «cuisine » française et américaine, à un milieu nutritif complexe contenant de l'hémine mais pas de NAD.

Il doit être supplémenté en facteur V et X sous forme d'extrait de levure, de NAD ou d'un mélange d'enrichissement chimique défini [27].



Source : [www.google.fr/search ?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus](http://www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus). Date de consultation 20/05/2010

Figure IV : Exemple d'aspect de l'*Haemophilus influenzae* sur une gélose chocolat après 24h d'incubation à 37°C [28]. Les colonies en présence des facteurs de croissance V et X sont bien identifiées.

3.3.3. Caractère antigénique

Le sérotypage de l'*Haemophilus influenzae* repose sur l'étude de structure antigénique de la capsule du même germe [29].

▪ Capsule :

Les souches de l'*Haemophilus influenzae* dépourvues de capsules ne peuvent pas être serotypées.

Il existe six variétés antigéniques (a, b, c, d, e, f) qui ont été décrites par Pitt Man en fonction de la structure antigénique de la capsule du germe [15].

La spécificité de type dépend de la composition en polysaccharide de la capsule. Différents sucres ont été individualisés : glucose, ribitol, ribose, galactose, acide mannuronique.

Seul le type b, constitué de polyribosyl ribitol phosphate (PRP) a une structure composée de deux riboses. L'association fréquente entre sérotype b et biotype I semble être la conséquence de la diversité génétique limitée (clonalité) des *Haemophilus influenzae* de type b. La grande majorité des pathologies invasives chez l'enfant (méningites, épiglottites, arthrites, septicémies) est due aux souches capsulées de type b en raison du rôle majeur du PRP comme facteur de virulence. Cette plus grande virulence du type b est attribuée à sa plus grande résistance à l'activité bactéricide du complément et permet une survie et une multiplication des germes dans le sang. Le PRP est antigénique, obtenu sous forme purifiée et couplé à une protéine le rendant lymphocyte dépendant, il est utilisé dans le vaccin anti-*Haemophilus*.

▪ **Membrane externe :**

Comme tous les bacilles à Gram négatif l'*Haemophilus influenzae* possède une membrane externe constituée de protéines, de porines, de phospholipides, et de lipo-oligosaccharides (LOS). Les LOS sont constitués de lipide A. C'est la lyse des LOS avec libération des lipides A qui sont responsables du choc septique à *Haemophilus influenzae*.

Les protéines des membranes externes (PME), très immunogènes, représentent les facteurs de virulence chez les souches de l'*Haemophilus influenzae*, en particulier les souches non capsulées, avec une très grande hétérogénéité des protéines. L'analyse électrophorétique des protéines des membranes externes permet de distinguer 20 protéines avec 4 à 6 protéines principales de poids moléculaires compris entre 16 000 à 50 000 daltons. Ces protéines sont le constituant majeur des antigènes de surface. Il existe une très grande hétérogénéité des PME de souches de l'*Haemophilus influenzae* non typables par rapport aux souches de l'*Haemophilus influenzae* de type b. Ceci suggère une grande diversité génétique des souches non typables par rapport aux souches de type b qui appartiennent à un nombre limité de clones. L'analyse des

protéines de profil protéinique de membrane externe qui correspondent au sou - type OMP est plus précise que l'étude des biotypes. Ainsi à un même biotype, il correspond un seul sérotype. A l'intérieur du sérotype b, certains sous-types seraient plus virulents que d'autres. Ainsi les souches de l'*Haemophilus influenzae* type b sous-type I-C ont été plus fréquemment retrouvées dans les méningites du nourrisson [25-29-30].

▪ **Pili ou fimbriae :**

La présence de pili ou fimbriae, mise en évidence chez *Haemophilus influenzae*, confère à la bactérie des propriétés virulentes.

Notamment l'adhésion à la muqueuse nasopharyngée, étape précédant l'invasion sanguine et méningée.

Leur rôle n'apparaît pas obligatoirement dans la colonisation de la muqueuse ni dans la phase d'invasion ultérieure s'accompagnant de la perte de pili. Les pili interviennent dans la phase polysaccharidique de type b. Cette adhésion est de faible affinité et la persistance de la colonisation serait liée à la présence de fibrilles, ayant une structure différente de celle des pili.

Chez l'*Haemophilus influenzae* type b, la piliation permet de définir 5 sérotypes sur la base de différence d'antigénicité de la molécule de piline.

Pour *Haemophilus influenzae* type b, les souches isolées du LCR et du sang sont le plus souvent non piliées contrairement à celle isolées dans le rhinopharynx.

▪ **Caractères liés au gène :**

L'étude de toutes les espèces d'*Haemophilus* montre une grande hétérogénéité avec des valeurs variant entre 37 à 44 Moles. Les études par hybridation confirment cette hétérogénéité et certains gènes apparaissent très éloignés du genre *Haemophilus*, comme *Haemophilus ducreyi* et certaines sont d'origine animale.

Ces résultats remettent en question les bases de la classification, en particulier l'exigence en facteur X et /ou V pour l'appartenance au genre *Haemophilus*.

- Transformation :

Différents mécanismes de transfert ont été observés chez les espèces *Haemophilus*. La transformation utilisant la synthèse de la capsule comme marqueurs génétiques a été très tôt décrite. Des gènes de résistance aux antibiotiques (chromosomiques et plasmidiques) sont transférables par transformation.

La transformation a été utilisée pour la construction d'une carte génétique de l'*Haemophilus influenzae*. La possibilité de fabriquer des souches par chaque type capsulaire permet d'étudier le rôle de la capsule et des différents composants bactériens dans la virulence.

- Bactériophagie :

Différents bactériophages actifs sur *Haemophilus influenzae* ont été décrits (HP1, HP3, SP et N3). Les souches capsulées sont sensibles aux phages HP1, les variantes non capsulées de ces souches deviennent sensibles comme le sont les souches non typables.

En raison de la présence d'un système de restriction- modification très complexe (plus d'une vingtaine d'enzymes isolées) et de l'existence des souches lysogènes, aucun système de lysotypie n'a été mis au point pour les différentes espèces de l'*Haemophilus*.

- Plasmides :

Des plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits. Chez *Haemophilus influenzae*, les plasmides portant un ou plusieurs caractères de résistances aux antibiotiques (ampicilline , chloramphénicol , kanamycine , tétracycline) sont de différentes tailles : les plasmides de petite taille (3,5 méga daltons) , non transférables , relativement rares , ayant des séquences d'homologie avec des plasmides de gonocoque et les plasmides transférables de 30 à 40 méga daltons.

Le transfert est possible par la transformation et la conjugaison entre des souches de *Haemophilus* de même genre et de genres différents. Certains

plasmides de l' *Haemophilus* ont une parenté avec des plasmides de *Neisseria* et d'entérobactéries.

3.3.4. Caractères biochimiques :

L'étude des caractères biochimiques (Uréase, ornithine décarboxylase ou ODC et production d'indole) permet de connaître le biotype et des réactions d'agglutination sur lame en présence de sérums spécifiques permettant de reconnaître le sérotype si la souche est capsulée [27].

Il existe 8 biotypes (I à VIII) qui ont été définis pour l'espèce *Haemophilus influenzae* à partir des caractères métaboliques suivants : production d'indole, activité enzymatique uréase et ornithine décarboxylase (cf. tableau II). Le biotype I est le plus fréquemment retrouvé dans les méningites, et le biotype II dans les infections broncho-pulmonaires et otites et le biotype VI dans les infections génitales. L'*Haemophilus influenzae* possède une catalase et une oxydase. Il fermente le glucose, le maltose, le ribose et le xylose mais pas le lactose ni le saccharose.

Tableau I : Caractères biochimiques des *Haemophilus influenzae* chez l'Homme [24-25-26].

Activités biochimiques	<i>Haemophilus influenzae</i>
Synthèse des porphyrines	-
Exigence en facteurs	+
Hémolyse	-
Acidification	+
D-fructose	-
Saccharose	-
Lactose	-
D-xylose	+
D-ribose	+
D-Manose	-
D-Galactose	+
Maltose	+
Mélibiose	-
Tréhalose	-
Raffinose	-
H ₂ S	-
Hémagglutination	-
Besoins en CO ₂	-
Phosphatase alcaline	+

+ : réaction positive

- : réaction négative

3.4. Taxonomie et Nomenclature

▪ Taxonomie

Le classement des différentes espèces de l'Haemophilus repose sur les exigences en facteurs de croissance et sur des caractères biochimiques.

Tableau II : Facteurs de croissance et caractères biochimiques des Haemophilus [28-29-30].

Souches de Haemophilus	Facteurs et Caractères					
	Facteur X	Facteur V	Oxydase	Catalase	Uréase	Indole
<i>H. influenzae</i>	+	+	+	+	(+)	(+)
H. <i>haemolyticus</i>	+	+	+	+	(+)	V
H. <i>parainfluenzae</i>	-	+	+	V	(-)	
H. <i>paraphrophilus</i>	-	+	+	-	-	-
<i>H. segnis</i>	-	+	-	-	-	-
H. <i>aphrophilus</i>	+	-	-	+	-	-
H. <i>heamoglobino-Philus</i>	+	-	+	(+)	-	+
H. <i>ducreyi</i>	+	-	-	-	-	-

V : caractère variable

+ Ou - : caractère positif ou négatif chez toutes les souches,

(+) ou (-) : caractère positif ou négatif chez la majorité des souches

▪ **Nomenclature**

La première nomenclature fut utilisée durant des décennies. Une nouvelle nomenclature a été proposée en 2003. Cependant, il a été jugé utile de présenter ici, préalablement à la nouvelle nomenclature l'ancienne, car des milliers de publications ont été écrites en respectant ces critères.

Dans cette nomenclature, le nom de chaque enzyme de restriction est dérivé de la souche bactérienne à partir de laquelle elle a été isolée. La nomenclature suivante est utilisée :

La première lettre en majuscule indique le nom du genre de la bactérie,

La seconde et la troisième en minuscule, définissent l'espèce à laquelle appartient la bactérie,

Une quatrième lettre peut être affectée pour préciser la souche bactérienne,

En fin un chiffre romain indique l'ordre d'identification et de caractérisation de cette enzyme.

Exemple : Hib I=Haemophilus *influenzae* type b, 1^{er} enzyme isolé [30].

3.5. Manifestations cliniques

3.5.1 Mode de contamination

Les Hommes (porteurs asymptomatiques) sont les seuls réservoirs connus. L'*Haemophilus influenzae* ne survit pas dans l'environnement sur les surfaces inanimées. Le mode de transmission se fait très probablement soit par :

- Transmission directe par les sécrétions (salive ou mucus) du nez ou de la gorge d'un sujet infecté,
- Contamination du nouveau-né au cours de l'accouchement [31].

3.5.2 Physiopathologie

En règle générale le Hib se transmet de la même manière que le méningocoque ou le pneumocoque [19].

La plupart des porteurs de Hib ne deviennent pas malades. Le principal facteur qui détermine l'immunité contre la maladie est la présence ou l'absence

d'anticorps dirigés contre le polysaccharide (sucre complexe) spécifique qu'on trouve dans la capsule de la souche de type b. La grande majorité des infections systématiques à *Haemophilus influenzae* est due aux germes capsulés de type b en raison de la présence du PRP (polyribosyl ribitol phosphate) comme facteur de virulence. Les autres sérotypes sont en effet éliminés au cours de la phase septicémique et présentent un risque moindre de localisations secondaires comme c'est le cas dans les arthrites et les méningites.

L' *Haemophilus influenzae* sérotype b colonise l'épithélium nasopharyngé au niveau des cellules ciliées et échappe à l'escalator mucociliaire par production d'une ciliotoxine immobilisant les cils. L'*Haemophilus influenzae* se multiplie puis envahit l'épithélium.

Ce sont les *Haemophilus influenzae* sérotype b non piliés qui ont un avantage sur les souches piliées pour l'invasion. La perte de pili est nécessaire pour le développement de l'infection.

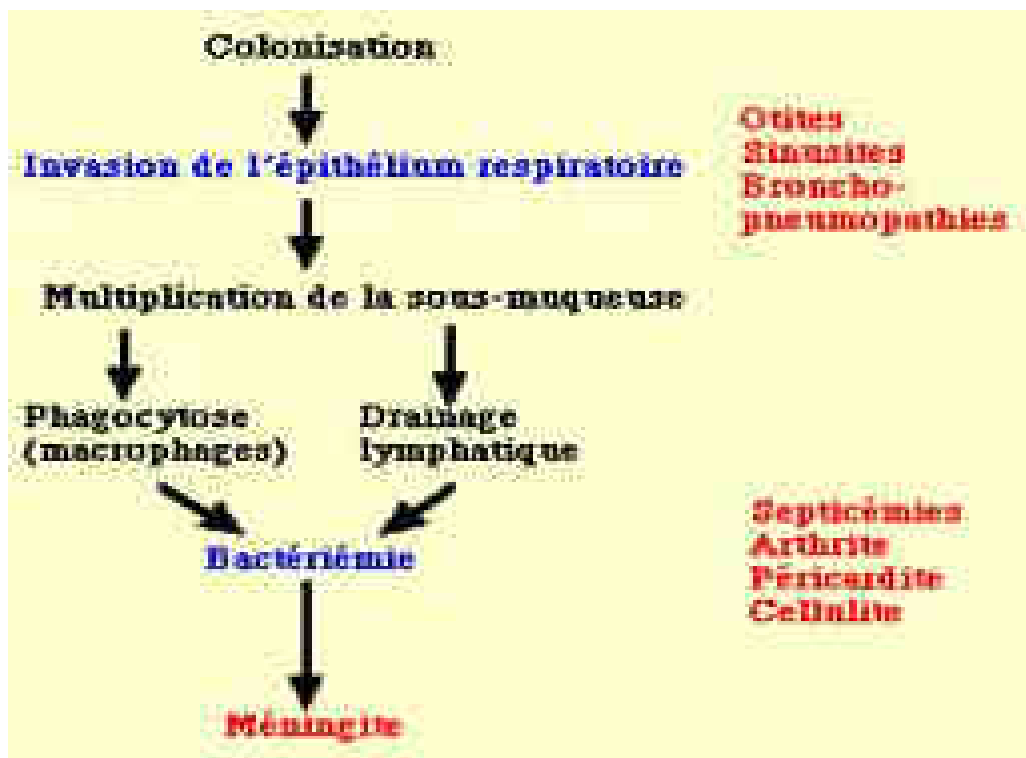
L'*Haemophilus influenzae* sérotype b est retrouvé 24 heures après l'infection dans le sous épithélium sous jacent aux follicules lymphoïdes.

L'*Haemophilus influenzae* sérotype b gagne ensuite la circulation générale par les petits vaisseaux et par la sous muqueuse.

La translocation à partir de la muqueuse nasopharyngée est facilitée par une infection virale préalable des voies respiratoires supérieures.

Lors des bactériémies intenses et prolongées, les mécanismes d'épuration des germes peuvent être dépassés. C'est alors que des localisations extra vasculaires peuvent survenir surtout méningées. Chez les nourrissons, la bactériémie peut entraîner des localisations secondaires (méningées, osteo-articulaires, pleurales, péricardiques, tissus cellulaires sous-cutanés) [32].

En effet, il a été montré que le risque de survenue d'une méningite est proportionnel à la durée et à l'intensité des bactériémies.



Source : www.microbe-edu.org/etudiant/haemo.html

Figure V : Physiopathologie de Hib. Date de consultation le 14/06/2011.

3.5.2.1 Pouvoir Pathogène :

L'*Haemophilus influenzae* est une bactérie pyogène responsable d'infections variées, plus sévères chez l'enfant ou les sujets fragiles. Il convient de distinguer des infections aiguës avec bactériémies occasionnées par des souches invasives, capsulées, (du type b, le plus souvent) et des infections aiguës ou chroniques, sans bactériémie, provoquées par des souches non capsulés.

▪ Pouvoir pathogène expérimental :

La souris inoculée par voie intrapéritonéale meurt rapidement d'une septicémie. Cette aptitude à tuer la souris peut être perdue par des souches qui sont dépourvues de capsule.

▪ Pouvoir pathogène naturel :

Bien qu'il ne soit pas l'agent pathogène de la grippe, *Haemophilus influenzae b* a reçu son nom *influenzae* et est souvent rencontré comme agent essentiel de surinfections bronchite aiguës et chroniques, d'infections primaires de la sphère ORL comme les rhinopharyngites, les otites, les conjonctivites, et beaucoup plus rarement les épiglottites.

- Chez l'enfant :

Les infections à *Haemophilus influenzae b* sont provoquées pendant la période néonatale par les souches non capsulées. Après l'âge de 2 mois les manifestations invasives sont presque toujours dues à des souches capsulées de sérotype b, biotype I.

Les méningites à *Haemophilus influenzae* sont très souvent précédées d'infections des voies respiratoires supérieures ou oto-rhino-laryngologiques et accompagnées d'un état septicémique. Elles sont surtout observées chez le nourrisson âgé de 3 à 30 mois.

L'épiglottite frappe des enfants plus âgés entre 2 à 7 ans. Elle donne lieu à un tableau clinique dramatique, de survenue brutale associant les signes généraux de septicémies et de graves difficultés respiratoires. On observe aussi des états septicémiques fébriles accompagnés ou non de signes de localisations : arthrite, otite, ostéite, ostéomyélite, cellulite, péricardite, pneumonie, orchio-épididymite.

Les souches non capsulées, réputées non invasives, sont isolées au cours d'infections diverses :

* Otites moyennes aiguës et autres infections de la sphère oto-rhino-laryngologie,

* Infections broncho-pulmonaires et conjonctivites.

Une contamination pendant l'accouchement peut être à l'origine d'une infection néonatale généralisée sévère.

Le terrain va jouer un rôle prédominant dans la survenue de l'infection à *Haemophilus influenzae* type b.

- Chez l'adulte :

Ce sont surtout des souches non capsulées qui sont responsables d'infections ; les manifestations respiratoires sont les plus fréquentes et donnent lieu à des broncho-pneumonies compliquant une bronchite chronique ou à des pneumonies avec parfois septicémie. Les méningites et d'autres manifestations invasives à l'*Haemophilus* sont rares chez l'adulte et surviennent surtout chez les sujets âgés et les immunodéprimés [33].

D'autres localisations peuvent être rarement observées : articulaires, osseuses, oto-rhino-laryngologiques, oculaires, urinaires et génitales (cause d'infection du nouveau né au cours de l'accouchement).

3.5.2.2 Pathogénie :

Les méningites bactériennes sont dues principalement à *Haemophilus influenzae* type b, la forme clinique typique se caractérise par la triade : fièvre, vomissement et raideur de la nuque.

Elle est cliniquement identique aux autres formes de méningites comme : méningocoque A, B, C, Y, W135 et au pneumocoque ;

D'autres germes peuvent être rencontrés comme : Staphylocoque doré, colibacille (chez le nourrisson) les *Pseudomonas*, *Listeria Monocytogènes*, bacille de Koch (germe de la tuberculose) [13].

L'*Haemophilus influenzae* est aussi responsable des manifestations invasives septicémiques avec différentes localisations (épiglotte, poumons, articulations, cellules, péricarde) représentées dans le tableau suivant [2].

Tableau III : portage oropharyngé et pathogénicité de Haemophilus [2]

Souches	Portage oropharyngé	Principales Manifestations
Non encapsulées	50-80%	Exacerbation des bronchites chroniques, Otites moyennes, Sinusites, conjonctivites, Rarement bactériémies
Encapsulées de type b	2-4%	Méningites, épiglottites Pneumonies, emphysèmes, arthrites, Septiques, cellulites, ostéomyélites; Plus rarement glossites, téno-synovites, péritonites, endocardites, ventriculites
Encapsulées de type a, c, f	1-2%	Rarement pathogènes

3.6. Diagnostic Microbiologique

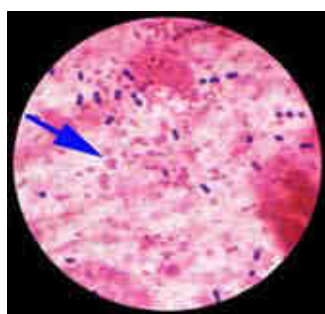
Le diagnostic biologique va se poser sur le seul diagnostic direct par la mise en évidence de la bactérie après examen microscopique et mise en culture. Il n'y a pas de diagnostic indirect par sérologie des infections à *Haemophilus influenzae*. Comme pour tout diagnostic bactériologique, la qualité du prélèvement réalisé chez le patient va conditionner la qualité de l'examen et du résultat.

Ceci est particulièrement vrai pour les prélèvements ouverts réalisés lors d'infections broncho-pulmonaires et oto-rhino-laryngologiques (ORL).

Le seul examen bactériologique valable concernant les sécrétions purulentes (lors de surinfection de bronchites aiguës et chroniques, de broncho-pneumopathies obstructives chroniques) est celui réalisé sur des sécrétions recueillies après lavage des bronches.

Les autres prélèvements : pus de sinus, écoulement spontané lors d'otite moyenne aiguë sont prélevés à l'aide d'écouvillon stérile.

L'examen microscopique est la première étape de l'examen bactériologique, réalisé avec ou sans coloration. La coloration de Gram permet de reconnaître de petits bacilles à Gram négatif parfois polymorphes, associés à d'autres qui ont une forme allongée.



Source : www.microbe-edu.org/etudiant/haemo.html

figure VI : Coloration de Gram d'une aspiration bronchique d'un malade (mélange avec *S. pneumoniae*). Date de consultation le 14/06/2011

Les milieux de culture doivent satisfaire les exigences de l'espèce et contenir les facteurs X et V. Les critères d'identifications sont peu nombreux et la recherche des besoins en facteur X et V est une étape importante pour distinguer *Haemophilus influenzae* et *para influenzae*.

L'étude de l'exigence en facteurs X et V se fait sur gélose au sang frais et sur gélose au chocolat.

Les souches capsulées ont des colonies bombées muqueuses et le type capsulaire déterminé par l'agglutination sur lame à l'aide de sérums spécifiques ou par réaction de PCR avec des amorces spécifiques [14].

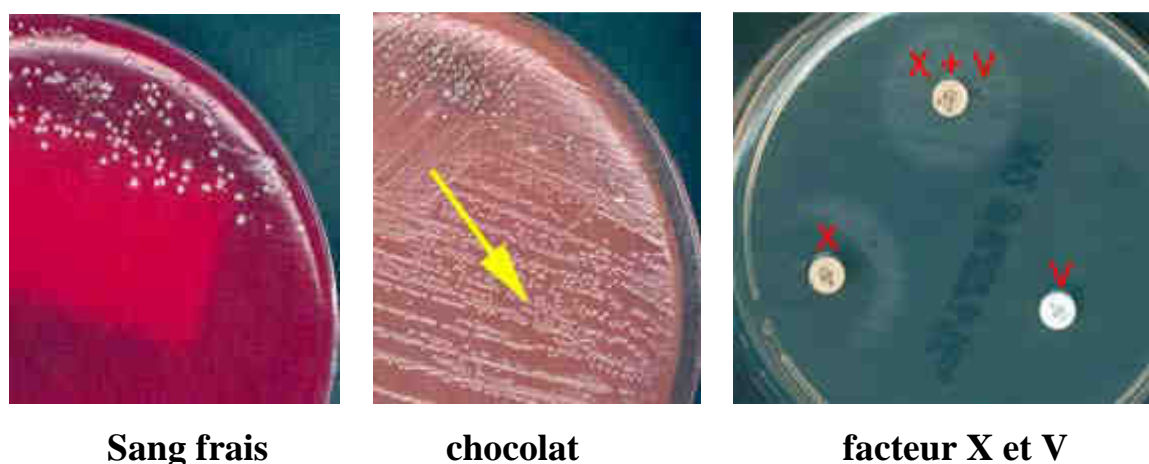


Figure VII : Aspiration sur gélose au sang frais et chocolat et étude de l'exigence en facteurs X et V [14].

Source: www.google.fr/search?hl=fr&source=hp&q=image+de+la+culture+de+Haemophilus. Date de consultation 20/05/2010.

Deux types de procédés sont disponibles pour la détection d'antigène capsulaire:

- l'agglutination latex est une méthode rapide, sensible et spécifique, pour déterminer l'antigène capsulaire de polysaccharide du Hib dans le LCR mais un essai négatif n'exclut pas le diagnostic et des faux essais positifs sont souvent rapportés.

La détection d'antigène dans le sérum et dans l'urine n'est pas recommandée.

- la contre immunoélectrophorèse (CIE) est moins sensible que l'agglutination, car elle prend plus de temps et difficile à réaliser.

La présence de l'*Haemophilus* dans la culture établit le diagnostic de l'infection liée au germe.

Tous les isolats doivent être classés par sérotype. La classification par sérotype est habituellement faite par le laboratoire du département de référence [11].

C'est un procédé de laboratoire extrêmement important qui devrait être exécuté sur chaque isolat de *Haemophilus influenzae* particulièrement ceux obtenus chez les enfants de moins de 5 ans.

Ce procédé détermine si l'isolat est de type b et ceci est important parce que le type b peut être potentiellement prévenu par la vaccination.

Une autre méthode d'identification de l'*Haemophilus influenzae type b* est le système API ou rapide NH (*Neisseria Haemophilus*). Elle est rapide car le principe repose sur un système de galerie comprenant 10 microtubes.

3.7. Traitement

3.7.1 Préventif

En 1933, Fothergill et Wright expliquent la fréquence des infections à Hib chez les enfants de 3 mois à 3 ans par l'absence d'anticorps bactéricides chez les enfants de cette tranche d'âge. Avant 3 mois, les anticorps maternels confèrent une protection efficace vis à vis du Hib et après 3 ans, la plupart des enfants ont acquis une protection. Les anticorps bactéricides sont dirigés contre le PRP, le mécanisme d'acquisition d'anticorps anti- Hib est cependant mal connu.

En effet, même en l'absence de colonisation nasopharyngée par le Hib, les enfants développent des anticorps. L'acquisition de l'immunité pourrait être favorisée par des antigènes d'espèces bactériennes commensales (*Escherichia coli*) ou alimentaires ayant des épitopes communs. Les anticorps anti-PRP activent l'opsonisation, la bactéricidie médiée par le complément et provoque une immunité protectrice vis à vis de l'*Haemophilus*. Le complément apparaît important pour favoriser la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, même en présence d'anticorps anticorpusculaires. Les déficits en complément entraînent une susceptibilité accrue aux infections à Hib [2].

Le rôle de l'immunité locale de la muqueuse est encore mal élucidé.

Les immunoglobulines (IgA) sécrétées pourraient empêcher l'adhésion bactérienne mais elles pourraient également avoir un effet néfaste en bloquant la sécrétion des autres anticorps [15].

Les mesures préventives seront mise en œuvre uniquement contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b comme la méningite qui est l'une des manifestations les plus graves causées par ce germe.

Schématiquement elles auront pour objectifs :

- l'élimination du portage chez l'individu isolé ou vivant dans une collectivité,
- l'augmentation des défenses spécifiques de l'organisme par l'utilisation d'un vaccin approprié chez les sujets exposés (nourrisson, jeune enfant).

Ces deux mesures de prévention ont fait l'objet de nombreux travaux mais des incertitudes demeurent quant à leur efficacité.

3.7.1.1 Vaccination

La vaccination consiste à introduire, chez un individu, une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie infectieuse. La pratique de la vaccination dans une collectivité ou une

population permet le contrôle, sinon l'élimination de certaines infections contagieuses.

Il existe plusieurs types de vaccins :

Selon le germe pathogène qui est à la base de sa préparation et contre lequel il est immunisant : vaccins microbiens et les vaccins viraux

Selon l'état de l'agent antigénique contenu dans le vaccin :

- **Anatoxine (ou vaccin anti toxique)** : vaccin antitétanique(Tetavax), vaccin anti diphtérique

- **Les vaccins atténués(ou vivants)** qui sont préparés avec des germes de virulence atténuée: antituberculeux(BCG), le VPO, le vaccin antimorbilleux(Rouvax), le vaccin antiamaril, le vaccin antirubéoleux, le vaccin antiourlien,

- **Les vaccins inactivés(ou tués)** qui sont préparés avec des composants des dits germes : le vaccin anti Hib, le vaccin anti-Hépatite B, le vaccin, anti coquelucheux, anticholérique, antipoliomyélitique injectable, anti brucelleux,

- **Fragments antigénique de la structure du germe** : vaccin anti-meningococcique A+C, vaccin pneumococcique.

Les adjuvants de vaccins : Ce sont des substances, qui injectées en même temps qu'un antigène, exaltent de façon active, le pouvoir immunogène de cet antigène sans en modifier la spécificité. Exemple : Gel d'alumine.

Les vaccinations constituent un instrument essentiel en santé publique [1].

Le premier vaccin a été étudié dès 1974 par Peltola en Finlande [15].

L'intérêt de la vaccination peut être analysé à la lumière de l'expérience de ces auteurs Finlandais avec le recul de 10 cas sur 50 000 enfants. Le vaccin est constitué de polysaccharides purifiés (type b PRP) [21].

En effet le PRP antigène thymodépendant, active directement les lymphocytes B. Les polysaccharides purifiés qui sont utilisés comme vaccin ont des structures simples. Ils se comportent comme des antigènes indépendants des cellules T.

Après vaccination ou revaccination, il n'y a pas d'induction de cellules B mémoires et la réponse est toujours identique chez les jeunes enfants.

Le vaccin devra être immunogène pour l'enfant de moins de 2 ans (ou mieux de 1an) et provoquer une meilleure réponse devenue thymodépendante, entraînant la synthèse d'IgG plus durable. Les anticorps anticapsulaires ne sont pas les seuls anticorps protecteurs [17].

Pour rendre cet antigène thymodépendant, le PRP a été couplé de façon covalente à une protéine vectrice de l'anatoxine tétanique (la plus employée en France) ou diphtérique. C'est le concept de vaccin couplé [18].

On a ainsi associé le PRP à :

- l'anatoxine diphtérique (PRP-D)
- une protéine de la membrane externe du méningocoque (PRP-OMP)
- l'anatoxine tétanique (PRP-T) [20].

Parmi les différentes pistes exploitées, il faut ajouter l'utilisation de *Bordetella pertussis* comme adjuvant du PRP et le couplage du PRP avec différentes protéines : l'anatoxine diphtérique composé non toxique de cette toxine (CRM), les protéines d'origines bactériennes ou plus récemment les protéines de la membrane externe [17].

En Finlande et aux États Unis l'introduction de la vaccination anti-Hib a entrainer une diminution très sensible de la fréquence des pathologies invasives. Une autre conséquence de la vaccination est une diminution nette du portage des souches de sérotype b au sein de la population générale et la persistance de l'immunité.

On recommande l'administration systématique du vaccin conjugué contre le Hib à tous les nourrissons à partir de 2 mois. Dans la mesure du possible, il faudrait utiliser le même vaccin (même numéro de lot, même fabricant) pour toutes les doses de première série.

Les enfants qui sont atteints d'une maladie invasive à Hib avant l'âge de 24 mois devraient quand même recevoir le vaccin tel que recommandé, étant donné que la maladie ne confère pas à l'hôte une immunité acquise contre l'infection.

Le dosage du vaccin conjugué contre Hib est de 0,5 ml.

Les nourrissons et les enfants qui reçoivent la première dose contre l'*Haemophilus influenzae* type b après 1 mois devraient être vaccinés le plus tôt possible.

▪ **Les maladies cibles et les vaccins du PEV**

Le PEV a été lancé au Mali en 1986 avec 6 antigènes «Opération coup de balais», les cibles étaient des enfants de 0 à 6 ans et les femmes enceintes. A partir de 1996 (démarrage de «l'initiative de l'indépendance vaccinale») les cibles ont été : les enfants de 0 à 11 mois et les femmes en âge de procréer.

En 2005 avant l'introduction du vaccin anti Hib, le PEV couvrait 8 antigènes (les vaccins contre la coqueluche, la diphtérie, la poliomyélite, la rougeole, la tuberculose, le tétanos, la fièvre jaune et l'hépatite virale B). La vaccination est une méthode de prévention de certaines infections bactériennes, ou virales ayant pour but d'induire une immunité acquise à travers le vaccin. En fait il stimule le système immunitaire sans développer la maladie infectieuse.

Au Mali, depuis juillet 2005, on utilise une association de cinq vaccins appelée pentavalent composée des vaccins contre la **diphtérie**, le **tétanos**, la **coqueluche** (DTC), l'**hépatite B**, le **Haemophilus influenzae type b** et le **pneumocoque** en 2011.

Tableau IV: Calendrier pour les enfants de 0-11 mois.

Vaccin	Age
BCG ; VPO zéro	A la naissance
Penta ₁ (DTC-HepB+Hib ₁) ; VPO ₁ , Pneumo ₁	6 semaines
Penta ₂ (DTC-HepB+Hib ₂) ; VPO ₂ , Pneumo ₂	10 semaines
Penta ₃ (DTC-HepB+Hib ₃) ; VPO ₃ , Pneumo ₃	14 semaines
VAR+VAA	9 mois

- **Penta** = DTC + Hep B + Hib

- **DTC**= Diphtérie + Tétanos + Coqueluche

3.7.1.2 Chimio prophylaxie

Elle repose sur l'utilisation d'un antibactérien qui a (au niveau de la salive, des larmes, des liquides de l'oropharynx et du nasopharynx) des concentrations efficaces et une activité sur les bactéries concernées.

Plusieurs antibiotiques se sont avérés inefficaces dans la chimio prophylaxie de l'*Haemophilus influenzae* type b du pharynx ou ont donné des résultats contradictoires.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par la rifampicine à la dose de 20 mg/kg/j en une seule prise par voie orale pendant quatre jours pour l'enfant d' 1 mois à 12 ans et de 600 mg par jour pour l'adulte.

Ceci a permis une éradication chez 90 à 95 % des porteurs [2].

Différentes objections quant à une chimio prophylaxie par la rifampicine existent et sont entre autre l'émergence des souches résistantes après chimio prophylaxie

même si elles sont rares. Le risque de sélection de souche de mycobactérie résistante semble être uniquement théorique.

Par contre, la colonisation peut réduire l'immunisation survenant par l'infection inapparente. Les sujets concernés par la chimioprophylaxie sont tous les sujets qui ont des contacts proches avec des malades plus particulièrement les enfants de moins de 4 ans.

Le malade lui même doit être soumis à la même chimioprophylaxie car le traitement antibiotique est le plus souvent sans effet sur le portage.

Ces études ont été essentiellement conduites aux Etats Unis où la fréquentation des crèches et garderies est importante [7].

Le risque de cas secondaires semble plus important dans le contexte familial que dans une collectivité d'enfants. Et si la rifampicine a fait preuve d'efficacité dans l'éradication du portage, cela n'a pas été fait dans la prévention des cas secondaires et la surveillance étroite et soigneuse des enfants exposés reste essentielle [2].

3.7.2 Sensibilité et résistance aux antibiotiques

3.7.2.1 Sensibilité

L' *Haemophilus influenzae* est une espèce naturellement sensible à de nombreux antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les aminosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, la rifampicine, les quinolones, la triméthoprime.

Cette sensibilité aux céphalosporines de première génération, aux macrolides est inconstante [34].

3.7.2.2 Résistance naturelle et résistance acquise

La résistance naturelle est une caractéristique propre appartenant à l'ensemble des souches d'une espèce bactérienne. La résistance acquise ne s'applique qu'à certaines souches au sein de la même espèce bactérienne. Elle est due à une modification génétique (mutation ou apport de matériel

génétique étranger). Les mécanismes de résistance peuvent être classés en trois catégories :

- Résistance par synthèse d'enzymes inactivant l'ATB

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par un enzyme bactérien. C'est l'exemple des β -lactamases, enzymes produits par certaines bactéries, capables d'inhiber les β -lactamines par hydrolyse de leur cycle β -lactame,

- Résistance par modification de la cible de l'Antibiotique

Pour être actifs, les antibiotiques doivent se fixer sur leurs cibles mais suite à une modification de ces cibles, certaines bactéries peuvent devenir insensibles à l'action des antibiotiques. Les antibiotiques inhibiteurs d'enzymes sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme-cible empêche leur liaison,

- Résistance par diminution de la perméabilité bactérienne

La membrane externe des Gram négatifs peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. A travers cette membrane, de petits canaux aqueux appelés porines permettent le passage de petites molécules hydrophiles. Ainsi des molécules d'antibiotiques trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès ne pénétrant que modestement dans les bactéries. Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet le passage [35-36].

3.7.2.3 Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les tétracyclines et le chloramphénicol ont été utilisés avec efficacité dès 1950 jusqu'à l'introduction de l'ampicilline en 1961 :

- Résistance à l'ampicilline :

Devenue l'antibiotique de référence les premières souches résistantes à l'ampicilline sont apparues en 1970 et cette résistance n'a fait que croître.

La résistance est essentiellement liée à la production des bêtalactamase plasmidiques de type TEM1. Cette bêtalactamase est semblable à celle produite par *Escherichia coli*.

D'autres bêtalactamase de type TEM-like ont été décrites. Il existe d'autres mécanismes de résistance, soit par altération d'origine chromosomique des protéines de liaison aux pénicillines (PLP), soit par résistance intrinsèque due à un défaut de perméabilité. Enfin les phénomènes de tolérance définis par une augmentation de la concentration minimale bactéricide de plus de 32 fois par rapport à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ont également été observés. Cependant, le mécanisme de résistance principale est lié à la production de bêtalactamase de type TEM1,

- **Résistance à l'Amoxicilline** Dans les années 1980, sont apparues des souches résistantes à l'amoxicilline mais non productives de β -lactamases. Cette résistance peut être due à une altération d'origine chromosomique des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou à une diminution de la perméabilité de la membrane externe aux antibiotiques. Ces deux modes de résistance sont beaucoup plus rares que la production de β -lactamases,

- **Résistance au chloramphénicol :**

La résistance au chloramphénicol est essentiellement liée à un mécanisme de résistance enzymatique par production de chloramphénicol acétyl-transférase.

Cette enzyme est d'origine plasmidique et est souvent à l'origine d'une résistance combinée chloramphénicol-ampicilline.

Cette résistance concerne 3% des souches de *Haemophilus influenzae* et est associée dans deux tiers des cas à une résistance à l'ampicilline,

- **Résistance à d'autres antibiotiques :**

La résistance aux tétracyclines est également déterminée par les plasmides qui codent fréquemment pour la résistance combinée chloramphénicol-tétracycline. Elle concerne 10 % des souches [39].

3.7.3. Traitement curatif

Le traitement curatif repose sur l'antibiothérapie dont les modalités ont évolué au cours de ces dernières années et sont actuellement bien codifiées.

En raison de l'augmentation des souches de Hib résistantes à l'amoxicilline, le traitement de première intention des méningites de l'enfant repose actuellement sur l'utilisation des céphalosporines de 3^{ème} génération :

Céfotaxime (200mg/kg/j) ou Ceftriaxone (100mg /kg/j), qui traverse bien la barrière méningée (15 à 20%) [40-42-47-48].

Après l'identification des souches de *Haemophilus influenzae* s'il s'agit d'une souche sécrétrice de bêtalactamase et sensible à l'amoxicilline, la poursuite du traitement par une céphalosporine de 3^{ème} génération est recommandée.

La bithérapie est systématique chez l'enfant afin d'accroître la vitesse bactéricide. Ainsi la bêtalactamine est généralement associée à un aminoside pendant les 48 premières heures.

Si l'évolution est favorable, la durée de l'antibiothérapie est de 10 jours pour les méningites à *Haemophilus influenzae* [42-43] ; 5 à 7 jours pour les pneumonies [43-44]; 14 à 28 jours pour les arthrites.

4- Méthodologie

4.1 Cadre de l'étude

Mali, Bamako, Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel TOURE (CHU-GT)

Démographie et autres caractéristiques du Mali

Le Mali est un pays continental situé en Afrique de l'ouest au sud du Sahara. Il a une superficie de 1 241 248 km² avec une population de 11,7 millions d'habitants dont 19% ont moins de 5 ans et 23% des femmes en âge de procréer. 10% de la population vit à Bamako, la capitale.

La langue officielle est le Français, et plus de 100 langues tribales sont parlées, mais la plupart des Maliens comprennent le bambara, la langue de la tribu majoritaire. Il existe deux saisons au Mali :

La saison des pluies est de 3 mois (Juillet-aout-septembre),

La saison sèche dure 9 mois.

La population vit essentiellement de l'agriculture, mais cette agriculture est pratiquée de façon artisanale.

8 régions partagent le Mali : Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Tombouctou, Gao et Kidal.

Bamako

La capitale, c'est la plus grande ville par son étendue et par sa population. Elle est composée de 6 communes dont chacune a au moins 10 quartiers et au plus 16.

Le Centre Hospitalier Universitaire Gabriel TOURE (CHU- GT)

Lieu d'étude : le CHU Gabriel TOURE

Présentation de la structure :

Il est Bâti sur 3,1 hectares, sur la rue VAN VOLLENHOVEN entre les Commune II et III du District de Bamako. Ancien Dispensaire Central de Bamako jusqu'en 1959, il est baptisé « Hôpital Gabriel TOURE » en hommage

au jeune soudanais Gabriel TOURE stagiaire en médecine. Ce jeune est mort de peste en 1934 qu'il avait contractée dans ledit Dispensaire.

Organisation

L'hôpital est érigé en Etablissement Public à caractère Administratif (EPA) en 1992.

C'est un Etablissement Public à caractère Hospitalier (EPH).

Référence loi n° 94-009 du 22 mars 1994 modifiée par la loi n°02-048 du 12 juillet 2002 portant création du Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

Il est structuré en Départements, Services et Unités (Ref. Décision N°: 0386/DG-HGT du 30 novembre 2009.)

C'est l'un des 3 hôpitaux nationaux du Mali qui sont : l'Hôpital du Point G, Kati et Gabriel TOURE.

4.2. Lieu d'étude : le service de pédiatrie structuré comme suit :

Le service de pédiatrie générale comprenant :

L'unité de pédiatrie I composée de 4 salles d'hospitalisation et le box de consultation externe avec 4 salles de consultation ;

L'unité de pédiatrie II ;

L'unité de pédiatrie III ;

L'unité d'oncologie pédiatrique.

Le service de la néonatalogie et des urgences pédiatriques comprenant :

L'unité de néonatalogie Kangourou ;

L'unité des urgences pédiatriques ;

Une salle occupée par le Centre pour le Développement des Vaccins(C.V.D).

Une salle occupée par le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (D.E.A.P).

Le personnel de la pédiatrie

Il est constitué de :

2 Maîtres de conférences agrégés de pédiatrie ;

3 Maîtres assistants ;
12 pédiatres hospitaliers ;
1 médecin généraliste ;
31 médecins en cours de spécialisation ;
6 internes titulaires ;
2 assistants cliniques ;
18 techniciens supérieurs de santé ;
23 techniciens de santé ;
9 aides soignantes ;
2 secrétaires ;
3 manœuvres.

A ceux- ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio sanitaires et les étudiants de la FMPOS (faculté de médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie) de différentes années faisant leur stage.

Les activités du service : La pédiatrie est un service de référence ayant comme vocation :

La consultation et l'hospitalisation des enfants de 0 à 15 ans.

La formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio- sanitaires.

La recherche est assurée par :

Les thèses de doctorat en médecine et des mémoires des CES de pédiatrie

Le D.E.A.P (Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires)

Ce Département mène une surveillance épidémiologique sur les facteurs favorisant les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant.

Le Centre pour le Développement des Vaccins Mali (C.V.D. Mali)

Il est né d'un accord cadre signé entre le Ministère de la Santé du Mali et le Centre pour le Développement des Vaccins de l'Université de Maryland

Baltimore en Avril 2001 avec comme objectif : La recherche sur les maladies évitables par la vaccination. CVD-Mali a son siège au CNAM de Bamako (ex institut Marchoux) sous la tutelle du Ministère de la Santé, avec Pr. Samba Sow comme coordinateur.

De nombreuses études ont été réalisées et d'autres sont en cours, certaines d'entre elles sont en relation avec notre étude notamment:

- L'étude étiologique des infections bactériennes invasives chez les enfants hospitalisés (0 à 15 ans) et ceux recevant des soins en ambulatoire dans le service d'urgence pédiatrique de l'Hôpital Gabriel TOURE (0 à 35mois),
- La détermination du taux d'anticorps anti Hib dans le sang et le liquide oral comme simple méthode immunologique,
- L'enquête de la couverture vaccinale,
- L'apport d'un appui technique au Ministère de la Santé du Mali pour un meilleur contrôle des maladies évitables par la vaccination.

Le Personnel du CVD/Pédiatrie se compose de :

L'unité clinique CVD-Mali comprend :

11 médecins permanents

05 internes

01 infirmier

02 agents sociaux

L'unité CVD-Mali au laboratoire comprend :

01 pharmacien biologiste chef de laboratoire

03 assistants en pharmacie

04 internes

02 techniciens supérieurs du laboratoire

01 assistant médical

Ce projet conduit des recherches au CHU Gabriel TOURE pour mesurer l'ampleur des maladies bactériennes invasives chez les enfants recevant des soins dans le service de pédiatrie.

4.3. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude, prospective portant sur la surveillance des infections bactériennes invasives chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE de janvier 2008 à décembre 2008.

4.4. Echantillonnage

L'échantillon a été exhaustif et a porté sur tous les patients répondants aux critères d'inclusions, Il s'agit de tous les enfants de 0 à 15 ans hospitalisés en pédiatrie, pour SIBI et/ou température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ inclus dans l'étude du CVD, ayant une hémoculture et/ou autres liquides biologiques positifs à *Haemophilus influenzae* type b.

4.5. Critères d'inclusion

Cette étude porte sur des enfants prélevés au niveau du site de prélèvement du CVD à la pédiatrie et répondant aux critères suivants :

- Etre âgé de 0 à 15 ans ;
- Etre hospitalisé dans le service de pédiatrie du CHU GT pour SIBI et/ou température $\geq 39^{\circ}\text{C}$;
- Etre inclus dans l'étude des malades hospitalisés du CVD-Mali avec le consentement éclairé des parents ;
- Avoir une hémoculture et/ou d'autres liquides positifs à *Haemophilus influenzae* type b.

4.6. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus à cette étude :

- Les enfants de 0 à 15 ans non hospitalisés et ceux qui ont plus de 15 ans,
- Hémoculture et/ou d'autres liquides biologiques positifs à des germes autres que *Haemophilus influenzae* type b ;

- Incapacité ou refus de donner le consentement éclairé.

4.7. Recrutement

Tout enfant âgé de 0 à 15 ans hospitalisés avec hyperthermie (température $\geq 39^{\circ}\text{C}$) et/ou suspicion d'infections bactériennes invasives dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE.

4.8. Déroulement du travail

Bureau de consultation pédiatrique

L'interne CVD-Mali : Assure l'enregistrement électronique des données GDH (Global Digital Health).

Créer un numéro d'identification pour les enfants âgés de 0 à 15 ans vus en consultation pédiatrique. Ce même ID constituera le numéro d'inclusion dans l'étude.

Remplit le formulaire d'enregistrement (données démographiques, température, diagnostique d'entrée).

L'enfant est ensuite conduit au niveau du bureau CVD-Mali avec son ID.

Bureau des médecins CVD-Mali

Les médecins permanents : expliquent et obtiennent le consentement éclairé (explication de l'étude, les avantages et les risques de l'étude).

Remplissent la partie clinique dans le GDH où figurent :

- la température ;
- le diagnostic: SIBI regroupant la méningite, la pneumonie, l'épanchement pleurale, l'arthrite septique, l'ostéomyélite, la pyomyosite, les infections cutanées, les péritonites, les septicémies, les péricardites, la fièvre typhoïde.
- la diarrhée
- le paludisme
- le statut vaccinal

Ils effectuent le prélèvement pour l'hémoculture et la goutte épaisse qui est systématique pour les malades inclus.

Les prélèvements s'effectuent également sur tout autre liquide normalement stérile du corps à la demande du médecin traitant.

Les prélèvements sont acheminés au laboratoire pour analyse.

Les résultats préliminaires de l'hémoculture et de la goutte épaisse si positifs seront donnés au médecin traitant pour une éventuelle adaptation du traitement à l'hôpital,

Ils assurent le suivi quotidien (enregistrent le traitement en cours, l'évolution de l'état du malade, les examens complémentaires demandés) durant toute la période d'hospitalisation ;

Le résultat définitif des prélèvements sera mis à la disposition du médecin traitant.

A la sortie le médecin du CVD-Mali enregistre le diagnostic retenu par le médecin traitant et le devenir de l'enfant.

Matériels et techniques de prélèvements

Matériels et Equipements

- Un Haricot propre
- Coton hydrophile
- Alcool à 70°
- Polyvidone iodine
- Eau de javel
- Gants stériles
- Pansements adhésifs
- Tubes stériles pour recueillir les prélèvements
- Seringues de 5 à 10cc
- Epicrâniennes de diamètre égal à 0,6 mm
- Garrot
- Compresses stériles 40x40
- Des flacons pédiatriques BACTEC pour les hémocultures

- Boite de sécurité pour la conservation des déchets biomédicaux destinés à l'incinération.

Prélèvement de sang veineux pour les hémocultures

Les Voies d'abord veineux : veines superficielles du membre supérieur par ordre de préférence ; pli du coude, avant-bras, poignet au dessus du pouce, dos de la main, mais aussi la veine fémorale.

Il est recommandé de ne jamais dépasser 2 ml de sang chez le nouveau-né, 3 ml chez le nourrisson et 5 ml chez les enfants de 3 ans et plus.

Ponction lombaire

La ponction lombaire se fait selon les procédures cliniques

Il est recommandé de ne jamais prélever plus de 2 ml de LCR chez le nouveau-né et chez l'enfant déshydraté.

Ne pas procéder à plus de 2 essais de prélèvement, en changeant le matériel au deuxième prélèvement.

Les prélèvements qui sont faits à la pédiatrie par les médecins permanents sont acheminés dans le laboratoire CVD.

Les données sont collectées à partir des ordinateurs, chaque donnée est codée par un numéro GDH et comprenant :

- Une partie démographique où figurent :

L'identification du malade (date d'admission, l'heure, l'initial, provenance, sexe, ethnie).

- Une partie clinique où figurent température, diagnostic (suspicion d'infections bactériennes invasives ou SIBI) les antécédents de prise de médicaments, la nature du prélèvement, le traitement en cours, et le diagnostic de sortie.

- Une partie laboratoire où figurent : la nature des prélèvements, les résultats, et les germes retrouvés.

Ethique :

Le protocole d'étude a été soumis et approuvé par les comités d'éthique de la FMPOS et de l'université de Maryland aux USA. Les inclusions sont faites après un consentement éclairé des parents ou des accompagnants. L'enfant lui-même s'il est âgé de 13 à 16 ans, donne si possible son assentiment. La confidentialité des données est de rigueur.

Laboratoire bactériologique du CVD-Mali

Aménagée en 2001 par le CVD-Mali pour ses activités de bactériologie. Il est au sein du laboratoire du CHU Gabriel TOURE.

Il est équipé de :

- 2 hottes à flux laminaire avec incinérateur électrique pour la stérilisation des anses ;
- 3 automates d'hémocultures Bactec 9050 ;
- 1 incubateur sans CO₂ pour les bactéries aérobies, les antibiogrammes et les galeries d'identification API 20E ;
- 1 incubateur à CO₂ pour les bactéries aéro-anaérobies ;
- 2 centrifugeuses ;
- 2 congélateurs à -80°C pour la conservation des souches bactériennes ;
- 1 congélateur à -20°C pour la conservation des disques d'antibiotiques, des disques d'identification (Optochine, Bacitracine) des facteurs de croissance des bactéries ;
- 2 réfrigérateurs pour la conservation des milieux de culture et des réactifs ;
- microscope Olympus CX31 ;
- 1 micro-ordinateur avec un système de communication internet ;
- 1 microscope Olympus CX31 ;
- 1 néphélomètre Mc Farland pour la mesure de turbidité en vue des antibiogrammes conformément à la méthode de Kirby Bauer ;

Des petits matériels divers, des consommables et un ravitaillement régulier en milieux de culture et réactifs permettant de réaliser des activités de bactériologie.

Traitement des prélèvements

Le traitement des prélèvements est fait selon des SOP (Standard Operating Procedures) ou Mode Opérateur Normalisé (MON)

▪ LCR

Les analyses du LCR sont réalisées dans l'ordre suivant :

- ensemencement sur des milieux de culture ;
- la coloration de Gram ;
- le comptage cellulaire (leucocytes hématies) ;
- le test d'agglutination ;

Les résultats des 3 dernières sont donnés dans les deux heures qui suivent la réception du prélèvement au laboratoire.

Le résultat de la culture est notifié au médecin traitant dans un bref délai.

▪ Hémoculture

Les hémocultures sont incubées dans le Bactec 9050 utilisant des méthodes de détection des flacons positifs basées sur la détection du CO₂.

La surveillance est programmée volontairement sur une durée de 5 jours d'incubation.

Dès l'apparition de germes positifs, le Gram est effectué ainsi qu'une sub-culture de l'échantillon de sang en utilisant les milieux suivants:

- gélose au sang de cheval ;
- gélose chocolat ;

Si présence d'une croissance bactérienne un examen bactériologique classique est réalisé.

Les germes sont identifiés à travers leurs caractères morphologiques et biochimiques.

Les résultats positifs sortent au plutôt le 5^{ème} jour et les négatifs au delà.

Les résultats sont toujours notifiés au médecin traitant avant la sortie du résultat de la culture.

▪ **Les autres liquides biologiques**

Liquide péritonéal, péricardique, pleural, sous cutané, articulaire et autres sont traités comme le LCR.

▪ **L'antibiogramme**

Il est toujours réalisé dès qu'un prélèvement est positif à un micro-organisme.

L'antibiogramme est effectué selon la méthode de KIRBY- BAUER.

▪ **La goutte épaisse**

Elle a été réalisée chez tous nos patients inclus dans l'étude.

- **Matériels et réactifs :**

Microscope binoculaire

Lames porte-objet dégraissées

Vaccinostyle stérile ou aiguille stérile

Alcool 70°

Colorant de Giemsa

Coton hydrophile sec

Cuve à coloration

Gants

- **Réalisation :**

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet portant déjà le numéro d'inclusion du malade, des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1cm de diamètre. Après séchage, la goutte était colorée au Giemsa à 5 % (diluée avec de l'eau distillée) pendant 10 minutes puis rincée et séchée au séchoir.

- **Lecture de la lame :**

La lame a été immédiatement examinée au microscope après séchage. Nous avons évalué la parasitémie par comptage des parasites sur 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite (dans le champ visionné). Concomitamment on comptait le nombre de leucocytes et le comptage finissait quand on atteignait 300 leucocytes. La charge parasitaire était exprimée en nombre de parasites par mm^3 de sang sur la base de 7.500 leucocytes comme moyenne leucocytaire par mm^3 de sang.

Exemple: Soit « N » la parasitémie par mm^3 de sang, « A » le nombre de parasites comptés et « B » le nombre de leucocytes correspondant (300)

La parasitémie : $N = Ax7500/300$; autrement dit $Ax25$.

4.9. Saisie et analyse des données :

Les données ont été recueillies et analysées sur les logiciels suivants : Word 2003, SPSS version 12.0 et Excel.

5-Résultats

5.1. Résultats globaux

Sur 12 mois d'étude, 2593 enfants ont été inclus pour suspicion d'infection bactérienne invasive. Parmi lesquels 68 enfants avaient une infection à *Haemophilus influenzae* type b (environ 2.5% des SIBI).

La méningite a été la pathologie la plus rencontrée suivie des pneumopathies et des septicémies.

La mortalité due aux infections à *Haemophilus influenzae* type b était de 20.6% des enfants malades.

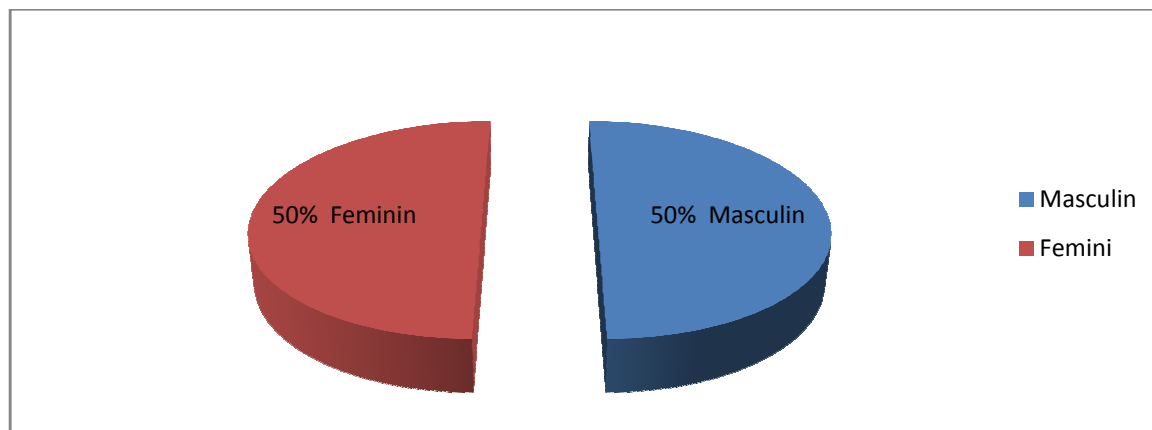
5.2 Résultats descriptifs

- **Caractéristiques sociodémographiques**

Tableau V: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Age	Fréquence	Pourcentage
0-11 mois	38	55,9%
12-23 mois	16	23,5%
24-35 mois	7	10,3%
3-5 ans	6	8,8%
Plus de 5 ans	1	1,5%
Total	68	100, 0%

La tranche d'âge 0-11 mois à été la plus touchée soit 55,9%

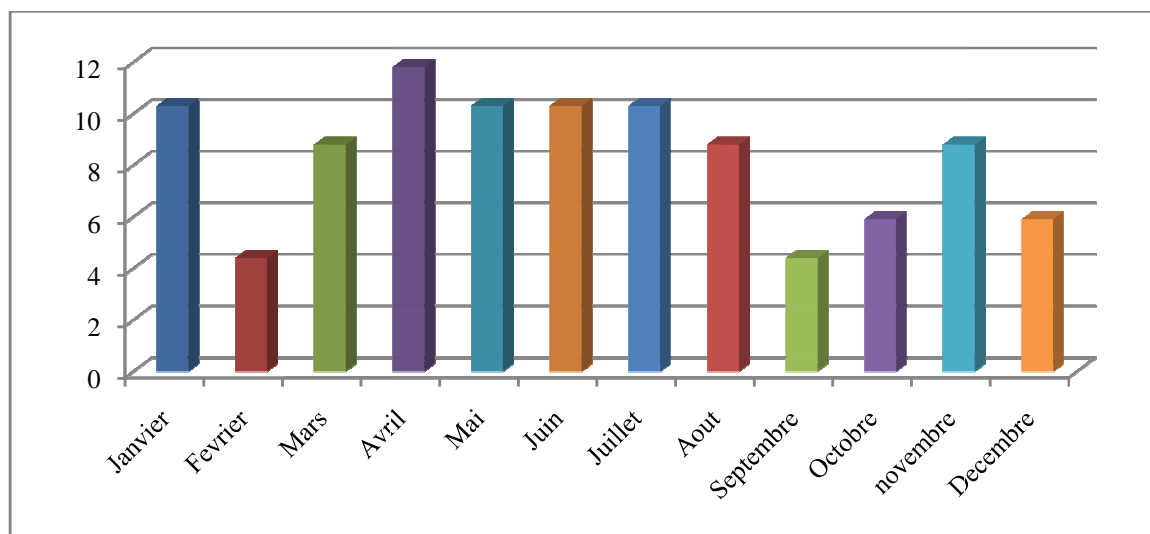
Figure VIII : Répartition des patients selon le sexe

Les deux sexes étaient à égalité avec un ratio=1

Tableau VI: Répartition des patients selon la résidence

Commune	Fréquence	Pourcentage
Koulikoro	25	36,8%
Commune I	14	20,6%
Commune II	2	2,9%
Commune III	2	2,9%
Commune IV	3	4,4%
Commune V	12	17,6%
Commune VI	10	14,7%
Total	68	100,0%

La majorité des patients venaient de la région de Koulikoro, soit 36.8%

Figure IX : Répartition patients selon la période d'étude

Nous avons constaté une recrudescence de la maladie en période de chaleur avec un pic en avril.

- **Paramètres cliniques**

Tableau VII : Répartition des patients selon le diagnostic d'entrée

Pathologie	Fréquence	Pourcentage
Arthrite septique	1	1,5%
Malnutrition	2	2,9%
Méningite	51	75,0%
Paludisme sévère	4	5,9%
Pleurésies	3	4,4%
Pneumonie	4	5,9%
Septicémie	3	4,4%
TOTAL	68	100,0%

La méningite constituait le diagnostic d'entrée le plus évoqué avec 75.0% des cas à l'admission.

Tableau VIII : Répartition des patients selon les différentes doses de vaccin anti Hib non reçus

Nombre d'enfant non vacciné	Fréquence	Pourcentage
Hib1	34	50%
Hib2	38	55%
Hib3	39	57%

Le taux d'abandon augmente de Hib1 à Hib3.

Tableau IX : Répartition des patients selon le diagnostic retenu

DIAGNOSTIC DE SORTIE	Fréquence	Pourcentage
Pneumonie	4	5.6%
Arthrite	1	1.4%
Epanchements	3	4.2%
Méningite	40	56.3%
Paludisme	8	11.2%
Septicémie	15	21.3%
Total	71	100%

Un malade peut avoir un ou plusieurs diagnostics, 56,3% des malades étaient sorties pour méningite.

Tableau X : Répartition des patients selon la tranche d'âge et selon le diagnostic de retenu

DIAGNOSTIC DE SORTIE	Tranche d'âge										TOTAL	
	0-11 mois		12-23 mois		24-35 mois		3-5ans		Plus de 5ans		Eff	%
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%		
Pneumonie	1	1.4	2	2.8	1	1.4	0	0	0	0	4	5.6
Arthrite	0	0	0	0	0	0	1	1.4	0	0	1	1.4
Epanchement	0	0	0	0	0	0	2	2.8	1	1,4	3	4.2
Méningite	26	36.4	8	11.2	4	5.6	2	2.8	0	0	40	56.3
Paludisme	3	4.2	0	0	4	5.6	1	1.4	0	0	8	11.2
Septicémie	7	9.8	4	5.6	3	4.2	1	1.4	0	0	15	21.3
Total	37	51.8	14	19.6	12	16.8	7	9.8	1	1.4	71	100.0

Selon le diagnostic de sortie c'est la tranche d'âge 0-11 mois qui était la plus touchée avec plus de 36,4% des cas de méningite.

- Paramètres Bactériologiques

Tableau XI: représentation des patients selon le résultat des prélèvements

Résultats	Prélèvements					
	Hémoculture		LCR		Liquide Pleural	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Positifs	39	57.4%	27	39.7%	2	2.9%
Négatifs	29	42.6%	41	60.3%	66	97.1%
Total	68	100%	68	100%	68	100%

57,4% des hémocultures et 39,7% des LCR étaient positif

Tableau XII: Répartition des patients par tranche d'âge selon les différents prélèvements positifs.

Tranche d'âge	Résultats positifs			Total
	Hémoculture	LCR	Liquide pleural	
0-11 mois	20	18	0	38
12-23 mois	9	7	0	16
24-35 mois	5	1	1	7
3-5 ans	4	1	1	6
Plus de 5ans	1	0	0	1
Total	39	27	2	68

La tranche d'âge 0 -11 mois avaient le plus grand nombre d'hémocultures et de LCR positifs.

Tableau XIII : Répartition des patients selon la sensibilité des antibiotiques testés

Antibiotiques Testés	Sensibles		Résistants		Sensibilité mixte		Total	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
Ampicilline	61	89,7%	6	8,8%	1	1,5%	68	100%
Ceftriaxone	60	90,9%	6	9,1%	0	0	66	100%
Chloramphénicol	49	73,2%	11	16,4%	7	10,4%	67	100%

La ceftriaxone à été l'antibiotique le plus sensible soit 90,9%, la plus grande résistance a été observée au Chloramphénicol soit 16,4%.

Tableau XIV : Répartition selon le devenir du patient

Devenir	Fréquence	Pourcent
Amélioré avec séquelles	7	10.3%
Amélioré sans séquelles	45	66,2%
DCD	14	20,6%
Non amélioré	2	2,9%
Total	68	100,0%

L'amélioration sans séquelles était constatée dans 66,2% des cas.

Tableau XV : Répartition des patients selon le devenir par la tranche d'âge

Tranche d'âge	Devenir				Total					
	Amélioré avec séquelles		Amélioré sans séquelles				DCD		Non amélioré	
	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%	Eff	%
0-11 mois	6	8.8%	23	33.8%	8	11.8%	1	1.5%	38	55.9%
12-23mois	1	1.5%	11	16.1%	4	5.9%	0	0	16	23.5%
24-59 mois	0	0	5	7.4%	2	2.9%	0	0	7	10.3%
3-5 ans	0	0	5	7.4%	0	0	1	1.45%	6	8.8%
Plus de 5ans	0	0	1	1.5%	0	0	0	0	1	1.5%
Total	7	10.3%	45	66.2%	14	20.6%	2	2.9%	68	100%

Le taux de mortalité était plus élevé dans la tranche d'âge 0-11 mois soit 11,8%.

6- Commentaires et discussion

Il s'agit d'une étude prospective s'étendant sur 12 mois (Janvier-Décembre 2008), portant sur le profil épidémiologique, clinique, et évolutif de l'*Haemophilus influenzae* type b dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

6.1. Difficultés et limites de l'étude :

Retard pris par les parents pour amener l'enfant à l'Hôpital par méconnaissance de la maladie entraînant des complications,

La majorité des parents affirme que l'enfant était correctement vacciné mais ceci est difficile à vérifier par faute du carnet,

Le traitement antibiotique avant la consultation a sous estimé l'ampleur de ces infections à l'entrée,

Peu d'études ont été faites sur l'impact de l'introduction du vaccin anti-Hib dans le PEV au Mali sur l'incidence de Hib, ce qui réduira considérablement notre cadre de discussions.

6.2. Aspects épidémiologiques

6.2.1. Selon l'âge et le sexe

La majorité de nos patients soit 55,9% avait un âge compris entre 0-11 mois. Ce résultat est comparable à celui obtenu par KONATE A. dans une étude allant d'août 2005 à juillet 2006 dans le CHU-GT portant sur le même sujet qui a trouvé que 65% des cas avaient un âge compris entre 0-11 mois [48].

Même remarque à l'INRSP sur une période allant du 1^{er} octobre 2002 au 30 septembre 2004 BOUGOUDOGO F. et collaborateurs [56] ont trouvé que les sujets de moins de 1 an (59,6%) étaient les plus atteints.

A Madagascar dans le cadre d'une étude multicentrique coordonnée par l'institut Pasteur de juin 1998 à juin 2000 dans les services de pédiatrie de trois Hôpitaux d'Antananarivo où RAVALOMANAN N. et collaborateurs ont trouvé que 96%

des enfants atteints d'infection à Hib avaient moins de 2 ans, avec une fréquence maximale avant l'âge de 0-11 mois [53].

A la différence de la prédominance masculine constatée par KONATE A. [48] 52,5% (ratio=1,11), par ELOLA A. [50] 53,2% (ratio=1,15), et CAMARA B. [55] à Dakar (sex-ratio de 1,1) nous n'avons eu aucune différence entre les deux sexes dans notre étude, le ratio =1(50% pour chaque sexe). Cela permet de dire que le sexe n'est pas un facteur favorisant dans la survenue de Hib.

6.2.2. Selon la résidence

Il a été constaté qu'aucune commune de Bamako n'a été épargnée par l'infection à Hib, mais la majorité de nos patients résidait dans la région de Koulikoro avec une fréquence de 36,8%.

Le même constat a été fait par KONATE A. [48] qui a trouvé que 20% des patients venaient de la région de Koulikoro.

Ce résultat pourrait s'expliquer par :

- Une faible couverture vaccinale dans les villages et hameaux de cette région hypothèse confirmée par DIANGO F. [47] au cours d'une enquête de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 6 à 7 mois à 30 mois après l'introduction du vaccin Hib que la commune de kalabankoro (région de Koulikoro) avait un faible taux de couverture vaccinal par rapport au commune de la ville de Bamako pouvant être du à :

L'organisation des CSCOM,

Aux reports des dates, à des dates ultérieures,

Au coût de la carte,

L'heure de la séance de vaccination qui ne leur convient pas,

La situation géographique de certains sous quartiers par rapport au CSCOM,

- Le fait que Bamako est plus proche de Koulikoro d'où l'évacuation sur le CHU Gabriel TOURE des enfants gravement malades.

6.2.3. Selon la période d'étude

Le Hib sévit de façon endémique avec des périodes de recrudescence. La majorité des cas a été observée en saison sèche avec un 1^{er} pic au mois d'avril (11,8%) et un 2^{ème} au mois de mai (10,3%).

Ce résultat est comparable à celui de KONATE A. [48] qui a trouvé un pic au mois d'août 14%, et un autre pic au mois de septembre 18%.

TALL F. [50] avait trouvé que la méningite à Hib sévit sous un mode endémique à Bobo-Dioulasso avec 39,6% des germes.

Notre résultat est comparable à celui obtenu à Dakar par CAMARA B. et collaborateurs [55] de janvier à décembre 2007 au cours d'une étude ayant pour objectif de déterminer l'épidémiologie des méningites pédiatriques à Haemophilus type b qui ont trouvé que la méningite à Hib est rencontrée toute l'année avec un pic apparaissant entre janvier et mars, c'est-à-dire pendant la saison sèche et froide.

La distribution de la maladie a été observée par DIAWARA A. et col pendant les saisons sèche (51,0%) et pluvieuse (49,0%) sans impact significatif de la température et de la pluviométrie [56].

Notre étude démontre que l'infection à Hib constitue un problème de santé publique en Afrique et particulièrement au Mali puisqu'elle sévit toute l'année avec des recrudescences en période de chaleur.

6.3. Caractéristiques cliniques

6.3.1 Selon le diagnostic d'Hospitalisation

La méningite était le diagnostic le plus évoqué à l'entrée soit 75,0%.

KONATE A. [48] avait trouvé aussi que la méningite était le diagnostic le plus représenté à l'entrée avec 62,6%,

ELOLA A. [50] avait trouvé 70,4% des cas à l'admission.

EDOH V. avait trouvé la méningite comme chef de fil des diagnostics d'hospitalisation soit 93% dans le CHU de Treichville.

Ce résultat est supérieur à celui trouvé par KONATE A. et ELOLA A., ce qui pourrait être dû au fait qu'à l'entrée ils ont évoqué beaucoup plus de diagnostic. Parmi les principales suspicions d'infections bactériennes invasives qui ont constitué nos critères d'inclusions en dehors de la méningite, on retrouve en tête: les pneumopathies avec 5,9%, alors que SANOU I. et coll ont trouvé 20,2% de pneumonie [50]. Quant à la pneumonie, son taux était nettement inférieur à celui de KONATE A. [48] qui a trouvé 14,3% et à celui de SANOU I.

6.3.2 Selon le diagnostic de retenu

Les principaux diagnostics retenus par les médecins du service sont:

- La méningite avec 56,3% pour toutes les tranches d'âge confondues ;
- Ensuite venaient les septicémies avec 21,3% pour toutes les tranches d'âge confondues.

Nos résultats sont comparables à ceux de KONATE A. [48] avec 57% de cas de méningite suivi de la pneumopathie 16,6%.

RAVELOMANANA N. et al ont trouvés que la méningite était le principal diagnostique retenu à Madagascar avec 32% [53].

Dans le service de Pédiatrie du CHU de Treichville EDOH V. et collaborateurs ont montré que *Haemophilus influenzae* type b était la première cause de méningite de l'enfant avec 42,3% [54].

Ces données nous permettent d'affirmer qu'au Mali et dans d'autres pays d'Afrique l'*Haemophilus influenzae* type b occupe une place très importante dans les méningites bactérienne de l'enfant d'où la nécessité de vacciner correctement les enfants.

6.4 Paramètres para- cliniques

6.4.1 Selon le résultat des différents prélèvements effectués

L'hémoculture a été réalisée chez tous les patients.

La GE a été systématique chez tous nos malades.

Ce qui explique que tout état fébrile n'est pas dû exclusivement au paludisme.

Dans notre étude 57,4% des hémocultures étaient positives dont 29,6% appartenaient à la tranche d'âge 0 à 11 mois,

39,7% des LCR étaient positifs dont 26,5% sont de la tranche 0-11 mois.

Ce résultat est inférieur à celui obtenu par KONATE A. [48] soit 95,7% des hémocultures étaient positives dont 64% sont de la tranche d'âge de 0-11 mois,

57,5% LCR étaient positifs dont 46% sont de la tranche 0-11 mois.

Le nombre élevé d'hémoculture et un LCR positifs démontrent la gravité de la maladie.

6.4.2. Selon l'antibiogramme

Trois antibiotiques ont été testés : Les germes ont été sensibles à la ceftriaxone à 90,9% suivi de l'ampicilline à 89,7% et du chloramphénicol à 73,3%.

Une résistance a été observée au Chloramphénicol soit 16,4% et à l'ampicilline 8,8%.

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés par KONATE A. [48] avec 100% de sensibilité à la ceftriaxone, suivi de l'ampicilline à 95,7%, ensuite du chloramphénicol à 68,3%. La plus grande résistance revenait au chloramphénicol avec plus de 28,8%, suivi de l'ampicilline à 11%.

Ce résultat est comparable à celui trouvé par RAVELOMANANA N., à Madagascar qui ont trouvé que *Haemophilus influenzae* est sensible à ceftriaxone mais montre une résistance élevée au chloramphénicol 42%, à l'amoxicilline 29% [53]

Au CHU de Treichville sur une période de deux années, de janvier 1996 à décembre 1997, EDOH V. a trouvé une résistance à l'ampicilline soit 40 % et au Chloramphénicol soit 3,2 % qui ne fait que progresser.

Cette résistance pourra être due soit par l'apparition de nouvelles souches mutantes, soit à l'usage massif et/ou inadéquat des antibiotiques.

Vue la résistance croissante du germe aux différents antibiotiques couramment utilisés il faut donc une grande prudence dans leur utilisation chez les malades.

6.5 Selon l'évolution

Au cours de notre étude 20,6% de décès essentiellement dus à la méningite ont été observé dont 11,8% appartenait à la tranche d'âge 0-11 mois,

10,3% de cas de séquelles dont 8,8% sont de la tranche d'âge 0-11 mois.

Ce résultat est comparable à celui obtenu par KONATE A. [48] qui avait trouvé 12,9% de décès dont 8,6% chez les enfants de 0-11 mois et 4,3% de séquelles tous de la tranche d'âge 0-11 mois.

CAMARA B. au Sénégal [55] avait trouvé une mortalité de 32,7% ; ELOLA A. à Ouagadougou 26% [50] ; alors qu'elle est de 28,6% et des séquelles neurologiques sont observées chez 31,4% des patients à Madagascar [53].

Le taux de mortalité lors de notre étude est supérieur à celui obtenu par KONATE A. en 2005-2006, et inférieur à celui obtenus au Sénégal, au Burkina fasso, à Madagascar et en Gambie.

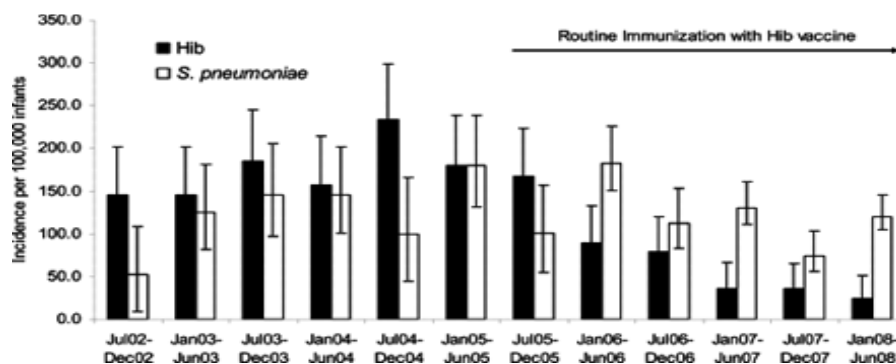
Le taux de mortalité élevé pourrait s'expliquer par le retard des parents pour amener l'enfant au centre entraînant ainsi une complication de la maladie voir un décès.

CADOZ à Dakar a constaté l'existence de séquelles chez 37,3% des patients à leur sortie, alors que RAVELOMANAN N. et coll ont trouvé 31,4% [53].

Au Mali, après l'introduction du vaccin pentavalent en juillet 2005 nous avons assisté à une baisse de l'incidence et du taux de létalité lié à Hib, cela prouve que le vaccin est très efficace et met en évidence la nécessité de vacciner correctement les enfants avant leur premier anniversaire.

L'impact de l'introduction du vaccin Hib sur le fardeau des maladies à Bamako a été suivi par une surveillance continue pour les cas de maladies invasives à Hib admis à HGT. Une baisse impressionnante a été observée, avec des cas chez les nourrissons a diminué de plus de 80% en deuxième année de la période d'intervention de 24 mois. La baisse de l'incidence Hib chez les jeunes enfants (12-23 mois) n'a pas commencé avant 1 an plus tard lorsque la cohorte de

nourrissons vaccinés atteint l'âge de départ bambin. Par analogie, la culture de cas confirmés hospitalisés sur la maladie à Hib ne représente que les «yeux et les oreilles de l'hippopotame," comme un beaucoup plus grand fardeau "submergée" Hib reste largement inaperçue.



Source : www.ajtmh.org/content/80/6/1033.full. Date de consultation 26/0/2011

Figure X : Incidence de l'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et de *Streptococcus pneumoniae* invasif chez les enfants de moins de 5 ans maliens de Juillet 2002 à Juin 2008

7-Conclusion et recommandations

7.1. Conclusion

Au terme de cette étude prospective chez les enfants âgés de 0 à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE pour, nous avons constaté que :

Sur les 2595 patients inclus pour suspicion d'infection bactérienne invasive et/ou pour fièvre, pendant 12 mois, 68 avaient une infection invasive à Hib.

Le diagnostic le plus évoqué à l'entrée et à la sortie était la méningite avec respectivement une fréquence de 75% et 58,8%, suivie de la pneumopathie avec 5,9% à l'entrée, et de la septicémie avec 17,6% à la sortie.

Les enfants de moins d'un an étaient plus touchés soit de 11,8% de Décès sur un total de 20,6%. Quant aux enfants de la tranche d'âge de 36 à 59 mois et ceux qui ont plus de 5 ans ils n'ont connus ni de cas de décès ni séquelles.

Les germes étaient beaucoup plus sensibles à la ceftriaxone 90,9% et l'ampicilline 89,7%.

La méningite à *Haemophilus influenzae* type b de par sa fréquence occupe une place importante parmi les méningites bactériennes et cela en dépit de l'influence probable de l'antibiothérapie inadéquate sur un nombre pas négligeable d'hémoculture et de LCR positifs. Elle reste prédominante chez les enfants de moins de 1 an et constitue une menace pendant toute l'année. Ce type de méningite est très sensible aux céphalosporines de 3^{ème} génération, mais par contre commence à développer des résistances aux antibiotiques couramment utilisés dans le traitement. Vu le coût élevé des quinolones et des céphalosporines d'une part, et d'autre part en référence à la forte mortalité et aux séquelles fréquentes connues de ce type de méningite, le renforcement de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* dans le programme élargi de vaccination contribuerait à mieux contrôler cette maladie.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes qui s'adressent :

7.2.1. Aux autorités sanitaires :

- Sensibiliser la population sur les maladies infectieuses à travers les IEC
- La poursuite de la vaccination contre le Hib dans le Programme Elargi de Vaccination ;
- La sensibilisation de la population sur l'importance des consultations précoces;
- La formation du personnel chargé de la vaccination tant au niveau national, régional que périphérique pour l'utilisation des nouveaux vaccins ;
- Equiper et former le personnel de laboratoire de biologie médicale pour le diagnostic des maladies bactériennes invasives ;

7.2.2 Au personnel de santé

- Penser à une infection à Hib devant tout cas de convulsion chez un nourrisson
- Faire la ponction lombaire devant tout cas de convulsion
- Sensibilisation des parents afin d'amener les enfants aux séances de vaccination.

7.2.3. A la population en général :

- Accentuer l'allaitement maternel
- Respect du calendrier vaccinal par les parents.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GUERIN N., ANTONA D., BEGUE P. et coll

Vaccinations : Bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. In : REV PRAT 1994; 44 : 24 87-97.

2. ATKINSON W., HAMBORSKY J., MCINTYRE L., WOLFE S.

Epidemiology and Prevention of Haemophilus *influenzae* type b disease among infants and children two months of age and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.

Center for Disease Control and Prevention ; 9th ed. Washington CDC. 2006 ; 111- 123. 14.

3. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB)

Avenue Appia, 20. CH-1211, Geneva, June 9, 2008.

4. WORLD HEALTH ORGANIZATION.

Introducing Haemophilus *influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine in to national immunization services. 2001.

Bull World Health Organ. 2007 July; 85 (7) : 511-8. Geneva Switzerland.

5. WILSON N., MANSOOR O., WENGER J, MARTIN R., et al.

Estimating the Haemophilus *influenzae* type b (Hib) disease burden and the impact of Hib vaccine in Suva Fiji.

Art: Vaccine, Volume 21, Issues 17-18, 16 May 2003, Pages 1907-12. Suisse.

6. BENNETT V.J., PLATONOV E.A., SLACK P.E.M., MALA P. et al.

Haemophilus *influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era : a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates 2002.

Bulletin of the World Health Organization issues, Volume. Geneva 27
Switzerland.

7. PELTOLA. H, et coll.

World wide Haemophilus *influenzae* type b diseases at the beginning of the 21st : global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates.

Microbiol Rev. 2000 ; 13 : 302-17. Nashville, Etats-Unis.

8. BALLEREAU F., SPEICH M., PAIRE V.

Natural Haemophilus *influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in 412 infants and children from West Africa (Burkina-Faso) and France: a cross-sectional serosurvey.

European Journal of Epidemiology (1999), 15 : 577-82. Nantes, France.

9. ADEGBOLA R. A., SECKA O., LAHAI G., GREENWOOD N B. et coll.

Elimination of Haemophilus *influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugates vaccine in a prospective study. The Lancet, [Volume 366, issue 9480](#), Pages 144-50, 9 July 2005.Gambia.

10. EDOH V., GHIPPONI P M.

Premiers résultats d'une étude bactériologique de souches d'Haemophilus *influenzae* isolées de méningites au CHU d'Abidjan.

Revue : Path. Biol. 1990, vol. 38, n°1, P19-21. Elsevier, Paris, France.

11. SOW S.O., DIALLO S., CAMPBELL J.D., TAPIA MD et al.

Burden of invasive disease caused by Haemophilus *influenzae* type b in Bamako, Mali: impetus for routine infant immunization with conjugate vaccine.pediatr. Infect. Dis. J 2005 Jun ; 24 (6) : 533-7.

12. FERON A.

Bactériologie médicale, à l'usage des étudiants en médecine. 14^{ème} édition. 1992, rue Faidherbe 59110 la Madeleine, Lille-France. P162.

13. JAEGER F., LEROY J., ESTAVATOR J.M., HOEN B.

Infection à *Haemophilus influenzae* type b. In : Encyclopédie Médico-chirurgicale.

Maladies infectieuses, Elsevier, Paris 8-017-F- 10, 1999, 6p.

14. BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M.

Bactériologie médicale.

Med Science. Flammarion, 3^{ème} édition, Paris, 1988. P176-84.

15. AVRIL J.L., DABERNAT H., DENIS F., MONTEIL H.

Bactériologie clinique, 3^{ème} édition,

Ellipse S.A 2000 32, rue Bargue 75740. Paris cedex 15, p268-82.

16. GASTINEL P., FASQUELLE R., NEVOT A., NICOLLE P.et coll.

Précis de bactériologie. 2^{ème} édition refondu, Paris, 1957. P 93.

17. DABERMAT H.et al.

Haemophilus .In : LE MINOR L, VERON M. Bactériologie médicale.

Médecine Sciences. Flammarion. Paris 1990 ; P 521-33.

18. PELTOLA H.F., KARANKO V.F., MAKELA P.H.et al

The protect level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus *influenzae* type b.

Art: Pediatrics Vol. 60 No. 5 November 1, 1977 .P 730 -7, 141 Northwest Point Blvd., Elk Grove Village.

19. GILBERT GL.

Epidemiology of haemophilus *influenzae* type b disease in Australia and New Zealand.

Rev: Vaccine. 1991 ; 9 : S10-3. Department of Microbiology and Infectious Disease, Royal Children's Hospital, Flemington Rd, Parkville, Victoria 3052, Australia.

20. FERNANDEZ J., LEVINE O S., SANCHEZ J., BALTER S. et al.

Prevention of Haemophilus *influenzae* type b colonization by vaccination in 2000: correlation with serum anti-capsular IgG concentration.

J Infect Dis. (2000) 182 (5): 1553-6. Arlington.America.

21. HEATH P.T., MCVERNON J.

The UK Hib vaccine experience 2002

Arch: Department of Child Health and St George's Vaccine Institute, St George's Hospital Medical School, London. 2002 Jun; 86 (6) : 396-9.

22. MILLAR E.V., O'BRIEN K.L., LEVINE O.S., KVAMME S, et al.

To ward elimination of *Haemophilus influenzae* type b carriage and disease among high-risk American Indian children.

Center for American Indian and Alaskan Native Health, 2002 Jun; 86 (6).

Baltimore, MD 21205, USA.

23. JAEGER F., LEROY J., ESTAVATOR J. M., HOEN B.

Infections diverses et prophylaxie - *Haemophilus influenzae* b.

In : [BÉGUÉ P.](#), [ASTRUC J.](#) Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-017-F- 10, 1999, 6p.

**24. HTTP: //MEDECINEPHARMACIE.UNIVCOMTE.FR/BACTERIO WEB/COUR
/HAEMOPHILUS INFLUENZAE.HT.**

Date de consultation le 2 /11/2009

**25. HTTP : [WWW.CHU-ROUEN FR/SSF/PATHOL/HAEMOPHILUS INFECTION.
HTML](http://WWW.CHU-ROUEN.FR/SSF/PATHOL/HAEMOPHILUS%20INFECTION.HTML)**

Date de consultation le 2/11/2009.

26. [HTTP : //WWW.CDC.GOV/SEACH. DEO/ACTION/SEACH/ QUERYTEXT :](http://www.cdc.gov/seach.deo/action/seach/querytext)

Date de consultation le 2/11/2009.

27. GASTINEL P.

Précis de bactériologie, avec la collaboration de FASQUELLE R., NEVOT A.,
DEMANCHE R., NICOLLE P. 2^{ème} édition refondu, PARIS. 1957. P 93.

**28. [HTTP : //LYON-SUD.UNIV LYON1.FR/BACTERIOVIRO/ DESLYON/
FICHES/CHAPITRE1/HAE- MOPHILUS.HTML.](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterioviro/deslyon/fiches/chapitre1/hae-mophilus.html)**

Date de consultation le 23/07/2009.

29. LE MINOR L., VERON M.

Bactériologie médicale.

Flammarion Médecine-Sciences 2^{ème} édition, Paris, 1989, P 63.

30. IMBERT P., RAPP C., DOT JM., DEBORD T., ROUÉ R.

Médecine et maladies infectieuses.

Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital d'instruction des armées
Bégin, 69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France, 2001 ; 31 ; 723-4.

31. FOTHERGILL L. D., WRIGHT J.

Influenzas meningitis: The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism.

The Journal of Immunology April 1, 1933 vol. 24 no. 4 273-284. [Bethesda, Washington DC](#), USA.

32. TROLLFORS B., CLAESSION B., LAGERGARD T., SANDBERG T.

Incidence predisposing factors and manifestations of invasive *Haemophilus influenzae* infections in adults.

[European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Volume 3, Number 3](#), 1984 Jun, Bethesda MD, 20894 USA .P 180-4.

33. FARLEY M.M., STEPHENS D.S., BRACHMAN P. S., HARVEY R.C. et al.

Meningitis surveillance Group-Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults, a prospective population based-surveillance.

Ann intern Med.1992 May 15; 116 (10) : 806-12. 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA.

35. MENDELMAN P.M., CHAFFIN D.O., KALAITZOGLOU G.

Penicillin-binding proteins and Ampicilline resistance in *Haemophilus influenzae*.

J Antimicrobial Chemother. 1990; 25 : 525-3. [4800 Sand Point Way NE, Seattle, Washington 98105, USA.](#)

36. DABERNAT H.

Sphéroplastes et résistance apparente de *Haemophilus influenzae* aux bêtalactamines.

[Annales de Biologie Clinique. Volume 61, Number 4, 458-62, Juillet 2003,](#)

Laboratoire de microbiologie, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse cedex 9.

37. MENDELMAN P M., CHAFFIN D O., KRILOV L.R., RUBIN L G. Cefuroxime treatment failure of non-typables *Haemophilus influenzae* meningitis associated with alteration of penicillin-binding proteins.

Infect Dis.1990; 162 : 1118-23. Centre Hospitalier de Purpan-Service de Bactériologie - F-31059 Toulouse Cedex, France.

38. GOLDSTEIN F.W., ACAR J.F.

Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*.

Microbial Drug Resist. 1995; 1 : 131-5. Fondation Hôpital Saint-Joseph, Laboratoire de Microbiologie Médicale, Paris, France.

39. DABERNAT H., SEGUY M., DELMAS C.

Situation 1993 de la résistance aux antibiotiques chez *Haemophilus influenzae* en France (bilan du centre national de référence pour *Haemophilus influenzae*).

Med Mal Infect. Volume 24, Issue 12, Pages 1244-47. December 1994. F-31059
Toulouse cedex, France.

40. DABERNAT H., AVRIL J L., BOUSSOUGANT Y.

In vitro activity of cefpodoxime against pathogens responsible for community acquired respiratory tract infection.

J Antimicrob Chemother .1990 Déc. 26. E : 1-6. Toulouse, France.

41. ROURE C., BEGUE P.

La vaccination par le vaccin *Haemophilus influenzae* type b.

Revue : Elsevier, Paris, France, 1992, vol. 22, n°12, P. 1191-92.

42. MORRIS A.B., BROWN R.B., SANDS M.

Use of rifampin in nons staphylococcal, nonmycobacterial disease.

Antimicrobial Agent Chemother 1993; 37 :1-7. Department of Medicine,
Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts 01199. [Etats-Unis](#)

43. GOLWALTER P. N.

Effect of céfotaxime or ceftriaxone treatment on nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* type b colonization in children.

Antimicrobial Agents Chemother. 1995 September; 39 (9) : 2150-215 Adelaide, Australia.

44. GOLDSTEIN F.W., PEAN Y., GERTNER J., GUERRIER M.L.

The French study group-Antimicrobial susceptibility of 1317 *S. Pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.

The American Journal of Medicine, 1840 East River Road, Suite 120, Tucson, Arizona 85718. [Volume 25, Issue 4](#), August 1996, Pages 191-94.

45. HTTP : //WWW. [MERCK VACCINE NETWORK-AFRICA CENTER IN MALI HOSTS FIRST IMMUNIZATION.](#)

Date de consultation 10/04/10.

46. PAUL D.et al.

Hepadnaviridae

In : MAMMETTE A. Virologie médicale collection Azay P545.

Presses Universitaires de Lyon, 2002.

47. DIANGO. F

Détermination du taux d'anticorps anti-Haemophilus *influenzae* type b (Hib) dans le sérum et enquête de couverture vaccinale chez les enfants âgés de 6 à 7 mois à 30 mois (janvier 2008) après l'introduction du vaccin Hib dans le district de Bamako, Mali. Thèse Med. N°, Bamako 2009.

48. KONATE. A

Etude de l'impact de l'introduction du vaccin Anti Hib dans le PEV au Mali sur l'incidence de l'infection à Haemophilus *influenzae* type b dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure d'aout 2005 à juillet 2006. Thèse Med, N°64 Bamako-Mali 2007.

49. TESSOUGUE. J. A.

Impact des journées nationales de vaccination sur la redynamisation des activités du programme élargi de vaccination dans la commune VI du district de Bamako. Thèse Med. N°06-M-78 Bamako-Mali 2006.

50. TALL F., ELOLA A., SANOU I., NACRO B.

Méningite à Haemophilus et immunité naturelle anti-Haemophilus *influenzae* type b (Hib) chez les enfants au Burkina Faso.

Pediatric Infect Dis J. 2006 May; 25 (5) : 415-9.

51. REINERT P.

Haemophilus influenzae : Apport de vaccination.

In : [Médecine et Maladies infectieuses](#), Vol. 22, Suppl. 6, Novembre 1992, Page 25. Service de Pédiatrie, CHI, F-94010 Créteil cedex, France.

52. WWW.MENINGITES.CA/FR/WHASTISMENINGITIS/HIBMENINGITES.ASP.

Date de consultation le 15/01/2011.

53. RAZAFINDRALAMBO M., RAVELOMANANA N.,

RANDRIAMIHARISOA F. et al.

Haemophilus influenzae, deuxième cause des méningites bactériennes de l'enfant à Madagascar.

Bull Soc Pathol Exot 2004; 97 (2) 100-4, Springer, Paris, France.

54. EDOH V.; WOGNIN E., AOUSSI E.

Aspects bactériologiques des méningites dues à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant au CHU de Treichville.

Bulletin de la SPE 2001, vol. 94, n°4, pp. 293-95. Société de pathologie exotique, Paris, France.

55. CAMARA B., FAYE F M., DIOUF S., KUAKUVI N.

Méningite pédiatrique à haemophilus *influenzae* b à Dakar

Med Mal Infect 2007 ; 37 (11) , P753-57. Dakar, Sénégal.

56. DIAWARA A., SANGHO H., BOUGOUDOGO F., DOUMBO O.et al.

Haemophilus *influenzae* type b parmi les méningites bactériennes à Bamako (2002-2004).

Mali Med 2008 ; 23 (2) P 3-4.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : Bocoum

PRENOM : Tiecoura

Tel : (+223)75369320 - 63390133

E-mail : tiecourabocoum@yahoo.fr

Nationalité : Malienne

Titre de Thèse : Etude de l'infection à Haemophilus *influenzae* type b en 2008 après l'introduction du vaccin anti Haemophilus *influenzae* type b chez les

enfants de 0-15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

Année universitaire : 2010-2011

Pays d'origine : Mali

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'odonto-Stomatologie de Bamako.

Secteurs d'intérêt : Pédiatrie, santé publique, bactériologie, vaccination.

Résumé :

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui a été réalisée dans le service des urgences pédiatrique de l'Hôpital Gabriel TOURE de janvier à décembre 2008 dont l'objectif principal était de déterminer l'incidence de l'infection à *Haemophilus influenzae* type b chez les enfants de 0 à 15ans après l'introduction du vaccin anti Hib dans le PEV du Mali.

Notre échantillon était composé de 2595 patients dont 68 retenus pour une température corporelle supérieure ou égale à 39°C à l'admission et ou pour suspicion d'infections bactériennes invasives (SIBI).

Parmi lesquels il y'avait 34 garçons soit une fréquence de 50% et 34 filles soit une fréquence de 50% donnant un sexe ratio à égalité.

Au cours de notre étude la létalité a été de 20%; 66,2% de cas ont été améliorés; 2,9% de cas non améliorés ; 10,3% de séquelles.

La méningite et la pneumopathie étaient les pathologies les plus évoquées à l'entrée avec respectivement 75%; 5,9%.

Nous avons trouvé une grande sensibilité de l'*Haemophilus influenzae* type b au ceftriaxone soit 90,9%, une sensibilité moindre à l'ampicilline 89,7% et une résistance élevée au chloramphénicol 17,6%.

Durant cette étude le devenir de nos patients était fonction de la tranche d'âge, ainsi la tranche d'âge 0 à 11mois a enregistré 38,2% des cas de méningite, tous les cas de guérison avec séquelle, et 11% des décès liés aux infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b.

Mots clés : infection, Haemophilus, pédiatrie, méningite, vaccination.

CARD-INDEX SIGNALITIQUE

Family name: Bocoum

First name : Tiecoura

Phone number: (+223)75369320 - 63390133

Address E-mail : tiecourabocoum@yahoo.fr

Nationality : Malian

Thesis Title : Study of *Haemophilus influenzae* type b in 2008, after the introduction of the anti *haemophilus influenzae* vaccine type b from 0 to 5 years old children hospitalized in the service of pediatry at Gabriel TOURE'S CHU.

Academic Year: 2010-2011

Country of origin: Mali

City: Bamako

Place of record: Library of the medical, Pharmacy College and odontostomatology in Mali

Service: Pediatric, Bacteriology, Public health, Vaccinology.

Summary:

It's about a retrospective study which has been carried out in the pediatric emergencies department at the hospital Gabriel TOURE from January to December 2008. The main objective of this study has been to determine the

incidence of *Haemophilus influenzae* type b about children from 0 to 5 years old after the introduction of anti Hib vaccine in the PEV in Mali.

Our sample was composed with 2595 with 68 patients in detention for bodily temperature superior or equal with 39° C to admission or for suspicion of the invasive bacterial infection (SIBI)

- Among them, there was 34 boys either a frequency of 50% and 34% girl or a frequency of 50% giving quality with a sex ratio.

- During our study the lethality was 20%; 66% of this has been improved 2, 9 % of this has not been improved, 10.3% of after effects.

- Meningitis and pneumonia were some pathology the most evocative at the beginning with 75% and 5, 9%.

- We have found a great sensitivity of the *Haemophilus influenzae* type b to Ceftriaxone around 90, 9%, a least sensitivity of Ampicilline 89, 7%, and high resistance with Chloramphenicole 17, 6%.

- In our study we have also put in question the becoming of our patients according to age bracket. So the age bracket from 0 to 11 months recorded 38, 2% of meningitis, all the cure examples with after effects, and 11% of death bound to invasive infection to *Haemophilus influenzae* type b.

- **Key words:** infection, *Haemophilus*, Pediatrics, meningitis, vaccin.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être 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 n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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 le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !