



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la santé
Sous-direction de la santé des populations et
de la prévention des maladies chroniques
Personne chargée du dossier
Dr Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr

La ministre des solidarités et de la santé

A

Mesdames et Messieurs les directeurs
généraux des agences régionales de santé
(pour attribution et diffusion)

INSTRUCTION N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Date d'application : immédiate
NOR : **SSAP1818693J**
Classement thématique : Protection sanitaire

Validée par le CNP le 27 juillet 2018 - Visa CNP 2018-69

Catégorie : Mesures d'organisation des services retenues par la ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit
Résumé : La présente instruction actualise la précédente instruction en particulier s'agissant de la vaccination autour d'un cas
Mots-clés : infection invasive à méningocoque- prophylaxie-sujet contact-antibioprofylaxie-vaccination- vaccination autour d'un cas-situation épidémique
Textes de référence : - articles L3111-1, R.3113-1 à R. 3113-5 et D. 3113-7 du code de la santé publique
Textes abrogés : Instruction n° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque
Annexes : Guide pratique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque

Objet

La présente instruction actualise les recommandations de prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) qui figuraient dans la précédente instruction.

L'objectif de ce document demeure identique, il s'agit :

- de réduire la transmission de la maladie chez les sujets contacts ;
- de réduire la létalité ;
- d'encadrer les mesures de prophylaxie.

Afin d'être efficaces, les mesures de prophylaxie demandent une mise en œuvre rapide ; il est donc fondamental de définir précisément ces mesures, les critères de leur mise en œuvre ainsi que le rôle des différents acteurs :

- Les cliniciens et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent un cas d'IIM doivent le signaler sans délai par téléphone à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'ARS, avant transmission écrite.
- Ce signalement permet à l'ARS d'évaluer les mesures de prophylaxie à prévoir, d'organiser leur mise en œuvre ou de s'assurer qu'elles ont été prises. Il revient à l'ARS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

L'ensemble de ces éléments sont détaillés dans un guide annexé à cette instruction.

Les évolutions à prendre en compte depuis l'instruction du 24 octobre 2014

- Actualisation des données épidémiologiques des IIM avec, en particulier, le signalement de l'augmentation d'une souche de méningocoque de séro groupe W associée à une létalité élevée.
- Actualisation des recommandations d'antibiothérapie pour le cas index avec un usage exclusif des céphalosporines de 3ème génération (suppression de l'amoxicilline).
- Recommandations vaccinales :
 - le vaccin tétravalent conjugué Nimenrix peut être utilisé dès l'âge de 6 semaines (modification de son AMM) ;
 - la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C est désormais recommandée à l'âge de 5 mois avec un rappel à l'âge de 12 mois¹ ;
 - le vaccin bivalent A+C n'est plus recommandé autour d'un cas.

Modifications apportées au guide

La forme et la structure du guide sont demeurées identiques (présentation sous forme de fiches synthétiques).

Les modifications relatives à la vaccination autour d'un cas ont été validées par la Haute autorité de santé.

Les principales modifications ou ajouts sont précisés ci-dessous :

- Transmission : outre la transmission par voie aérogène, il existe une possibilité (rare) de transmission par voie sexuelle (fiche 1).

¹ Avis HCSP du 9 décembre 2016

- Description des principaux éléments cliniques destinée à alerter les professionnels de santé de l'existence de présentations cliniques atypiques susceptibles de conduire à un retard diagnostique (fiche 5).
- Suppression de l'amoxicilline lors du traitement initial du cas index (fiche 6).
- Mise à jour du tableau récapitulatif de la vaccination autour d'un cas (fiche 9-2 bis anciennement fiche 8-2). Ce tableau mentionne la conduite à tenir en fonction du sérotype de méningocoque en cause ainsi que des antécédents de vaccination des sujets contacts.
 Cette conduite à tenir prend en compte, d'une part, la nouvelle recommandation d'obligation de vaccination contre le méningocoque de sérotype C (une dose à cinq mois et à 12 mois ou 1 dose si la vaccination n'a été débutée qu'à douze mois) et, d'autre part, le fait que l'objectif de la vaccination post exposition n'est que de procurer une protection rapide.
 Ainsi, pour les contacts d'un cas d'IM A, Y ou W (et C pour les enfants de 6 semaines à 2 mois), seule la première dose de vaccin tétravalent sera administrée aux enfants de moins de 12 mois pour lesquels le schéma vaccinal avec un vaccin quadrivalent ACYW requiert plusieurs doses. La vaccination contre le méningocoque C sera ensuite réalisée, conformément aux recommandations du calendrier des vaccinations pour ces enfants.
 En revanche, les personnes non antérieurement vaccinées contre le méningocoque de sérotype C ayant reçu à partir de l'âge de douze mois une dose de vaccin tétravalent, seront considérées comme à jour de leur vaccination contre le méningocoque de sérotype C.
- Insertion d'un tableau récapitulatif des vaccins utilisables en prophylaxie (fiche 9-3).

Ce document actualise également l'ensemble des références (avis HCSP, prise en charge des vaccins ...).

Vous voudrez bien diffuser cette instruction :

- aux directeurs d'établissements de santé publics et privés de votre région, en leur demandant de la transmettre aux professionnels concernés ;
- aux conseils départementaux des ordres des médecins et des pharmaciens ;
- aux services de promotion de la santé en faveur des élèves ;
- aux services de santé universitaire ;
- aux conseils départementaux, notamment aux services de protection maternelle et infantile pour diffusion aux services d'accueil de l'enfance ;
- aux municipalités pour diffusion à leurs services d'hygiène et de santé et leurs établissements d'accueil de l'enfance ;
- aux établissements d'accueil de l'enfance agréés par le ministère de l'Education nationale ;
- et toutes autres structures que vous jugeriez utile d'informer.

Vous me tiendrez informé sous le présent timbre de toute difficulté dans la mise en œuvre de cette instruction.

Pour la Ministre des solidarités et
de la santé et par délégation

signé

Le Directeur général de la santé

Jérôme SALOMON

La secrétaire générale adjointe

signé

Annaïck Laurent



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Annexe

GUIDE PRATIQUE SUR LA CONDUITE À TENIR DEVANT UN OU PLUSIEURS CAS D'INFECTION INVASIVE À MENINGOCOQUE

juin 2018

Ce document actualise le précédent guide de 2014, à partir

- des propositions d'un groupe de travail piloté par la Direction générale de la santé (associant des représentants du Centre national de référence des méningocoques, de l'agence nationale de santé publique ainsi que des experts pédiatres infectiologues)
- de l'avis en relecture de la DGESCO
- de l'avis en relecture de représentants des agences régionales de santé
- de l'avis en relecture de représentants des Cire
- de l'avis de la commission technique des vaccinations de la Haute autorité de santé.

Sommaire

Fiche 1 : Histoire naturelle de l'infection invasive à méningocoque (<i>Neisseria meningitidis</i>)	6
Fiche 2 : Techniques du diagnostic bactériologique.....	7
Fiche 3 : Caractérisation des souches de méningocoque : phénotypage et génotypage	8
Fiche 4 : Epidémiologie des IIM en France	9
Fiche 5 : Eléments cliniques	10
Fiche 6 : Prise en charge d'un cas d'IIM en préhospitalier et à l'hôpital	11
Fiche 7 : Définition et déclaration obligatoire des cas d'IIM.....	12
Fiche 8-1 : Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM	13
Fiche 8-2 : Schéma de l'antibioprophylaxie et rappel pratique pour la gestion d'un cas d'IIM	14
Fiche 8-3 : Récapitulatif de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM	15
Fiche 9-1 : Vaccination des sujets contacts autour d'un cas sporadique d'IIM	16
Fiche 9-2 : Principe de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM.....	17
Fiche 9-2-bis : Mise en œuvre de la vaccination autour d'un cas (hors situation impliquant le sérogroupe B).....	18
Fiche 9-3 : Tableau des vaccins antiméningococciques disponibles	20
Fiche 10 : Explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination	21
Fiche 11-1 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Identification des situations et investigations	22
Fiche 11-2 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Analyse et décision	23
Fiche 11-3 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Antibioprophylaxie	24
Fiche 11-4 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Vaccination.....	25
Fiche 12 : Mise à disposition et remboursement des prophylaxies.....	26
Annexe 1 : Réalisation d'une biopsie cutanée ou aspiration d'une lésion cutanée purpurique	27
Annexe 2 : Intérêt de la PCR <i>Neisseria meningitidis</i> et envoi de matériel au CNR.....	28

Annexe 3 : Réalisation d'un test à la vitro pression si suspicion de purpura fulminans.....	29
Annexe 4: Fiche de notification obligatoire d'un cas d'IIM à transmettre à l'ARS	30
Annexe 5 : Exemples de mise en œuvre de prophylaxie des sujets contacts	31
Annexe 6 : Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination anti méningococcique	32
Annexe 7 : Explorations et formulaires à enseigner en cas d'échec vaccinal.....	33
Annexe 8 : Questionnaires Santé publique France à renseigner dans les situations de cas groupés	36
Annexe 9 : Aide-mémoire sur les infections invasives à méningocoque (IIM)	39

Abréviations et acronymes

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARS : Agence régionale de santé

cc : complexe clonal / complexes clonaux

Cire : Cellule d'intervention en région

CMI : concentration minimale inhibitrice (d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche bactérienne)

CNR : Centre National de référence des méningocoques

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CTV : Commission technique des vaccinations de la Haute autorité de santé

CVAGS : Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires

C3G : céphalosporine de troisième génération

DGS : Direction générale de la santé

DO : déclaration obligatoire

DMI : Direction des maladies infectieuses (Santé publique France)

Sous-direction VSS : sous-direction veille et sécurité sanitaire de la DGS

HCSP : Haut conseil de la santé publique

IDE : infirmier diplômé d'Etat

IIM : infection invasive à méningocoque

IM : voie intramusculaire

IV : voie intraveineuse

LCS : liquide cébrospinal

MLST : *Multi Locus Sequence Typing*

PCR : amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SAMU : service d'aide médicale urgente

SMUR : structure mobile d'urgence et de réanimation

Fiche 1 : Histoire naturelle de l'infection invasive à méningocoque (*Neisseria meningitidis*)

1. Agent infectieux et réservoir

Le méningocoque, bactérie exclusivement retrouvée chez l'homme, est présent le plus souvent comme une espèce bactérienne commensale du rhinopharynx. Il possède une capsule polysaccharidique qui détermine son sérotype. Parmi les douze sérotypes décrits, les souches des sérotypes A, B, C, Y et W sont les plus répandues dans les infections invasives à méningocoque (IIM). Le méningocoque est un **germe très fragile** qui ne survit pas dans le milieu extérieur.

2. Transmission du méningocoque

La transmission du méningocoque est essentiellement aéroportée par les sécrétions rhino-pharyngées (gouttelettes de Flügge) du fait de contacts proches et répétés. Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : on estime que la transmission nécessite une exposition à courte distance, moins d'un mètre¹, en face à face et que la probabilité de transmission, hors contact intime, augmente avec la durée du contact. Bien que rare, la transmission sexuelle² est possible.

L'infection par *Neisseria meningitidis* se produit par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx³.

Les études génotypiques et phénotypiques ont clairement montré que les souches isolées de malades diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches isolées du portage asymptomatique.

L'acquisition d'un méningocoque et la colonisation du rhinopharynx sont rarement suivies d'une IIM. Les facteurs de survenue sont multiples : ceux liés à la bactérie (*virulence* de la souche) et/ou ceux liés à l'hôte (altération des défenses immunologiques, en particulier l'altération de la voie du complément, et état de la muqueuse respiratoire, en particulier après une grippe)

La physiopathologie de l'IIM comporte différentes étapes successives :

- (i) colonisation de la muqueuse rhino-pharyngée et translocation vers le sang ;
- (ii) résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- (iii) traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le LCS.

Les IIM démarrent par un processus infectieux inaugural. Les complications menaçant le pronostic vital, le diagnostic présente un caractère urgent et exige une démarche rigoureuse afin d'instaurer une prise en charge spécifique du malade et de mettre en œuvre des mesures prophylactiques dans l'entourage de ce dernier.

Il est à noter que le méningocoque est sujet à de fréquentes variations génétiques par transformation et recombinaison. Des variants sont ainsi continuellement générés grâce aux échanges génétiques horizontaux entre les souches. Ces variants peuvent notamment présenter des altérations de sensibilité aux antibiotiques et/ou des changements de leurs antigènes de surface (variants d'échappement à la réponse immunitaire).

3. Contagiosité de la maladie

On admet qu'elle débute sept jours avant le début de la maladie. Il est cependant difficile de dater le début des signes de l'IIM, en particulier du fait de la fréquente association à une infection virale dans les jours précédents. De ce fait, on considère que la période de contagiosité débute **dix jours avant l'hospitalisation** et se termine après la première administration parentérale de ceftriaxone ou 24 h après l'administration d'un autre antibiotique efficace sur le portage (cf. fiche 6).

4. Réceptivité à la maladie

Les facteurs de sensibilité liés à l'hôte sont essentiellement ceux responsables de l'altération des défenses immunologiques et de l'état de la muqueuse respiratoire (cf. *supra*). Il faut ajouter le rôle délétère de cofacteurs infectieux altérant l'immunité de l'hôte, notamment les facteurs viro-induits (grippe) qui favorisent la survenue des IIM. De plus, le risque de dissémination des souches augmente avec des conditions environnementales comme le tabagisme et la promiscuité. Le milieu carcéral est un facteur de risque pour la survenue d'IIM.

Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de cinq à douze jours après l'IIM.

Il est recommandé d'explorer la réponse immunitaire, et en particulier, la voie du complément, dans les cas d'IIM provoquées par des souches à faible potentiel pathogène. Cette exploration n'a pas de caractère d'urgence et pourra être réalisée lorsque le CNR des méningocoques communiquera les résultats du génotypage ; elle pourra également être réalisée dans la fratrie si nécessaire.

Références à consulter

- Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW (2000) *Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management*. Clin Microbiol Rev 13: 144-166
- Taha M-K, Deghmane AE, Antignac A, Zarantonelli ML, Larribe M, et al. (2002) *The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis*. Trends Microbiol 10: 376-382.
- Stuart JM, Cartwright KA, Robinson PM, Noah ND (1989) *Effect of smoking on meningococcal carriage*. Lancet 2: 723-725.
- Stuart JM, Middleton N, Gunnell DJ (2002) *Socioeconomic inequality and meningococcal disease*. Commun Dis Public Health 5: 327-328.
- Tappero, J.W. et al. (1996) *Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails*. N Engl J Med 335: 833-840).

¹ C'est la distance que peuvent parcourir des gouttelettes de 10 µm avant de s'évaporer ou tomber. Les gouttelettes de la taille de 10 µm ou plus sont arrêtées au niveau du rhinopharynx, porte d'entrée du méningocoque.

² Taha MK, and al. 2016. Evolutionary Events Associated with an Outbreak of Meningococcal Disease in Men Who Have Sex with Men. PLoS One 11:e0154047

³ Un **portage asymptomatique** est retrouvé chez 5 à 10% de la population générale mais les **souches de portage** n'appartiennent habituellement pas aux mêmes clones que les **souches invasives**.

Fiche 2 : Techniques du diagnostic bactériologique

1. Les prélèvements

Une IIM est confirmée par la présence de méningocoques dans des prélèvements qui doivent être en accord avec les critères de définition des cas d'IIM (isolement ou détection du méningocoque à partir d'un site normalement stérile). Les prélèvements *post mortem* doivent être réalisés le plus rapidement possible. Les prélèvements rhinopharyngés ne doivent pas être employés pour confirmer le diagnostic d'IIM. En outre, les prélèvements doivent être réalisés en fonction de la présentation clinique (prélèvement de liquide cébrospinal (LCS), sang, biopsie cutanée⁴, liquide péricardique, liquide articulaire, liquide péritonéal, liquide pleural, liquide de la chambre antérieure de l'œil). La ponction lombaire peut être contre-indiquée, notamment en cas d'hypertension intracrânienne, de trouble de l'hémostase ou d'instabilité hémodynamique. La confirmation d'IIM peut être établie par bactériologie conventionnelle (l'isolement et l'identification des bactéries par culture ou la mise en évidence de leur présence par l'examen direct) ou par bactériologie moléculaire.

2. Bactériologie conventionnelle

La coloration de Gram peut permettre d'observer les méningocoques (qui apparaissent comme des **diplocoques à Gram négatif**, intra ou extracellulaires) donnant un diagnostic étiologique rapide mais cet examen reste peu sensible (entre 48% et 62%). **Dans tous les cas, la réalisation d'une hémoculture est indispensable.**

L'ensemencement dans les milieux de culture doit être rapide (germe très fragile et sensible à la chaleur et au froid). L'identification est réalisée sur culture fraîche et pure selon les caractéristiques biochimiques du méningocoque. L'identification par spectrométrie de masse du méningocoque est également utilisée en bactériologie clinique. La base de cette méthode est la spécificité du profil spectral d'une espèce bactérienne après comparaison à une base des données⁵.

La recherche des antigènes solubles dans le LCS, le sérum et les urines n'est plus recommandée. Cet examen est peu sensible avec des réactions de faux positifs ou faux négatifs possibles qui peuvent représenter jusqu'à 12% des tests réalisés.

3. Sérogroupage

La détermination du sérotype d'un méningocoque isolé chez un patient atteint d'IIM est le complément indispensable de l'identification pour pouvoir instaurer la prophylaxie vaccinale au sein de la communauté de vie du cas index. Le sérogroupage est effectué par agglutination des corps bactériens avec des immun-sérums spécifiques qui sont les anticorps anti-capsulaires. La méthode par spectrométrie de masse ne permet pas de déterminer le sérotype du méningocoque.

4. Diagnostic et groupage moléculaire par amplification génique (PCR)

La culture du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste difficile (positive dans environ 70% des cas en l'absence d'antibiothérapie précoce) du fait de la fragilité de ces bactéries, de la nécessité de conditions de transport et de conservation contraignantes ainsi que de l'antibiothérapie précoce de plus en plus pratiquée en cas de suspicion de méningococcie. Les méthodes moléculaires (PCR) permettent désormais un diagnostic, même en cas d'échec de la culture, avec indication du sérotype, indispensable aux mesures prophylactiques. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques a mis au point une technique de diagnostic *direct sur produit pathologique* permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué. Cette technique est utilisable par tout laboratoire disposant des compétences et installations pour le diagnostic par PCR. Cette technique permet de détecter la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les groupes les plus fréquents dans les IIM (A, B, C, Y, W et X).

La PCR ne remplace pas la mise en culture qui est indispensable pour la réalisation de l'antibiogramme.

Toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN) doit être envoyé dans les meilleurs délais au CNR⁶ pour typage complet.

5. Etude de la sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

Le choix des antibiotiques pour l'antibiogramme standard doit avoir un intérêt clinique, tenir compte des recommandations thérapeutiques curatives ou prophylactiques et permettre de dépister les principaux mécanismes de résistance acquis. Le milieu recommandé pour cette étude est le milieu de Mueller-Hinton additionné de sang de mouton à 5%. La méthode utilisant des bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotique (E-test[®]) permet la détermination des CMI en routine de laboratoire. La technique de mesure du diamètre d'inhibition autour d'un disque n'est pas fiable pour le méningocoque.

L'antibiogramme minimum de *N. meningitidis* doit comprendre une pénicilline [pénicilline G, pénicilline A (ampicilline ou amoxicilline)], une céphalosporine de troisième génération injectable (C3G : ceftriaxone ou céfotaxime), le chloramphénicol, la rifampicine et la ciprofloxacine. Pour les cas d'IIM confirmés sans culture bactérienne, l'identification des mutations génétiques responsables de la résistance et la non-sensibilité aux antibiotiques utilisés pour le traitement et la prophylaxie (bêta lactamine, rifampicine et ciprofloxacine) est réalisable par amplification et séquençage des gènes cibles (respectivement *penA* *rpoB* et *gyrA*).

⁴ Cf. [annexe 1 « Réalisation d'une biopsie cutanée ou de l'aspiration d'une lésion cutanée purpurique »](#).

⁵ SPILF ; prise en charge des méningites bactériennes <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-mercredi-12.04/recommandations-meningites-bacteriennes-xduval.pdf>

⁶ Cf. [annexe 2 « Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR des méningocoques »](#)

Fiche 3 : Caractérisation des souches de méningocoque : phénotypage et génotypage

Neisseria meningitidis est une bactérie hautement variable du fait de sa compétence naturelle pour la transformation. Le suivi des différents phénotypes et génotypes des souches invasives de méningocoque est essentiel pour la détection de liens entre différents cas et pour une alerte la plus précoce possible afin de contrôler le risque d'expansion épidémique d'un clone connu ou émergent.

Deux systèmes de typage sont utilisés : immunologiques (phénotypage) et génétiques (génotypage).

1. Les méthodes immunologiques (phénotypage)

Les techniques immunologiques sont basées sur la reconnaissance immunologique par les anticorps de certaines structures de la surface bactérienne, comme la capsule (séro groupe), les protéines de la membrane externe (les porines) PorB (sérotype) et PorA (sérosous-type) et le lipo-oligosaccharide, LOS, (immunotype).

L'ensemble séro groupe, sérotype et sérosous-type détermine la formule antigénique de la souche et permet une première comparaison entre différents isolats.

Exemple du B :14 :P1.7,16. : Séro groupe = B ; sérotype = 14 et sérosous-type = P1.7,16.

Toutefois, ces techniques ne permettent pas à elles seules de suivre de manière fiable la diffusion des souches de *Neisseria meningitidis* et leur caractérisation épidémiologique. La comparaison des souches de méningocoque bénéficie de l'apport de nouvelles techniques génétiques de caractérisation.

2. Les méthodes génétiques de caractérisation (génotypage)

Leur principe est d'analyser le polymorphisme de plusieurs loci chromosomiques. Les techniques génétiques de typage moléculaire sont très discriminantes et permettent d'apporter des réponses adaptées sur le plan de la caractérisation épidémiologique des souches de *Neisseria meningitidis*.

Les approches génétiques permettent de grouper les souches de *Neisseria meningitidis* en complexes clonaux (cc). Un complexe clonal représente un sous-groupe de souches (clones) qui sont différentes les unes des autres mais suffisamment proches pour qu'une origine commune leur soit reconnue.

La technique de référence actuelle est le "**Multi Locus Sequence Typing**" (MLST) ainsi que le **séquençage du génome entier de plus en plus pratiqué**. Toutes ces techniques sont basées sur la comparaison des séquences de plusieurs gènes. Les différences de séquences dans ces gènes résultent donc des seules altérations génétiques accumulées au cours des générations bactériennes. Ainsi, deux souches différentes auront des séquences très divergentes alors que deux souches proches auront des séquences voisines voire identiques. D'autres analyses génétiques peuvent compléter le MLST (séquençage de PorA et FetA).

Exemple du B :P1.7,16 :F3-3 :cc32.

groupe = B ; séquence de PorA (régions variables VR1 et VR2)= 7 et 16 : FetA=F3-3 : complexe clonal =cc32.

D'autres techniques d'analyse du polymorphisme génétique sont également utilisées comme l'électrophorèse en champs pulsé (PFGE) mais le séquençage complet du génome est de plus en plus employé comme outil d'exploration épidémiologique.

L'analyse d'isolats de patients montre que les souches qui peuvent être considérées comme « hyperinvasives » (fréquemment impliquées dans des IIM et des épidémies) appartiennent en fait à un nombre limité de complexes clonaux (cc). Ceci laisse supposer que les souches de ces complexes possèdent des facteurs essentiels impliqués dans le "pouvoir invasif" de *Neisseria meningitidis*.

Ainsi, quatre cc majeurs (*hyper invasifs*) prédominaient en France en 2016

- **cc41/44,cc32 et cc269**: les souches de ces trois cc sont souvent, mais pas exclusivement, du séro groupe B ; Les souches B :14 :P1.7,16 de l'hyper endémie de Seine Maritime(entre 2003 et 2014) appartiennent au cc32.
- **cc11**: souches fréquemment, mais pas exclusivement, des sérogroupes C et W ; les souches hyperinvasives de méningocoque de séro groupe W de ce complexe clonal étaient à l'origine de l'épisode épidémique survenu en 2016 à l'université de Dijon.

Le caractère clonal des souches épidémiques peut être déterminé par des techniques spécifiques qui complètent et précisent les données du typage antigénique, simple reflet du phénotype d'une population bactérienne génétiquement variable face à la pression sélective de l'immunité de l'hôte.

Référence à consulter

- Taha MK, Olcen P (2004) *Molecular genetic methods in diagnosis and direct characterization of acute bacterial central nervous system infections*. Apmis 112: 753-770.
- Fox AJ, Taha MK, Vogel U (2007) Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories, FEMS Microbiol Rev 31 : 84-88

Fiche 4 : Epidémiologie des IIM en France

Le suivi épidémiologique des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO) et la caractérisation des souches invasives par le CNR des méningocoques.

1. Incidence et caractéristiques des IIM

En France, la majorité des cas d'IIM survient de manière sporadique. Entre 2010 et 2016, 426 à 585 cas d'IIM ont été déclarés chaque année et le taux de notification était compris entre 0,65 et 0,90 cas / 100 000 habitants. Il existe une saisonnalité des IIM, le pic annuel étant généralement observé en février ou mars.

La plupart des cas est due aux sérogroupes B et C qui représentaient respectivement 62 % et 23 % de l'ensemble des IIM de séro groupe connu en moyenne entre 2010 et 2016. Entre 2010 et 2016, le taux de notification des IIM B a diminué (de 0,57 à 0,39 cas / 100 000 habitants), alors que le taux de notification des IIM C a augmenté (de 0,13 à 0,20 cas / 100 000 habitants) marquant un nouveau cycle épidémique. Les sérogroupes W et Y, moins fréquents, représentaient respectivement 5 % et 9 % des IIM sur la même période. Pour ces deux sérogroupes, une tendance à l'augmentation du nombre de cas et du taux de notification est observée au cours des dernières années. Les données de caractérisation des souches par le CNR montrent l'expansion d'une nouvelle souche de séro groupe W en France associée à une létalité élevée. Cette souche a notamment été à l'origine de phénomènes d'hyperendémie dans d'autres pays (pointe sud de l'Amérique du Sud, Royaume-Uni). Les autres sérogroupes (A, X, E, etc.) restent exceptionnels (entre 1 à 7 cas par an entre 2010 et 2016).

La majorité des IIM surviennent chez des sujets jeunes, non immuns, venant d'acquérir une souche invasive. Sur la période 2010-2016, les taux de notification les plus élevés ont été observés chez les nourrissons de moins de 1 an (9,6/100 000), les 1- 4 ans (2,6/100 000) et les 15-19 ans (1,5/100 000).

Les formes cliniques sévères sont représentées principalement par le *purpura fulminans*, rapporté pour 23% des cas déclarés entre 2010 et 2016. La létalité était de 10% pour l'ensemble des cas d'IIM. Elle était plus élevée en présence de *purpura fulminans* (23% vs 6 %, $p < 10^{-3}$) et variait selon le séro groupe (16% pour les IIM W, 15 % pour les IIM Y, 12 % pour les IIM C, 8 % pour les IIM B, $p < 10^{-3}$) et selon l'âge (8% chez les moins de 1 an, 6% chez les 1-14 ans, 10% chez les 15-24 ans, 11% chez les 25-59 ans et 19% chez les 60 ans et plus, $p < 10^{-3}$).

Les cas sont répartis sur l'ensemble du territoire français avec des variations d'incidence selon les départements. Dans certains départements, des foyers d'hyperendémie peuvent survenir, comme par exemple en 2016/2017 dans les Côtes-d'Armor avec l'implantation d'un clone de séro groupe B du cc162.

2. Les cas liés (grappe de cas)

Le risque de transmission secondaire de l'infection est fonction à la fois de la nature et de la durée du contact avec un cas. Les risques relatifs et absolus d'IIM ont été documentés dans certaines études et sont élevés notamment parmi les personnes qui habitent sous le même toit qu'un cas ou dans les collectivités de jeunes enfants.

Les cas liés sont définis par la survenue de deux cas ou plus parmi des personnes présentant un lien épidémiologique (contacts proches ou présence dans une même collectivité ou un même groupe social).

Toutefois, la réalité de la liaison entre les cas sera confirmée dans un second temps par la parenté des souches (CNR des méningocoques).

Cas de figure à considérer :

- Cas **co-primaire** qui survient chez un contact dans un délai $\leq$ à 24 h suivant l'installation de la maladie chez le cas index.
- Cas **secondaire précoce** qui survient chez un contact dans un délai $>$ à 24 h et $\leq$ à 10 jours après le dernier contact avec le cas index, pendant sa période de contagiosité⁷.
- Cas **secondaire tardif** : survient chez un contact dans un délai $>$ à 10 jours* après le dernier contact avec le cas index, pendant sa période de contagiosité.
- Cas **lié sans contact direct** qui survient dans un délai $>$ à 24 h après l'installation de la maladie chez le cas index, dans une même communauté ou collectivité mais sans qu'un contact avec le cas index ne soit identifié.

*La date de survenue de la maladie est la date de début des signes de l'infection invasive mais c'est la date d'hospitalisation qui est la plus souvent prise en compte.

Les cas secondaires représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés, un tiers de ces cas surviennent en milieu familial et un tiers en milieu scolaire.

Références ou sites à consulter

- Données épidémiologiques sur les IIM consultables sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques>
- Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. The Journal of infection. 2017;74(6):564-74.
- De Wals P et al. Meningococcal disease in Belgium: Secondary attack rates among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. J Infect 1981; 3(Supp1):53-61
- Cooke RPD et al. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7. BMJ 1989; 298:555-58
- Davison KL et al. Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: what is the risk? Arch Dis Child 2004; 89(3): 256-60

⁷ Cf. [fiche 1 pour la définition de la période de contagiosité du cas index](#).

Fiche 5 : Eléments cliniques

Les infections invasives à méningocoque sont imprévisibles, **leur diagnostic est difficile** car les symptômes inauguraux sont souvent atypiques et non spécifiques.

Dans une étude anglaise conduite chez des enfants et des adolescents, le délai médian d'admission à l'hôpital était de 19 h après le début des signes cliniques (*Thompson MJ et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367: 397-403*).

L'identification des signes cliniques initiaux peut permettre un diagnostic précoce avant l'apparition de complications.

Les IIM sont dominées par les méningites et les méningococcémies (septicémies) qui peuvent se compliquer de purpura fulminans et de choc septique mortel. D'autres formes cliniques plus rares doivent être connues et recherchées.

1. Formes habituelles

a) Méningite :

- Le diagnostic est facile lorsque l'on est en présence : d'un syndrome infectieux avec fièvre à début brutal, avec céphalées, vomissements et photophobie. Le purpura, la raideur méningée et l'altération de la conscience apparaissent plus tardivement.
- Le diagnostic est plus difficile chez le nourrisson où seuls 32% des nourrissons < 1 an présentent une raideur de la nuque (**Oostenbrink R, et al. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17:161-4**) ; cette raideur de nuque est parfois remplacée par une hypotonie axiale. Les éléments cliniques évocateurs sont : le caractère grognon, les geignements, les troubles de la conscience, un comportement inhabituel ou un refus de l'alimentation. Chez le nourrisson le bombement de la fontanelle est associé à une forte probabilité de méningite.

b) Purpura fulminans (1/4 des IIM environ) :

Il s'agit d'un syndrome infectieux sévère d'apparition brutale avec choc septique et purpura extensif et nécrotique ; il existe une altération de l'état général ainsi que des troubles digestifs (vomissements, douleurs abdominales), et de la circulation périphérique.

Le diagnostic est difficile lorsque les signes infectieux sévères ou le purpura sont absents initialement (dans une série de 381 enfants présentant une IIM 12 % avaient consulté aux urgences dans les 48h précédentes pour syndrome fébrile et avaient été renvoyés (*Kuppermann N. Pediatrics* 1999).

Le purpura peut être précédé, voire être remplacé par une éruption d'allure maculopapuleuse.

Certains signes précoces de sepsis sont fréquemment retrouvés: douleurs aux jambes, refus de marcher, troubles de la température et de la coloration des extrémités ou encore angoisse chez l'adolescent.

2. Présentations atypiques

- a) arthrites septiques (mono ou polyarthrite) souvent associées à un tableau évocateur d'IIM
- b) péricardites septiques, myocardite, tamponnade isolées ou associées à un sepsis sévère
- c) épiglottites
- d) pneumopathies invasives et pleuropneumopathies
- e) formes abdominales : douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, voire tableau pseudo chirurgical révélant un choc septique à méningocoque. Ces formes abdominales non exceptionnelles peuvent conduire à un retard diagnostic.

Fiche 6 : Prise en charge d'un cas d'IIM en préhospitalier et à l'hôpital

1. Conduite à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* en préhospitalier

- Prise en charge immédiate avec appel **systématique** au SAMU-Centre 15.
- Reconnaissance et traitement de l'état de choc avec mise en place d'une voie veineuse et remplissage vasculaire.
- Mise en route **en urgence** d'une antibiothérapie appropriée aux IIM qui ne doit pas être retardée par la réalisation d'une hémoculture ou d'un prélèvement sanguin.

Tout malade présentant des signes infectieux avec à l'examen clinique, pratiqué chez un sujet totalement dénudé, la présence d'un *purpura ne s'effaçant pas à la vitro pression*⁸ et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un antibiotique, administrée si possible par voie intraveineuse (IV), à défaut par voie intramusculaire (IM), quel que soit l'état hémodynamique du patient⁹. **L'important est d'administrer en urgence un antibiotique de la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) : de préférence ceftriaxone ou, en cas d'indisponibilité, céfotaxime**¹⁰.

Le choix de ces molécules tient compte de leur activité sur *Neisseria meningitidis*, de leur pharmacologie, de leur sécurité d'emploi, de la littérature et de l'expérience clinique. Du fait de ces critères, et sachant qu'aucune résistance n'a été décrite à ces antibiotiques, les C3G injectables (ceftriaxone ou céfotaxime) sont à privilégier, **et en particulier la ceftriaxone qui a en plus une action démontrée sur le portage rhinopharyngé du méningocoque**.

Pour faciliter la prise en charge et dans la mesure où il ne s'agit que d'une première dose, une même posologie est recommandée pour la ceftriaxone et le céfotaxime. Quel que soit l'antibiotique utilisé, il importe ultérieurement de respecter les doses recommandées pour les méningites et septicémies.

Tableau I : Antibiotiques à administrer en urgence (première dose)

Antibiotiques	Posologie – Mode d'administration	
	Adulte	Nourrisson et enfant
	voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans lidocaïne) ou à défaut voie IM	
ceftriaxone	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g
céfotaxime	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g

Le malade doit être transféré **en urgence** à l'hôpital, en privilégiant les établissements dotés d'un service de réanimation adapté à l'âge du malade. L'intervention sur place d'une équipe médicalisée expérimentée SMUR est justifiée sous réserve que son **délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes** et que l'établissement soit à proximité du lieu d'appel. Dans les autres cas, le transport sera effectué par le moyen le plus rapide, le médecin ayant au préalable alerté les urgences de l'hôpital de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans* afin que son accueil puisse être préparé.

2. Conduite à tenir vis-à-vis du malade suspect d'IIM à l'hôpital

- **A l'admission** : les prélèvements indispensables au diagnostic étiologique doivent être effectués (ponction lombaire en absence de contre-indication, prélèvement sanguin ou de lésion purpurique cutanée). Le prélèvement sanguin et/ou d'une lésion purpurique sont à privilégier dans le *purpura fulminans*. En cas de décès avant leur réalisation, les prélèvements sont effectués en *post mortem*, après accord de la famille.
Une antibiothérapie à but curatif par C3G¹¹ injectable, ceftriaxone ou céfotaxime, doit être administrée au patient, en tenant compte, si un antibiotique a été administré en préhospitalier, de la molécule injectée et de l'heure de son administration. Dans les formes classiques, la poursuite du traitement au-delà de 4 jours n'a pas de justification.
- **Dès que l'état clinique le permet** : un traitement prophylactique en vue d'éradiquer un portage sera administré au patient s'il n'a pas été traité par ceftriaxone (cf. **fiche 8-2 pour le schéma d'antibioprophylaxie**).

La prise en charge des malades suspects d'IIM justifie des mesures complémentaires de type gouttelettes (levée des précautions complémentaires 24 heures¹² après le début du traitement antibiotique actif sur le portage nasopharyngé)¹³.

Une IIM va habituellement immuniser le patient contre le sérotype responsable. Toutefois, il n'est pas certain que ce soit le cas pour les jeunes nourrissons. Ainsi, un nourrisson de moins de 1 an qui présente une IIMC devra être ultérieurement être vacciné contre le méningocoque C conformément aux recommandations du calendrier vaccinal.

⁸ Cf. [annexe 3, la réalisation d'un test à la vitro pression](#).

⁹ Avis du Conseil supérieur d'hygiène public de France du 22 septembre 2006 sur la conduite à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=33>.

¹⁰ **En cas d'antécédent d'hypersensibilité sévère aux bêta-lactamines** (antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique), la réintroduction d'une bêta-lactamine n'est pas recommandée, surtout si le patient est en état de choc. D'après les données de pharmacocinétique-pharmacodynamie et compte tenu de l'expérience clinique, les **fluoroquinolones** (ciprofloxacine ou lévofloxacine) peuvent constituer un recours dans cette situation.

¹¹ Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> > *répertoire des médicaments* ou sur le site du ministère chargé de la santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

¹² Immédiatement en cas de prescription de ceftriaxone®

¹³ <https://sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>

Fiche 7 : Définition et déclaration obligatoire des cas d'IIM

1. Définition d'un cas d'IIM

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

Critères de notification d'IIM

1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique, liquide de la chambre antérieure de l'œil) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCS.
3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET présence d'éléments purpuriques cutanés, quel que soit leur type.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

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

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

Les pneumonies à méningocoques non bactériémiques ne remplissent pas les critères de définition d'IIM. Toutefois, lors d'une pneumonie confirmée par imagerie, l'isolement à partir d'un prélèvement distal protégé ou d'un lavage broncho alvéolaire d'un méningocoque capsulé, en culture pure et avec une concentration $\geq 10^6$ CFU/ml devrait conduire à la mise en route d'une prophylaxie pour les personnes identifiées comme sujets contacts (Fiche 8-1). L'isolement d'un méningocoque à partir d'un prélèvement respiratoire ne doit pas conduire à une antibiothérapie prophylactique dans l'entourage du cas sauf si les conditions précédentes sont vérifiées.

2. Déclaration obligatoire de tout cas d'IIM (signalement et notification)

✎ **Signalement : procédure d'urgence pour la mise en œuvre des mesures de prophylaxie**

Les cliniciens et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent un cas d'IIM doivent le signaler **sans délai par téléphone** à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'ARS, avant transmission écrite. Le signalement s'effectue **24 heures/24, y compris les weekends et jours fériés**.

Le signalement permet à l'ARS d'évaluer les mesures de prophylaxie à prévoir, d'organiser leur mise en œuvre ou de s'assurer qu'elles ont été prises. Il revient à l'ARS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

La fiche de notification (fiche de déclaration obligatoire) peut être faxée à l'ARS même si tous les *items* ne peuvent être encore renseignés.

✎ **Notification¹⁴ : suivi épidémiologique des IIM**

Une fiche de notification¹⁵ est à la disposition des médecins et des biologistes. Au décours du signalement, cette fiche est complétée pour chaque cas d'IIM et transmise à l'ARS qui l'adresse ensuite à Santé publique France.

Référence ou site à consulter

- Avis du CSHPF du 19 mai 2006 relatif à la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire disponible : http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_190506_meningo.pdf
- Dossier thématique de Santé publique France « Maladies à déclaration obligatoire » : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr..Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire>
- Téléchargement de la fiche de notification d'IIM : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12201.do

¹⁴ Articles R. 3113-1 à 3 du code de la Santé publique.

¹⁵ Cf. [annexe 4, la fiche de notification](#).

Fiche 8-1 : Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

L'antibioprophylaxie, administrée en urgence, a pour objectifs d'éradiquer le portage de la souche virulente chez les sujets contacts du cas index, de réduire le risque de cas secondaires et de prévenir la diffusion d'une souche virulente dans la population. **En l'état actuel des connaissances, cette antibioprophylaxie concerne l'ensemble des sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal.**

1. Mise en œuvre de l'antibioprophylaxie

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, en lien avec le médecin en charge de la veille sanitaire de l'ARS, est chargé d'identifier les contacts familiaux du malade et de leur proposer une antibioprophylaxie.

Le médecin en charge de la veille sanitaire de l'ARS, en lien avec les services concernés (service médical de promotion de la santé en faveur des élèves, conseil général, etc.), est chargé :

- d'identifier les contacts extra familiaux ;
- de coordonner la mise en place de l'antibioprophylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas ;
- de s'assurer que tout a été mis en œuvre pour identifier et informer les sujets contacts familiaux et extra-familiaux et que ces personnes ont un accès aux soins ; qu'une information a été faite afin que ces personnes consultent un médecin en cas de troubles évocateurs d'IIM.

L'ARS doit prévenir la sous-direction veille et sécurité sanitaire de la Direction générale de la santé à l'adresse suivante : alerte@sante.gouv.fr si le malade a séjourné/résidé dans un pays étranger dans les dix jours précédant le signalement de la maladie ou si des contacts sont partis dans un pays étranger ou s'ils sont dispersés hors de la région.

2. Définition des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie

Un sujet contact est une personne ayant été exposée **directement aux sécrétions rhino-pharyngées** d'un cas dans les **dix jours précédant son hospitalisation**. Il s'agit principalement des personnes qui vivent ou sont gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité.

Dans les autres circonstances, l'évaluation du risque doit prendre en compte **l'ensemble des critères suivants** :

- **La proximité** : la transmission des sécrétions rhino-pharyngées est facilitée par une distance de moins d'un mètre
- **Le type de contact** : il s'agit uniquement de contacts en face à face
- **La durée** : à moins d'un mètre, la probabilité de transmission des sécrétions rhino-pharyngées augmente avec la durée du contact¹⁶
- **Lors d'un contact « bouche à bouche », la durée importe peu.**

En dehors de ces circonstances, les personnes ne sont pas considérées comme exposées aux sécrétions rhino-pharyngées du malade et **ne doivent donc pas faire l'objet de mesures de prophylaxie**. Il s'agit des personnes qui, tout en ayant fréquenté le même lieu que le malade dans les dix jours précédant son hospitalisation, n'ont pas eu de contact en face à face suffisamment proche et prolongé pour que le risque de transmission du méningocoque puisse être considéré comme supérieur à celui qui existe dans la population générale.

3. Délai de la prise en charge des sujets contacts

L'antibioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic, et n'a plus d'intérêt au-delà de 10 jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité.

4. Choix des antibiotiques

L'antibiotique administré doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour cette bactérie. Son action doit être rapide, prolongée dans le temps. Il doit avoir peu de contre-indications, être bien toléré et d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée. Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la *rifampicine* qui réduit le portage avec un succès de 75 à 98 % une semaine après le traitement, le taux de ré-acquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois¹⁷. *En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée* à la rifampicine ou dans le cas de situations d'IIM consécutives au sein d'une même communauté¹⁸, une antibioprophylaxie par *ciprofloxacine* orale ou *ceftriaxone* injectable, en dose unique, peut être envisagée. Ces molécules ont une efficacité comparable ou supérieure à la rifampicine, mais présentent pour l'une (ciprofloxacine) la particularité d'appartenir à une famille d'antibiotiques qui est d'usage restreint chez l'enfant, et pour l'autre (ceftriaxone) celle de n'être administrable que par voie injectable. *Un changement d'antibiotique est recommandé dans les situations d'IIM répétées* dans une même communauté si des sujets contacts ont déjà reçu de la rifampicine depuis plus de 10 jours et moins de 5 mois. La mesure concerne l'ensemble des contacts qu'ils aient ou non reçu antérieurement de la rifampicine et s'applique y compris dans les cas où le sérotype est différent de celui du cas précédent.

Les suspicions de résistance à la rifampicine sont à explorer en lien avec le CNR, que le biologiste doit contacter sans délai.

Référence à consulter

Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJ et al (2004). *Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review* BMJ 328(7452):1339

¹⁶ On considère habituellement que le risque de contamination existe pour une durée dépassant **au moins une heure d'affilée**. Ce temps peut être diminué si **une toux importante** et/ou **des éternuements fréquents** ont été rapportés pour le malade.

¹⁷ Même si aucune étude randomisée n'a été conduite, une efficacité de l'antibioprophylaxie a été montrée à travers des études d'observation avec une réduction significative du risque de cas secondaire dans l'entourage proche du cas index.

¹⁸ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 16 avril 2012 relatif à l'antibioprophylaxie des sujets contacts lors de situations impliquant plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque dans une même communauté : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=266>

Fiche 8-2 : Schéma de l'antibioprophylaxie et rappel pratique pour la gestion d'un cas d'IIM

1. Schéma de l'antibioprophylaxie¹⁹

L'utilisation abusive des antibiotiques en prophylaxie comporte un risque élevé de sélectionner des bactéries résistantes.

1. Rifampicine par voie orale, pendant deux jours à la dose suivante :

- *Adulte* : 600 mg (2 gélules de 300 mg), deux fois par jour.
- *Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans)* : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour.
- *Nouveau-né* (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour.
- *Femme enceinte* : la rifampicine peut être utilisée. En cas d'utilisation de la rifampicine dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leur apparition, une dose de 0,5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance.
- *Jeunes filles et femmes en âge de procréer* : du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est micro-dosé.

NB : - La rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions comme l'urine, la salive et le liquide lacrymal. Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.

- En cas d'un nombre important de contacts à traiter, il est recommandé de s'assurer de la disponibilité du médicament auprès des grossistes répartiteurs.

2. En cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine²⁰ ou en cas d'infection répétée dans une même communauté (voir détail en fiche 10-3)

➤ Ciprofloxacine par voie orale, en dose unique :

- *Adulte* : dose unique de 500 mg.
- *Enfant* : **compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie**, la ciprofloxacine peut être utilisée à dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg)²¹.
- *Femme enceinte* : **compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie**, la ciprofloxacine peut être utilisée²².

➤ Ceftriaxone par voie injectable, en dose unique :

- *Adulte* : injection unique de 250 mg,
- *Enfant, nourrisson, nouveau-né* : injection unique de 125 mg.

NB : chez le nouveau-né, un avis spécialisé peut être requis compte tenu de certaines contre-indications de la ceftriaxone dans cette classe d'âge.

- **Femme enceinte** : la ceftriaxone peut être utilisée.

2. Rappel pratique pour la gestion d'un cas d'IIM

- Le méningocoque est un germe fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Sa transmission est exclusivement interhumaine et nécessite un contact proche.

▪ **Certaines mesures, inefficaces et inutiles, sont à proscrire :**

- Désinfection rhino-pharyngée et/ou réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé chez les sujets contacts.
- Eviction de la collectivité, en particulier scolaire, des sujets contacts et/ou de la fratrie.
[Faible transmission et fragilité du méningocoque, faible nombre de cas groupés et nombre de cas secondaires inférieurs à 2% (depuis l'introduction de la chimioprophylaxie)]
- Désinfection ou fermeture d'un établissement (structure scolaire par exemple).

▪ **Les personnes ayant été en contact avec les sujets contacts du cas index ne sont pas considérées comme à risque.**

▪ **Exemples de situations de la vie courante n'exposant pas au risque de transmission du méningocoque :**

- En ville : avoir échangé une poignée de main, fait une bise sur la joue ou partagé une bouteille /un verre.
- En milieu de soins : au niveau du service des urgences, le personnel n'ayant pas pris en charge le malade ; au niveau du service d'hospitalisation, les IDE réalisant des soins quotidiens ou le personnel entrant dans la chambre du malade.

¹⁹ Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> répertoire des médicaments.

²⁰ Quelques cas exceptionnels de résistance de méningocoque à la rifampicine ont été rapportés.

²¹ Le bénéfice attendu dans ce contexte particulier de prophylaxie l'emporte notamment sur le risque d'arthropathie connu chez l'enfant et l'adolescent.

²² La ciprofloxacine peut être utilisée chez les femmes enceintes puisque le bénéfice attendu dans ce contexte particulier de prophylaxie l'emporte sur le risque potentiel d'atteintes cartilagineuses qui ne peut être exclu (effets rapportés lors d'exposition aux quinolones sur le cartilage immature de jeunes animaux et en phase prénatale).

Fiche 8-3 : Récapitulatif de l'antibioprofylaxie autour d'un cas d'IIM

SITUATIONS	Antibioprofylaxie recommandée	Antibioprofylaxie NON recommandée <i>sauf exceptions¹</i>
Entourage proche		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
Collectivité d'enfants		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies,...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités péri scolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
Ecole maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Ecole élémentaire ²³ Collège Lycée Internat	Amis intimes Voisins de classe Personnes ayant dormi dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Université	Amis intimes	Cf. « Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants »
Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants		
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale <u>sans masque de protection</u> avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage	Autres personnels ayant pris en charge le malade
Sports	Partenaire(s) du malade <u>[uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolongés en face à face : judo, rugby, lutte]</u>	Autres personnes présentes à l'entraînement
Soirée dansante Boîte de nuit	Personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en dehors du flirt ou des amis intimes déjà identifiés)	Autres personnes ayant participé à la soirée
Voyage ⇒ avion, bus, train	Personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage Personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade ²⁴	
Milieu professionnel		Personnes travaillant dans les mêmes locaux
Institutions	Personnes partageant la même chambre	Toutes autres personnes de l'institution
Milieu carcéral	Amis intimes Personnes partageant la même cellule	Personnes ayant des activités partagées

¹ Parmi ces personnes pour lesquelles l'antibioprofylaxie n'est pas recommandée de principe l'investigation peut toutefois identifier des individus répondant à la définition des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie (cf. encadré de la fiche 7-1).

L'évaluation du risque doit toujours prendre en compte l'ensemble des critères suivants :

- une distance de **moins d'un mètre** ;
- un contact « **en face à face** » ;
- à moins d'un mètre **et** en face à face, la probabilité de transmission augmente avec la durée du contact ;
- lors d'un contact « bouche à bouche », la durée importe peu (baiser intime, bouche à bouche).

²³ Ecoles élémentaires, collèges et lycées : Deux cas d'IIM dans une même classe ⇒ la prophylaxie est recommandée pour toute la classe ; Deux cas d'IIM dans deux classes différentes ⇒ il faut considérer chaque malade comme un cas isolé et appliquer les recommandations de la prophylaxie autour d'un cas, soit la prophylaxie pour les voisins de classe ; Trois cas ou plus dans au moins deux classes différentes : cf. fiches 11 « Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM ».

²⁴ Les voisins de voyage ne font pas l'objet d'une indication de prophylaxie systématique. Les notions de proximité et de durée de vol ne suffisent pas à décider d'une prophylaxie, qui repose sur la notion d'exposition aux sécrétions.

Fiche 9-1 : Vaccination des sujets contacts autour d'un cas sporadique d'IIM

La vaccination autour d'un cas sporadique d'IIM complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérotype contre lequel existe un vaccin (vaccin conjugué C si sérotype C ; vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W si sérotype A, Y ou W). La vaccination avec le vaccin Bexsero[®] n'est recommandée autour d'un cas d'IIM B qu'en zone de campagne de vaccination.

1. Population cible de la vaccination

La survenue d'un cas d'IIM dans une population indique qu'une souche pathogène circule. Malgré l'antibioprophylaxie, il existe un risque de réintroduction de cette souche dans la communauté de vie du cas index.

D'une manière générale, la vaccination est proposée (même dans le cas où le malade est décédé) **aux personnes qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche** (c'est-à-dire sa communauté de vie : en particulier la famille et les personnes vivant sous le même toit ainsi que les amis, les voisins de classe, etc.). Ainsi, il n'y a pas lieu de vacciner :

- les sujets contacts qui se sont dispersés après le dernier contact avec le malade car l'antibioprophylaxie est suffisante ;
- le malade ; celui-ci ayant développé des anticorps du fait de l'infection (sauf si, d'après un avis spécialisé, il existe des arguments permettant de craindre que l'infection n'a pas été immunisante comme c'est le cas **pour les nourrissons de moins de 1 an**).

2. Délai pour la mise en place de la vaccination

Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité (environ dix jours) par la vaccination anti méningococcique, la vaccination à visée prophylactique doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai fixé, pour des raisons pratiques et en l'absence de données scientifiquement validées, à **dix jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité**. Au-delà de ce délai, il n'y a plus lieu de pratiquer une vaccination à visée prophylactique du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

La survenue d'une IIM C peut être l'occasion de la mise à jour des vaccinations de l'entourage, selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.

Cette vaccination de rattrapage chez tous les sujets de 5 mois à 24 ans révolus peut être effectuée sans considération de délai.

3. Les vaccins méningococciques

C'est à partir des antigènes capsulaires (polyosides) que sont fabriqués les vaccins actuels contre les méningocoques des sérotypes A, C, Y et W.

Un vaccin multi composant sous-capsulaire (Bexsero[®]) a obtenu une AMM en janvier 2013 contre les méningocoques de sérotype B. Il couvre environ 80% des souches de sérotype B circulant en France. Son utilisation est réservée à des situations particulières (sujets à risque, grappe de cas, épidémie ou hyper endémie)²⁵.

L'immunité apparaît en moyenne dix jours après la vaccination.

- **Le vaccin conjugué C** peut être administré à partir de l'âge de 2 mois lors d'une vaccination autour d'un cas. Les modalités sont précisées à l'annexe 6.
- **Les vaccins conjugués tétravalents A/C/Y/W**²⁶ peuvent être administrés à partir de l'âge de 6 semaines ou 2 ans selon le vaccin et suivant les modalités figurant dans le tableau 9.2.

Références à consulter

- Tappero, J.W., Reporter, R., Wenger, J.D., Ward, B.A., Reeves, M.W., Missbach, T.S., Plikaytis, B.D., Mascola, L., and Schuchat, A. (1996) Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails. *N Engl J Med* 335: 833-840.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME (2004) Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 364: 365-367
- Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM (2008). Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol. Infect.* 136 : 1441–1447

²⁵ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero[®]
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=399>

²⁶ Avis du Haut Conseil en santé publique du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A,C,Y,W135 Nimenrix[®] et la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>

- Le principe général est que la vaccination autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe C doit prendre en compte la recommandation de vaccination contre le méningocoque de séro groupe C (voir calendrier des vaccinations):

Rappel de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C en population générale

- chez le nourrisson : une dose de vaccin monovalent C (Neisvac®) à 5 mois avec un rappel à 12 mois. Un intervalle d'au moins 6 mois est à respecter entre les deux doses. Cette vaccination est obligatoire depuis le 1er janvier 2018 ;
 - chez l'enfant de plus de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : une dose unique de vaccin monovalent C.
- **Lors de la vaccination autour d'un cas d'IIM à séro groupe C,**
 - lorsqu'un nourrisson de moins de 12 mois a été vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas d'IIM A, Y ou W), cette dose n'est pas prise en compte pour l'immunisation contre le méningocoque de séro groupe C. Le nourrisson contact d'une IIM C devra donc recevoir une dose de vaccin monovalent conjugué actif contre le séro groupe C ; par la suite la vaccination sera poursuivie conformément aux recommandations du calendrier des vaccinations.
 - Les sujets ayant été vaccinés avec le Nimenrix® après l'âge de 12 mois sont considérés comme immunisés si la vaccination remonte à moins de 5 ans, au-delà ils devront être revaccinés.
 - **Lors de la vaccination autour d'un cas d'IIM à séro groupe A, Y ou W,**
 - l'objectif de la vaccination post exposition n'est que de procurer une protection rapide. Ainsi, dans les tranches d'âge pour lesquelles le schéma vaccinal avec un vaccin quadrivalent ACYW requiert plusieurs doses, **seule la première dose sera administrée** ;
 - avant l'âge de 12 mois, en l'absence de données d'interchangeabilité, la dose de vaccin quadrivalent **ne sera pas prise en compte** pour l'immunisation contre le méningocoque de séro groupe C ;
 - en revanche, à partir de l'âge de 12 mois ou plus **pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec un vaccin contre le méningocoque de séro groupe C**, une **dose de Nimenrix® peut être considérée comme une dose de rappel** (conformément au RCP du produit²⁷) ;
 - Les personnes âgées de 12 mois et plus n'ayant **pas reçu de vaccination antérieure contre le méningocoque de séro groupe C** et recevant une dose de vaccin ^{quadrivalent} ACYW, sont considérées comme à jour pour la vaccination contre le séro groupe C²⁸.
 - Lorsque la personne, âgée de plus de 12 mois et éligible à vaccination a reçu antérieurement un vaccin contre le séro groupe correspondant au cas index :
 - si vacciné depuis moins de cinq ans avec un vaccin conjugué : pas de vaccination ;
 - si vacciné depuis plus de cinq ans avec un vaccin conjugué : revaccination ;
 - si vacciné depuis moins de trois ans avec un vaccin non conjugué : pas de vaccination ;
 - si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué : revaccination.
 - La vaccination autour d'un cas de méningocoque de séro groupe B n'est pas systématique, les indications de vaccination autour de cas dans les situations impliquant le méningocoque de séro groupe B sont précisées dans la fiche 12-4.
 - On considère qu'une IIM immunise durablement la personne contre le séro groupe en cause. Ce n'est probablement pas le cas lorsque l'infection survient avant l'âge d'un an. **En conséquence, les nourrissons ayant présenté une IIM liée à un méningocoque de séro groupe C avant l'âge d'un an doivent être ultérieurement vaccinés contre le méningocoque de séro groupe C** (conformément aux recommandations du calendrier des vaccinations).

Références à consulter

- Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, et al. (2008) *Seroprotection against serogroup c meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study.* BMJ 336: 1487-1491.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME (2004) *Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.* Lancet 364: 365-367

²⁷ Réponse à la dose de rappel chez les sujets ayant antérieurement reçu un vaccin polysidique conjugué contre Neisseria meningitidis L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix chez les sujets primovaccinés avec un vaccin monovalent (MenC-CRM) ou un vaccin quadrivalent méningococcique conjugué (MenACWY-TT) a été étudiée chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois ayant reçu une dose de rappel. Des réponses anamnétiques robustes aux antigènes ont été observées lors de la primovaccination.

²⁸ Dans les essais cliniques MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040, une dose unique de Nimenrix a induit des réponses rSBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec une réponse contre le groupe C comparable à celle induite par le vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentages avec des titres rSBA ≥ 8

Fiche 9-2-bis : Mise en œuvre de la vaccination autour d'un cas (hors situation impliquant le sérotype B)

Schéma de vaccination autour d'un cas d'IIM de sérotype C	
Age de l'enfant	Schéma de vaccination
6-7 semaines	- 1 dose de Nimenrix® - Par la suite, vaccination antiméningococcique selon les recommandations du calendrier vaccinal (1 dose de Neisvac® à 5 mois, rappel à 12 mois)
2-3 mois révolus	- 1 dose de Neisvac® ou de Menjugate® Seconde dose 2 mois plus tard puis, rappel à 12 mois²⁹ - Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac ou Menjugate, 2^{ème} dose 2 mois plus tard puis rappel à 12 mois
4 mois	- 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle rappel à 12 mois - Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac® ou Menjugate®, 2^{ème} dose 2 mois plus tard puis rappel à 12 mois
5 mois	- Si non vacciné contre le méningocoque C : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle et rappel à 12 mois - Si déjà vacciné (Neisvac®) : Pas de vaccination, rappel à 12 mois - Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle puis rappel à 12 mois.
6 mois à 11 mois révolus	- si non vacciné contre le méningocoque de sérotype C : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle Rappel au cours de la 2^{ème} année (délai de 6 mois après la précédente injection) - Si déjà vacciné contre le méningocoque de sérotype C avec un vaccin monovalent : Pas de vaccination Par la suite rappel (Neisvac® ou Menjugate®) 6 mois après la précédente injection²⁹. - Si vacciné avec le Nimenrix® : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle. Rappel à au cours de la 2^{ème} année (délai de 6 mois par rapport à la précédente injection)
12 mois	- Non vacciné avec un vaccin monovalent C : 1 dose de vaccin monovalent même si antérieurement vacciné avec Nimenrix® - Vacciné avec un vaccin monovalent C à 1 dose depuis moins de 6 mois : pas de vaccination, 2^e dose à réaliser 6 mois après la précédente injection ; si vacciné depuis plus de 6 mois : vaccination avec un vaccin monovalent C.
➤ 12 mois à 24 ans révolus	- Vacciné contre le méningocoque de sérotype C avec un vaccin conjugué³⁰ depuis < 5 ans : pas de rappel - Vacciné contre le méningocoque de sérotype C avec un vaccin conjugué depuis ≥ 5 ans : rappel C conjugué - Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué contenant la valence C³¹ depuis < 3 ans : pas de rappel - Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué depuis ≥ 3ans : rappel C conjugué - Non vacciné C : 1 dose de C conjugué
25 ans et plus	- Vacciné contre le méningocoque de sérotype C avec un vaccin conjugué³⁰ depuis < 5 ans : pas de rappel - Vacciné contre le méningocoque de sérotype C conjugué depuis ≥ 5 ans : rappel contre avec un vaccin conjugué contre le méningocoque C - Vacciné avec un vaccin non conjugué contenant la valence C³¹ depuis < 3 ans : pas de rappel - Vacciné avec un vaccin non conjugué contenant la valence C depuis ≥ 3ans : rappel C conjugué - Non vacciné C : 1 dose de vaccin monovalent C conjugué

²⁹ il est préférable d'effectuer le rappel avec le même vaccin

³⁰ Vaccin monovalent C ou tétravalent conjugué ACYW**

³¹ Vaccin bivalent A+C ou vaccin non conjugué ACYW (MenCvax)

Schéma de vaccination autour d'un cas d'IIM de sérogroupe A, Y ou W	
Age de l'enfant	Schéma de vaccination
6 semaines à 4 mois	- 1 dose de Nimenrix® Par la suite, vaccination antiméningococcique selon les recommandations du calendrier vaccinal (1 dose de Neisvac® à 5 mois, rappel à 12 mois) Respecter un délai de 1 mois entre la vaccination avec le Nimenrix® et le Neisvac®
5 mois	- <u>Si non vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C : 1 dose de Nimenrix®, Neisvac® un mois plus tard et rappel Neisvac® à 12 mois</u> - <u>Si vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C : 1 dose de Nimenrix® rappel de Neisvac® à 12 mois</u>
6 mois à 11 mois révolus	- <u>Si non vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C : une dose de Nimenrix®, Neisvac® un mois plus tard puis rappel Neisvac® au cours de la 2^{ème} année (délai de 6 mois entre les 2 doses)</u> - <u>Si vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C : 1 dose de Nimenrix® rappel de Neisvac® à 12 mois</u>
12 mois	- Non vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C : une dose de Nimenrix® puis rien - Vacciné contre le méningocoque de sérogroupe C à 1 dose : une dose de Nimenrix puis rien
12 mois à 24 ans révolus	- 1 dose de Nimenrix® (ou Menveo® après 2 ans)* si la personne n'était pas vaccinée C, elle sera considérée comme à jour après cette dose - Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis < 5 ans : pas de rappel - Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis ≥ 5 ans : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® - Vacciné avec un vaccin quadrivalent polyosidique non conjugué depuis < 3 ans : pas de rappel - Vacciné avec un vaccin polyosidique non conjugué A+C depuis < 3 ans : → Si contact avec IIM A : pas de vaccin → Si contact avec IIM Y ou W : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® - Vacciné avec un vaccin polyosidique non conjugué (A+C ou ACYW) depuis ≥ 3 ans : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® <i>* que la personne ait été ou non vaccinée contre le méningocoque de sérogroupe C:</i>
25 ans et plus	- 1 dose de Nimenrix (ou Menveo après 2 ans)* si la personne n'était pas vaccinée C, elle sera considérée comme à jour après cette dose - Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis < 5 ans : pas de rappel - Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis ≥ 5 ans : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® - Vacciné avec un vaccin quadrivalent polyosidique non conjugué depuis < 3 ans : pas de rappel - Vacciné avec un vaccin polyosidique non conjugué A+C depuis < 3 ans : → Si contact avec IIM A : pas de vaccin → Si contact avec IIM Y ou W : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® - Vacciné avec un vaccin polyosidique non conjugué (A+C ou ACYW) depuis ≥ 3 ans : 1 dose de Nimenrix® ou Menvéo® <i>* que la personne ait été ou non vaccinée contre le méningocoque de sérogroupe C:</i>

Fiche 9-3 : Tableau des vaccins antiméningococciques disponibles

Sérogroupe	Type de vaccin	Nom commercial	Remarques
C	- Vaccin monovalent conjugué	Neisvac® (Pfizer)) Menjugate® (GSK vaccines)	- Vaccin recommandé dans le calendrier vaccinal pour les 5 mois - 24 ans (Neisvac®) ou les 12 mois-24 ans (Menjugate®). - Lorsque la vaccination est réalisée avant l'âge de 12 mois, un rappel est nécessaire - Peut être prescrit dès l'âge de 2 mois autour d'un cas - Disponible en officine
A C Y W	- Vaccin tétravalent conjugué	Menveo® (GSK vaccines)	- AMM dès l'âge de 2 ans - Disponible en officine - Présentation flacon / flacon : absence de seringue et d'aiguille livrée avec le produit
		Nimenrix® (Pfizer)	- AMM dès l'âge de 6 semaines - Disponible en officine
B	- Vaccin spécifique efficace sur certaines souches de méningocoque de sérogroupe B	Bexsero® (GSK vaccines)	- Le vaccin (Bexsero®) ne doit pas être utilisé autour des cas d'IIM B sauf situations spécifiques ayant fait l'objet d'une expertise multidisciplinaire - Utilisable à partir de l'âge de 2 mois - Le vaccin est disponible en officine

Fiche 10 : Explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination

On parle d'échec vaccinal lors de la survenue d'une IIM chez un sujet vacciné contre le sérotype en cause. Ces échecs doivent être inventoriés et répertoriés pour un bénéfice à la fois individuel et collectif.

1. Réponse immunitaire après la vaccination antiméningococcique

L'immunité protectrice anti-méningocoque est essentiellement corrélée à la présence des anticorps bactéricides dans le sérum qui agissent principalement en activant la voie du complément. L'immunité conférée par les vaccins polysaccharidiques (conjugués ou non) est spécifique du sérotype et elle se développe dans les dix jours suivant l'injection. Pour le vaccin ciblant le méningocoque B, la réponse vaccinale contre une souche donnée dépend de gènes codant pour les antigènes vaccinaux hébergés par cette souche et leur niveau d'expression. Cette réponse est évaluée un mois après un schéma complet (le nombre de doses est fonction de l'âge du sujet vacciné)

2. Efficacité des vaccins méningococciques

L'immunogénicité repose sur le « corrélat de protection » établi entre le titre bactéricide de sérum et la protection contre une IIM. Ce titre est mesuré en mettant en contact le sérum et la bactérie en présence d'une source externe du complément.

Le titre est défini par la dilution du sérum ayant la capacité de réduire de 50% la viabilité bactérienne. Le seuil de protection correspond au titre bactéricide $\geq$ à 4 (dilution au 1/4) en utilisant le complément humain.

3. Explorations à réaliser³²

Lorsqu'une IIM due à un sérotype inclus dans le vaccin est survenue chez un sujet vacciné depuis au moins dix jours, trois voies sont à explorer selon le schéma suivant :

▪ **Les facteurs liés à la souche du méningocoque responsable de l'IIM :**

- la région promotrice du gène *csc* (*siaD*) (gène impliqué dans la biosynthèse de la capsule) entraîne l'augmentation de l'épaisseur de la capsule et une entrave à l'activation du complément à la surface bactérienne.
- En cas d'IIM B, les gènes codant pour les antigènes vaccinaux du vaccin Bexsero® et le niveau d'expression de ces antigènes (*porA*, *fHbp*, *nhba* et *nadA*)

▪ **La réponse induite par le vaccin :** un prélèvement sanguin (2 ml sur tube sec) à l'admission, si possible avant l'antibiothérapie, est indispensable pour déterminer l'*activité bactéricide* du sérum. Un deuxième prélèvement 15 jours plus tard permettra de suivre la réponse immunitaire du à l'infection.

▪ **Exploration immunologique :** cette étape concerne en particulier la voie du complément dont l'altération peut être responsable d'une IIM malgré une bonne réponse en anticorps.

En pratique, devant un cas antérieurement vacciné contre le sérotype de l'IIM, l'ARS envoie au clinicien un formulaire d'investigation biologique « Explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination » qui doit être complété et envoyé en accompagnement du prélèvement au CNR.

4. Suivi épidémiologique des échecs vaccinaux méningococcique C

L'information de survenue d'une IIM chez un patient antérieurement vacciné contre un méningocoque de même sérotype est rapportée au moment du signalement à l'ARS et relevée sur la fiche de DO.

Le vaccin méningococcique C a été introduit dans le calendrier vaccinal en 2010. Renseigner et suivre les échecs vaccinaux contre les sérotypes C apporte un bénéfice individuel et collectif (les informations recueillies contribuant à l'évaluation de l'efficacité du programme vaccinal mis en œuvre).

En pratique, devant un cas d'IIM C chez un sujet antérieurement vacciné contre ce sérotype, l'ARS envoie au clinicien, en plus du formulaire d'investigation biologique du CNR, un formulaire épidémiologique « Suivi des cas d'IIM C chez des patients antérieurement vaccinés » qui doit être complété par le clinicien et renvoyé à Santé publique France.

5. Pharmacovigilance

Tout échec vaccinal (confirmé par une sérologie) doit être **déclaré** au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)³³.

³² Algorithmes et fiches en annexe 7

³³ Les coordonnées des CRPV sont répertoriées sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)

Fiche 11-1 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Identification des situations et investigations

1. Identification des situations

- Survenue de deux cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, survenant dans un délai inférieur ou égal à 6 mois au sein d'une **même collectivité ou groupe social** ;
- Survenue de trois cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, *sans notion de contact direct* entre eux, dans une **même communauté spatiale** (regroupement géographique) et dans un délai inférieur ou égal à 3 mois.

Certaines autres situations inhabituelles, bien que ne réunissant pas les conditions ci-dessus, peuvent également être prises en compte.

- Survenue de plusieurs cas présentant des **caractères de gravité inhabituels** dans un intervalle de temps court pouvant être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.
- Augmentation progressive de l'incidence des IIM d'un même sérotype dans un secteur géographique donné pouvant faire craindre l'émergence d'un foyer d'**hyperendémie** clonale

- La CVAGS et la Cire s'informent mutuellement dans le cadre de la plate-forme dès réception ou identification d'un signal et l'information est transmise à la Direction des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France par le biais d'une fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM)-Signalement »³⁴ ou d'une note spécifique.
- Ce signalement permet à Santé publique France d'informer le CNR et de solliciter ce dernier pour des éventuels typages en urgence. **Il est donc crucial que les échantillons soient acheminés au CNR le plus rapidement possible** (cf. annexe 2).
- La CVGAS informe la DGS si l'événement remplit les critères définis dans les instructions référencées³⁵.

2. Investigations

Les investigations sont réalisées par la CVGAS en partenariat avec la CIRE et bénéficient de l'appui de Santé publique France (DMI) et du CNR des méningocoques.

- Recueil des informations nécessaires (lieux de résidence, lieux de travail, voyages récents, fréquentation écoles, garderies, participations à des manifestations sportives, culturelles ou autres rassemblements de populations, etc.) ; recherche de liens directs ou indirects entre les cas par l'interrogatoire des cas et/ou des familles, identification de sujets contacts communs....
- Recherche active de cas non signalés auprès des services hospitaliers ;
- Identification de la communauté de survenue ; calcul du taux d'attaque en utilisant le dénominateur pertinent (effectif de la population de la communauté dont sont issus les cas).
- Caractérisation génétique des souches ou des ADN (CNR) : l'ARS vérifie que tous les prélèvements ont bien été adressés au CNR.
- Bilan des mesures de chimioprophylaxie mises en œuvre pour les sujets contacts

³⁴ Fiches en [annexe 8](#) et disponibles dans dossier thématique « Infections Invasives à Méningocoque » sur site de Santé publique France <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Supports-d-enquete-Echecs-vaccinaux-d-IIM-C-Cas-groupes-d-IIM-Questionnaire-ARS-et-Cire>

³⁵ Instruction DGS/CORUSS no 2012-432 du 21 décembre 2012 relative au signalement par les ARS d'événements sanitaires au niveau national dans le cadre du déploiement du système d'information sanitaire des alertes et crises dénommé SISAC et instruction DGS/DUS/CORUSS/2015/229 du 25 juin 2015 relative aux modalités de transmission et de gestion des alertes et des situations sanitaires exceptionnelles entre les ARS et le ministère en charge de la santé.

Fiche 11-2 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Analyse et décision

1. Analyse

A l'issue des investigations, les signaux seront écartés ou retenus. Les situations retenues pourront être classées selon les critères suivants :

- **Grappe de cas** : survenue de deux cas¹ ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées², anormalement rapprochés dans le temps, dans une même collectivité ou groupe social³. On distinguera **1)** les cas co-primaires, **2)** les cas secondaires précoces, **3)** les cas secondaires tardifs, **4)** les cas liés sans contact direct, selon les **définitions présentées dans la fiche 4**.
- **Epidémie** : deux conditions doivent être réunies :
 - Survenue dans une même communauté⁴, **dans un délai inférieur ou égal à trois mois, d'au moins 3 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées²** ;
 - Taux d'attaque primaire au moins égal à **10 cas/100 000**
- **Hyperendémie** : augmentation durable de l'incidence pour un sérotype donné par rapport à l'incidence habituellement observée dans un secteur géographique. Par exemple, pour les IIM B, un taux brut d'incidence de 3/100 000 avec au moins 4 cas rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées² dans les 52 dernières semaines ou moins est retenu

¹ Cas confirmés biologiquement ou non, répondant à la définition de cas de la DO.

² Pour la caractérisation des souches, la détermination du sérotype ne suffit pas et l'expertise du CNR est indispensable.

³ Collectivité d'enfants ou d'adultes, population restreinte, etc.

⁴ La zone géographique concernée doit être déterminée avec précision et couvrir la plus petite population incluant tous les cas. C'est une communauté spatiale (arrondissement, regroupement de communes, commune, quartier, etc.) tous âges confondus.

- En fonction des situations, le bilan est transmis à Santé publique France à l'aide d'un rapport d'investigation ou de la fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) - Bilan final »³⁶. Santé publique France pourra, en fonction de l'évaluation de la situation, transmettre le signalement à la DGS (fiche d'information ou d'alerte).

2. Expertise et décision

- **L'ARS organise l'expertise régionale** avec l'appui de la Cire, des cliniciens régionaux, (praticiens prenant en charge les patients, infectiologue, pédiatre, réanimateur...) et si besoin de Santé publique France et du CNR.

Un bilan (ARS, Santé publique France, CNR) fait la synthèse et l'analyse des données cliniques, biologiques et épidémiologiques.

L'appui de la DGS peut être sollicité, notamment dans le cas des discussions d'extension de la chimioprophylaxie ou dans des situations inhabituelles ne relevant pas des critères préétablis.

Après évaluation avec l'ARS, la DGS peut organiser un point téléphonique de situation, associant à l'ARS et Santé publique France, le CNR, l'ANSM ainsi que des experts infectiologues en fonction des situations.

- **La DGS assure la coordination de l'expertise dans des situations particulières**, notamment si :
 - Une saisine des experts nationaux, au-delà de Santé publique France et du CNR, apparaît nécessaire (Commission technique des vaccinations de la HAS, ANSM), comme pour les situations d'hyperendémie dont l'extension géographique concerne ou est susceptible de concerner plus d'une région ou lorsqu'une adaptation des stratégies vaccinales est à envisager.
 - Des mesures de portée dépassant le niveau régional ou de portée internationale sont requises.
 - Une information des professionnels de santé ou du public dépassant le cadre régional est envisagée.
 - La gestion nécessite la mise en œuvre de mesures réglementaires ou instructions spécifiques.
- **A l'issue de l'expertise régionale ou nationale**, l'ARS décide des actions relevant du niveau régional et assure leur mise en œuvre, avec l'appui éventuel de la DGS.
- L'ARS informe la DGS des décisions prises et des actions engagées, ainsi que du bilan de leur réalisation (l'ARS peut solliciter la Cire pour les bilans d'impact ou de couverture vaccinale par exemple).
- La DGS décide des actions relevant du niveau national et assure leur mise en œuvre.

³⁶ Fiches en annexe 8 et disponibles dans le [dossier thématique « Infections invasives à méningocoques » de Santé publique France](#)

Fiche 11-3 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Antibiotrophylaxie

1. Antibiotrophylaxie élargie

Principe : Une chimioprophylaxie élargie, de par son efficacité rapide mais transitoire sur le portage rhino-pharyngé, vise à éradiquer à un moment donné le portage des souches invasives au sein de la population concernée par l'excès de risque et donc interrompre la transmission. Une chimioprophylaxie élargie au-delà des sujets contacts de cas d'IIM peut ainsi se justifier si par exemple la souche n'est pas couverte par le vaccin ou si sa transmissibilité est importante. Elle n'est envisageable que sous différentes conditions (sensibilité des souches à l'antibiotique, population fermée ou circonscrite, possibilité de traiter l'ensemble de la population sur un délai très court, etc...) qui doivent être évaluées **par des experts pluridisciplinaires, en prenant en compte l'expertise de Santé publique France et du CNR** (balance bénéfices-risques).

Cas particulier des écoles élémentaires, collèges et lycées, pour lesquels, dans la mesure du possible le médecin conseiller technique départemental de l'éducation nationale devra être contacté :

Deux cas d'IIM dans une même classe ⇒ la prophylaxie est recommandée pour toute la classe ; Deux cas d'IIM dans deux classes différentes ⇒ il faut considérer chaque malade comme un cas isolé et appliquer les recommandations de la prophylaxie autour d'un cas, soit la prophylaxie pour les voisins de classe ; Trois cas ou plus dans au moins deux classes différentes ⇒ expertise ad hoc.

Cependant ces grappes de cas doivent faire l'objet d'un signalement (fiche 11-1) pour évaluation et éventuelles mesures additionnelles.

2. Changement d'antibiotique dans les situations de cas successifs dans une même commune³⁷

Principes :

Le traitement antibiotique agit sur l'éradication du portage du méningocoque à court terme. Cependant jusqu'à 27% des porteurs initiaux peuvent devenir porteurs des souches résistantes après une cure d'antibiotrophylaxie. Un cas secondaire d'IIM est possible jusqu'à 5 mois après la prophylaxie. Ce mécanisme de résistance peut également concerner une nouvelle souche.

En conséquence, un changement d'antibiotique est recommandé pour des sujets contacts qui auraient déjà reçu une **cure de chimioprophylaxie autour d'un précédent cas et ce depuis plus de 10 jours et moins de 5 mois.**

Pour faciliter la gestion, **le même antibiotique est indiqué à l'ensemble des contacts** du nouveau cas. Si des sujets contacts du nouveau cas ont déjà reçu le traitement antibiotique initial avant que la nécessité de changer d'antibiotique n'ait été formulée, il n'y a pas lieu de prescrire à ces personnes de cure supplémentaire avec le nouveau traitement.

Le changement d'antibiotique s'applique y compris lorsque les souches sont différentes (ceci inclut donc les cas où le sérogroupe est différent).

Il n'y a pas lieu de changer d'antibiotique lorsqu'on sait que la souche est sensible.

Autour d'un 3^{ème} cas dans la même communauté, en attente d'information sur la sensibilité de la souche, si la ciprofloxacine a été utilisée autour du 2^{ème} cas, il faut revenir à la rifampicine, suivant la règle de ne pas recourir deux fois de suite au même antibiotique (sauf si la souche du 1^{er} cas était résistante à la rifampicine, la situation relevant alors d'une expertise).

Exemple : Situation où les contacts du premier cas ont été traités par rifampicine

Délai entre le 1 ^{er} et le 2 nd cas ³⁸	Contacts communs aux 2 cas (traités par rifampicine après le 1 ^{er} cas)	Contacts du seul 2 nd cas (non traités lors du 1 ^{er} cas)
< 10 jours	Pas de nouveau traitement	Rifampicine (sauf contre-indication)
Entre 10 jours et 5 mois	Ciprofloxacine (Ceftriaxone injectable si contre-indication)	Ciprofloxacine (Ceftriaxone injectable si contre-indication)
> 5 mois	Rifampicine (sauf contre-indication)	Rifampicine (sauf contre-indication)

En cas de doute, il est recommandé de recourir à l'avis d'un infectiologue.

Référence à consulter

- Taha MK, Zarantonelli ML, Ruckly C, Giorgini D, Alonso JM. (2006) Rifampin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis*; 12:859-60.
- Cuevas, L. E., P. Kazembe, et al. (1995). "Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin." *J Infect Dis* 171(3): 728-731.
- Guttler, R. B., G. W. Counts, et al. (1971). "Effect of rifampin and minocycline on meningococcal carrier rates." *J Infect Dis* 124(2): 199-205.
- Stuart, J. M., K. A. Cartwright, et al. (1989). "Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease?" *Bmj* 298(6673): 569-570.

³⁷ La communauté s'entend ici comme l'ensemble des contacts autour du cas.

³⁸ Délai écoulé depuis la dernière chimioprophylaxie autour du 1^{er} cas

Fiche 11-4 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Vaccination

Les mesures de contrôle par la vaccination, au-delà de la vaccination des sujets contacts, visent à protéger la population concernée par l'excès de risque d'IIM contre les souches invasives responsables. De par leur efficacité sur le portage rhino-pharyngé, les vaccins polysidiques conjugués (monovalents C, tétravalents ACWY) sont susceptibles d'interrompre une chaîne de transmission ou la circulation communautaire. La prévention de nouveaux cas d'IIM de sérotype B peut reposer sur la vaccination dans certaines situations inhabituelles.

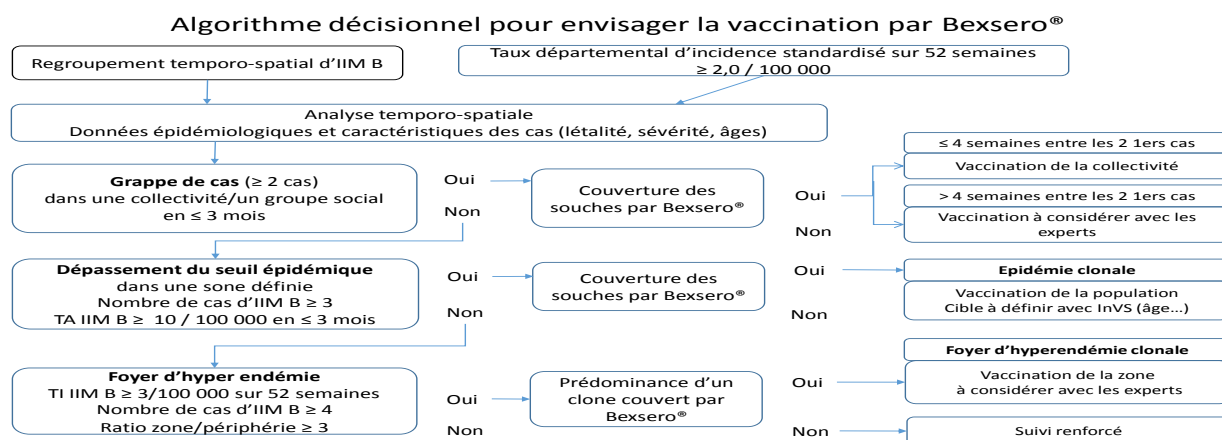
Cas groupés d'IIM de sérotype B : Les cas groupés d'IIM B doivent faire discuter l'opportunité d'une vaccination par Bexsero® selon l'algorithme décisionnel³⁹.

Deux situations répondant à des critères prédéfinis doivent conduire l'ARS à organiser rapidement la vaccination, après avis de Santé publique France et du CNR concernant le périmètre de la communauté concernée :

- **Grappe d'IIM B d'au moins 2 cas** survenus **dans un intervalle inférieur ou égal à 4 semaines**, si la souche est couverte par le vaccin
- **Epidémie clonale**, si la souche est couverte par le vaccin. La population-cible se définit notamment en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex : lieu de résidence). Santé publique France contribue à identifier cette population cible.

Les autres situations nécessitent un avis complémentaire d'experts.

- **Grappe de cas**, si le délai entre les 2 premiers cas est >4 semaines (<=3 mois),
- **Emergence d'un foyer d'hyperendémie d'IIM B**. La vaccination de la population à risque par le vaccin Bexsero® est à envisager en lien avec un groupe d'experts si les trois conditions suivantes sont réunies : **a)** un secteur géographique au sein duquel l'incidence brute des IIM B sur 52 semaines est $\geq 3/100\ 000$ habitants avec au moins 4 cas rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées est identifié ; **b)** un ratio d'incidence zone/périphérie ≥ 3 ; **c)** un clone spécifique est prédominant et couvert par le vaccin. Cette population se définit notamment en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex : lieu de résidence).
- Une **augmentation des IIM B au niveau départemental** conduisant à un taux d'incidence standardisé $\geq 2/100\ 000$ sur 52 semaines doit conduire à une analyse temporo-spatiale afin d'identifier un éventuel foyer épidémique ou hyperendémique localisé.
- Certaines autres situations inhabituelles, bien que ne réunissant pas les conditions ci-dessus, peuvent également être prises en compte. Elles sont à expertiser avec l'appui de Santé publique France et du CNR.



Cas groupés d'IIM de sérotype C : La vaccination contre les IIM C est recommandée depuis 2010 à 12 mois avec un rattrapage pour les sujets âgés de 1 à 24 ans. Depuis 2017, la vaccination est recommandée à l'âge de 5 mois (vaccin Neisvac®) suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois, ainsi qu'en rattrapage chez les sujets âgés de 1 à 24 ans.⁴⁰ Dès qu'une situation inhabituelle d'IIM C est observée, cette situation doit être l'occasion d'une **promotion et mise à jour de la vaccination antiméningococcique C des 1-24 ans** en organisant autant que possible le recours à la vaccination selon le cas :

- **Grappe de cas** : au sein de la collectivité ou du groupe social.
- **Situation épidémique** : population à risque d'où sont issus les cas. Cette population se définit notamment en termes de zone géographique (ex : lieu de résidence).
- **Emergence d'un foyer d'hyperendémie ou augmentation de l'incidence des IIM C dans un département ou une région** : zone géographique concernée.

Exceptionnellement, la vaccination peut être recommandée à d'autres tranches d'âge que celles concernées par la vaccination systématique. Une expertise multi-disciplinaire est alors requise.

Cas groupés d'IIM d'autres sérogroupes : Les situations de cas groupés liés à d'autres sérogroupes que le C et le B sont plus rares. Elles relèvent d'une expertise ad hoc.

³⁹ Avis du HCSP du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

⁴⁰ Référence : calendrier vaccinal 2017

Les mesures de remboursement décrites dans cette fiche ne sont valables que pour les personnes ayant été identifiées par l'ARS comme sujets contacts d'un cas d'IIM devant bénéficier de la prophylaxie.

- L'ARS doit s'assurer que tous les contacts ont un accès effectif à cette prophylaxie. Si le financement des produits constitue un obstacle l'ARS met en place par tout moyen qu'elle juge adapté, une organisation permettant de garantir l'accès pour tous aux antibiotiques ainsi qu'aux vaccins si une vaccination est indiquée.
- Lorsque cette prophylaxie est destinée à des personnes en situation de précarité, la distribution peut être directement organisée et financée par l'ARS (via des centres de vaccination par exemple) afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un meilleur suivi du traitement.

Un décret⁴¹ impose aux grossistes répartiteurs d'approvisionner PUI et officines de métropole sous 8 heures, samedi et dimanche compris, pour certains médicaments dont la rifampicine.

- Les astreintes des ARS doivent disposer du numéro d'astreinte des grossistes.
- La DGS peut être sollicitée en cas de difficulté d'approvisionnement et/ou d'urgence, comme un nombre important de personnes à vacciner rapidement.

1. Antibiotiprophylaxie

La prophylaxie des contacts (chimiotrophylaxie) est essentielle dans la prévention des cas secondaires.

Les prescriptions d'antibiotiprophylaxie (rifampicine, ciprofloxacine) permettent un remboursement par l'Assurance maladie à hauteur de 65%.

2. Vaccins méningococciques

La fiche 8 présente les recommandations concernant la vaccination des sujets contacts autour d'un cas d'IIM et les vaccins méningococciques existants.

Dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'IIM, la vaccination des sujets contacts est prise en charge par les ARS au titre de la lutte contre les épidémies.

Deux vaccins méningococciques actifs contre le sérotype C sont disponibles en ville : MENJUGATE®, NEISVAC®.

Ces vaccins sont remboursés à 65% par l'Assurance maladie en fonction des recommandations, chez les sujets âgés de 5 mois à 24 ans.

Deux vaccins tétravalents conjugués A/C/Y/W sont agréés aux collectivités et disponibles en officine non remboursés à ce jour : MENVEO® (utilisable à partir de l'âge de 24 mois), NIMENRIX® (utilisable à partir de l'âge de 6 semaines).

Un vaccin méningococcique contre les sérotypes B est disponible en France : BEXSERO®. Son usage en prophylaxie est réservé à des indications particulières comme les situations épidémiques ou hyperendémiques.

L'arrêté du 16 décembre 2014, prévoit son remboursement pour les populations ciblées dans le cadre des situations spécifiques figurant dans cette instruction.

⁴¹ Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120930&numTexte=7&pageDebut=15401&pageFin=15403

Annexe 1 : Réalisation d'une biopsie cutanée ou aspiration d'une lésion cutanée purpurique

1. Réalisation d'une biopsie cutanée

Cette technique très simple, réalisée à l'aide d'un punch à biopsie (figure 1), permet de biopsier une lésion nécrotique, de taille supérieure à 1 cm si possible (Cf. annexe 2 pour le conditionnement et le transport de l'échantillon).

Intérêts de la biopsie

- Résultats de l'examen direct disponibles en moins d'une heure
- Possibilité de mettre en évidence le méningocoque plusieurs heures après administration d'une antibiothérapie.
- Possibilité de réaliser une PCR *Neisseria meningitidis* en cas de négativité de la culture.

Figure 1 : Punch à biopsie

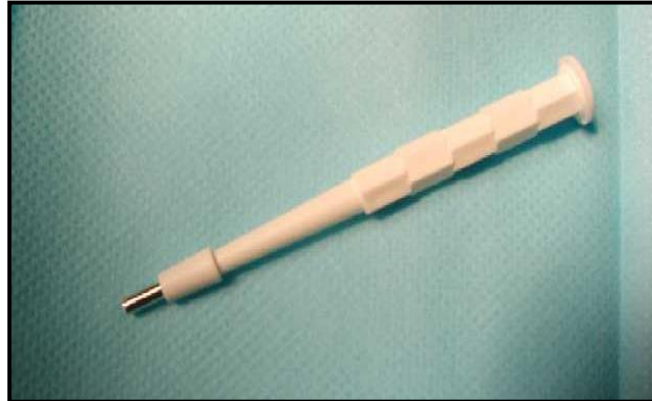


Figure 2 : Réalisation d'une biopsie cutanée à l'aide du punch



2. Aspiration d'une lésion cutanée purpurique

Si la biopsie cutanée n'est pas réalisable, il est possible d'aspirer la lésion cutanée à l'aide d'une aiguille G23, en procédant de la manière suivante :

- Maintenir l'aiguille presque parallèle à la peau (biseau vers le haut).
- Insérer l'aiguille au centre de la lésion purpurique et pratiquer l'aspiration.
- Récupérer l'aspiration dans un tube Eppendorf de 1,5 ml (si le volume aspiré est faible, aspirer d'abord 200 microlitres d'H₂O distillée et stérile et pratiquer plusieurs mouvements de va-et-vient).

Référence à consulter

Staquet P, Lemee L., Verdier E., et al. « *Detection of Neisseria meningitidis DNA from skin lesion biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans* » - Intensive Care Med(2007), 33 : 1168-1172.

Annexe 2 : Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR

1. Indication de la PCR *Neisseria meningitidis*

La PCR est indiquée dans un contexte clinique évocateur d'IIM : méningite, méningococcémie, arthrite septique, péricardite..., accompagné de *purpura* ou non. Les informations cliniques doivent impérativement être précisées sur la fiche d'accompagnement de l'échantillon adressé au laboratoire.

2. Intérêt de la PCR pour la détection et la caractérisation de *Neisseria meningitidis*

Il est possible de mettre en évidence l'ADN de *Neisseria meningitidis* par PCR, y compris lorsque la culture de la souche n'a pu être obtenue et même dans un délai de 18 h suivant l'instauration du traitement antibiotique, délai au-delà duquel l'ADN génomique de *Neisseria meningitidis* risque de n'être pas retrouvé.

La technique de PCR est donc intéressante pour rattraper un diagnostic défaillant du fait de l'échec de la culture. Elle ne s'y substitue en aucun cas car la caractérisation des souches, incluant le phénotype de sensibilité aux antibiotiques, est essentielle à la compréhension physiopathologique et épidémiologique.

Un résultat positif de la PCR ne doit pas dispenser de la mise en culture qui, seule, permet d'obtenir la souche bactérienne responsable en vue d'analyses ultérieures et d'envoi au CNR.

L'isolement d'une souche de *Neisseria meningitidis* d'un site anatomique stérile dispense de la PCR.

NB : En cas d'échec de la culture et d'impossibilité de réaliser une PCR *Neisseria meningitidis*, le biologiste contacte le CNR des méningocoques pour discuter de la conduite à tenir pour établir le diagnostic étiologique d'IIM dans les meilleurs délais.

3. Conditions de réalisation de la PCR

Cette technique, mise au point et validée par le CNR des méningocoques, peut être réalisée par tout laboratoire hospitalier et peut servir à un diagnostic rapide et fiable au plus près du patient.

- L'extrême sensibilité de la technique impose que l'échantillon ait été prélevé, conditionné et soit transporté selon des procédures évitant toute contamination exogène (un tube récupéré après avoir subi des manipulations non stériles est absolument proscrit).
- Le LCS ainsi que d'autres fluides biologiques, tels que liquide de ponction articulaire ou péricardique, ($\geq 200 \mu\text{l}$) doivent être acheminés dans un tube stérile en plastique, à capuchon étanche, de 5 ml et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- Les prélèvements sanguins (2 ml) doivent être recueillis dans un tube EDTA stérile et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- En présence de lésions cutanées purpuriques, la PCR peut être réalisée sur la biopsie cutanée ou le produit d'aspiration des lésions (cf. annexe 1).
- Les échantillons destinés à la réalisation de la PCR peuvent être envoyés à température ambiante
- Si la PCR réalisée par l'hôpital est positive pour le méningocoque, un aliquot d'extrait d'ADN (volume $> 30 \mu\text{l}$) doit être envoyé au CNR pour un génotypage complet.

4. Envoi au CNR des méningocoques de tout matériel positif pour la recherche de méningocoque

Toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN) doit être envoyé dans les meilleurs délais au CNR pour typage complet.

Centre National de Référence des Méningocoques - Institut Pasteur à Paris

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae>

Dr Muhamed-Kheir TAHA (courriel:)

Téléphone secrétariat : 01 40 61 31 08 - Fax : 01 40 61 30 34

- Contacter préalablement le CNR pour l'informer de l'envoi.
- Joindre toutes les informations cliniques et biologiques disponibles sur le ou les cas sans oublier de préciser si une antibiothérapie a été administrée préalablement à la réalisation du prélèvement.
- Envoi des souches de *Neisseriae* : il existe un milieu adapté au transport des souches (milieu de Vandekerkove) permettant le transport à température ambiante.
- Les échantillons pour réalisation d'une PCR (sang, LCS, biopsie cutanée) peuvent être conservés et envoyés à la température de $+4^{\circ}\text{C}$.
- Les conditions d'emballage, d'étiquetage et de transport de ces échantillons doivent être conformes aux instructions concernant les agents biologiques de catégorie B [triple emballage - étiquetage sur l'emballage extérieur et un transport organisé selon les instructions ADR : P60 (par route) ou IATA : 650 (par air)]

Vous pouvez consulter l'ensemble de ces instructions sur le site Internet de l'Institut Pasteur :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/envoyer-un-echantillon>

Annexe 3 : Réalisation d'un test à la vitro pression si suspicion de purpura fulminans

Le *purpura fulminans* est un *purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre **associé à** un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie⁴².

En cas de suspicion de purpura fulminans chez un malade présentant des signes infectieux, un test à la vitro pression doit être réalisé lors de l'examen clinique, pratiqué chez une personne totalement dénudée. Un *purpura* est suspecté en présence d'une tache ne s'effaçant pas à la vitro pression.

➤ **Attention à l'apparition de taches rouges violacées⁴³ :**



➤ **Extension rapide des taches de purpura :**



➤ **Test à la vitro pression**

Appliquer un verre transparent sur la tache : si elle ne disparaît pas, il s'agit d'un *purpura* infectieux.



Site à consulter : www.meningitis.org

⁴² Il est rappelé que le *purpura fulminans* est très fréquemment mais pas exclusivement associé au méningocoque.

⁴³ Photos publiées avec l'autorisation du Pr Daniel Floret

Annexe 4: Fiche de notification obligatoire d'un cas d'IIM à transmettre à l'ARS

(téléchargeable : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12201.do)

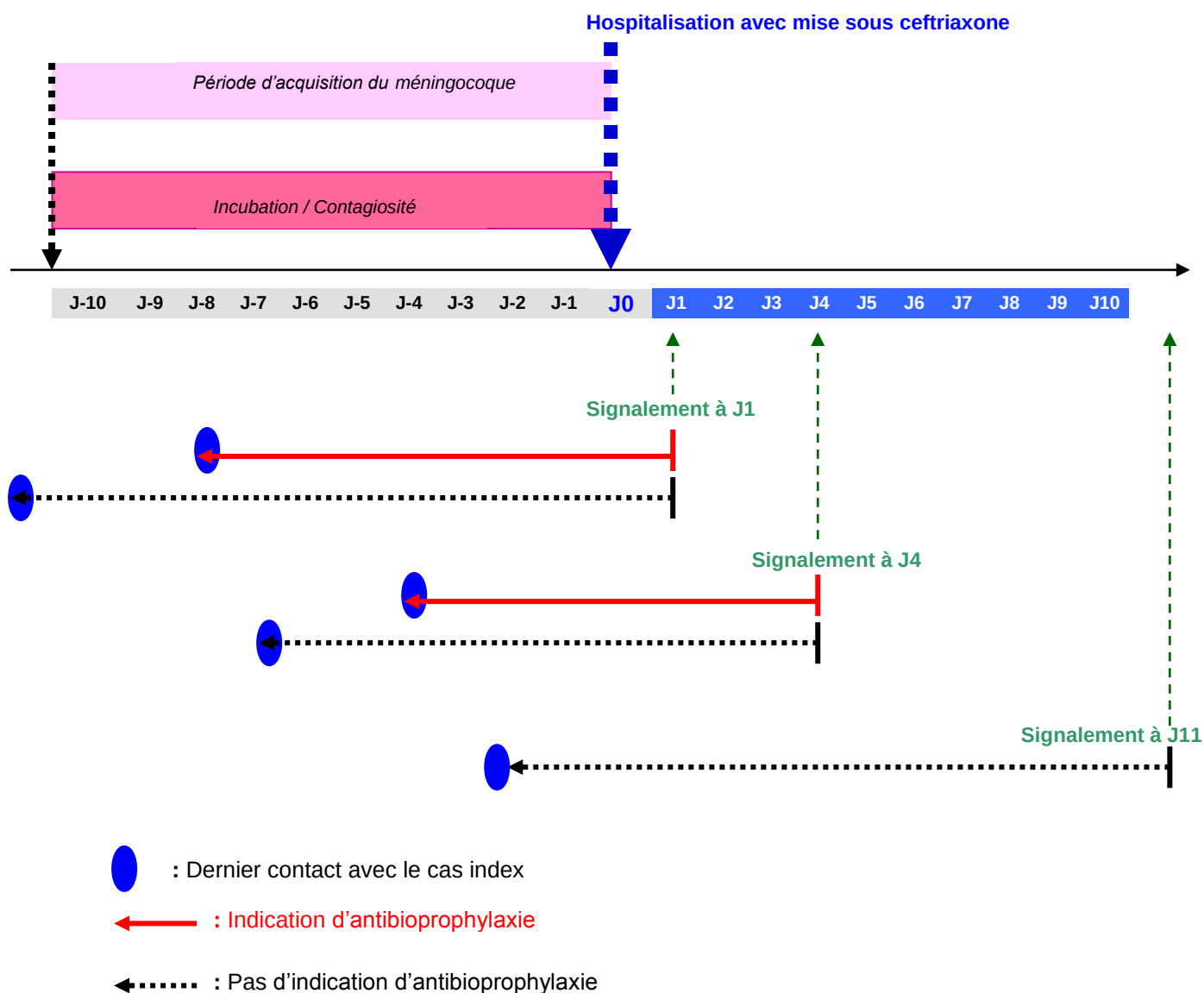
République française										
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Infection invasive à méningocoque N° 12201*04 Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.								
Initiale du nom : ☐ Prénom : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____ Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____										
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____ ou âge : _____ Code postal du domicile du patient : _____										
Confirmation du diagnostic : - Culture positive dans : ☐ sang ☐ LCS ☐ lésion cutanée purpurique Liquide : ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal ☐ chambre antérieure de l'œil - PCR positive dans : ☐ sang ☐ LCS ☐ lésion cutanée purpurique Liquide : ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal ☐ chambre antérieure de l'œil - Présence de diplocoques Gram – au direct : ☐ oui ☐ non ☐ non recherché - LCS évocateur de méningite bactérienne purulente : ☐ oui ☐ non ☐ non recherché - <i>Purpura fulminans</i> : ☐ oui ☐ non Signes de choc : ☐ oui ☐ non Eléments purpuriques cutanés : ☐ oui ☐ non Sérogroupe : ☐ A ☐ B ☐ C ☐ X ☐ Y ☐ W ☐ autre, préciser : _____ ☐ non groupé Hospitalisation (phase aiguë) : Date : _____ Hôpital : _____ Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de <i>purpura fulminans</i> : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Statut vaccinal : le sujet est-il vacciné par un vaccin antiméningococcique : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas Si oui : ☐ conjugué C Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____ ☐ méningocoque B Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____ ☐ conjugué ACYW135 Date dernière injection : _____ ☐ A+C Date dernière injection : _____ ☐ ACYW135 Date dernière injection : _____										
Évolution : ☐ guérison ☐ décès ☐ séquelles, préciser : _____										
Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique/du vaccin : _____	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Collectivité : nombre de personnes</th> <th style="width: 70%;">Entourage proche : nombre de personnes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chimio prophylaxie</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Vaccination</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Type de contacts</td> <td> ☐ crèche ☐ milieu scolaire ☐ autre, préciser : _____ </td> </tr> </tbody> </table>	Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes	Chimio prophylaxie	_____	Vaccination	_____	Type de contacts	☐ crèche ☐ milieu scolaire ☐ autre, préciser : _____
Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes									
Chimio prophylaxie	_____									
Vaccination	_____									
Type de contacts	☐ crèche ☐ milieu scolaire ☐ autre, préciser : _____									
Autres cas dans l'entourage : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, pour chaque autre cas, indiquer l'âge, la date d'hospitalisation et le département de résidence Cas n°1 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____ Cas n°2 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____										
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____								

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 5 : Exemples de mise en œuvre de prophylaxie des sujets contacts

L'antibioprofylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic, et n'a plus d'intérêt au-delà de dix jours après le dernier cas contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité.

Le schéma ci-dessous illustre quelques situations où une antibioprofylaxie sera, ou non, mise en œuvre chez des sujets contacts.



Annexe 6 : Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique

1. Avis relatifs à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué C (24 avril 2009 et 9 décembre 2016) et avis relatif à la simplification du calendrier vaccinal (21 décembre 2012)

Disponible :

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf et
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320>

Dans l'avis du 9 décembre 2016, le HCSP recommande la **vaccination systématique des nourrissons à l'âge de 5 mois** avec un vaccin méningococcique C conjugué (Neisvac[®]) et un rappel à 12 mois. Par ailleurs, le HCSP rappelle l'importance de la vaccination des sujets âgés de 1 à 24 ans afin d'obtenir une immunité de groupe permettant de protéger les sujets non vaccinés. **Dans le cadre de ces recommandations, les deux vaccins disponibles sont remboursés par la sécurité sociale.**

Les vaccins conjugués C, disposant en France d'une AMM et disponibles sur le marché, sont : MENJUGATE[®] et NEISVAC[®].

Le schéma vaccinal, pour ces vaccins, est le suivant :

- Pour le vaccin MENJUGATE[®] : chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrées avec un intervalle d'au moins deux mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel ;
- Pour le vaccin NEISVAC[®] : entre 2 et 3 mois révolus : schéma identique. A partir de 4 mois : 1 seule dose avec un rappel à l'âge de 12 mois.
- chez l'enfant âgés de plus de un an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

En dehors des cas d'hyper sensibilité à un des composants du vaccin, il n'existe pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse.

2. Avis relatif à l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents A/C/Y/W135 MENVEO[®] et NIMENRIX[®] (12 juillet 2012)

Disponible : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

Le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 MENVEO[®] a obtenu en mars 2010 une AMM européenne pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, Y ou W pour prévenir la maladie invasive. Ce vaccin a obtenu le 24 avril 2012 une extension de son AMM aux enfants de 2 à 10 ans. Le vaccin NIMENRIX[®] a obtenu en 2016 une AMM pour une utilisation à partir de l'âge de 6 semaines. En conséquence, le HCSP a émis des recommandations concernant l'utilisation de ces vaccins.

Dans l'avis du 9 décembre 2016, le HCSP :

- rappelle l'importance de la vaccination contre les IIM C chez le nourrisson de 5 mois, avec extension transitoire jusqu'à 24 ans, et la nécessité d'utiliser, dans cette indication, des vaccins méningococciques C conjugué monovalents, y compris dans la prophylaxie autour d'un cas d'IIM ;
- recommande préférentiellement l'utilisation d'un vaccin conjugué tétravalent MENVEO[®] ou NIMENRIX[®] selon les indications d'âge des AMM chez les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W du fait d'un contact avec un cas d'IIM de séro groupe A, Y ou W.
- L'utilisation du vaccin bivalent non conjugué A+C naguère recommandée entre 6 mois et 1 an pour la prévention des infections invasives à méningocoque du groupe A. n'a plus de justification depuis que le vaccin NIMENRIX[®] peut être utilisé dans cette indication dès l'âge de 6 semaines.

3. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero[®] (25 octobre 2013)

Disponible : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

La vaccination par Bexsero[®] est recommandée aux personnes à risque élevé de contracter une IIM ainsi qu'aux populations ciblées dans le cadre de situations épidémiologiques particulières.

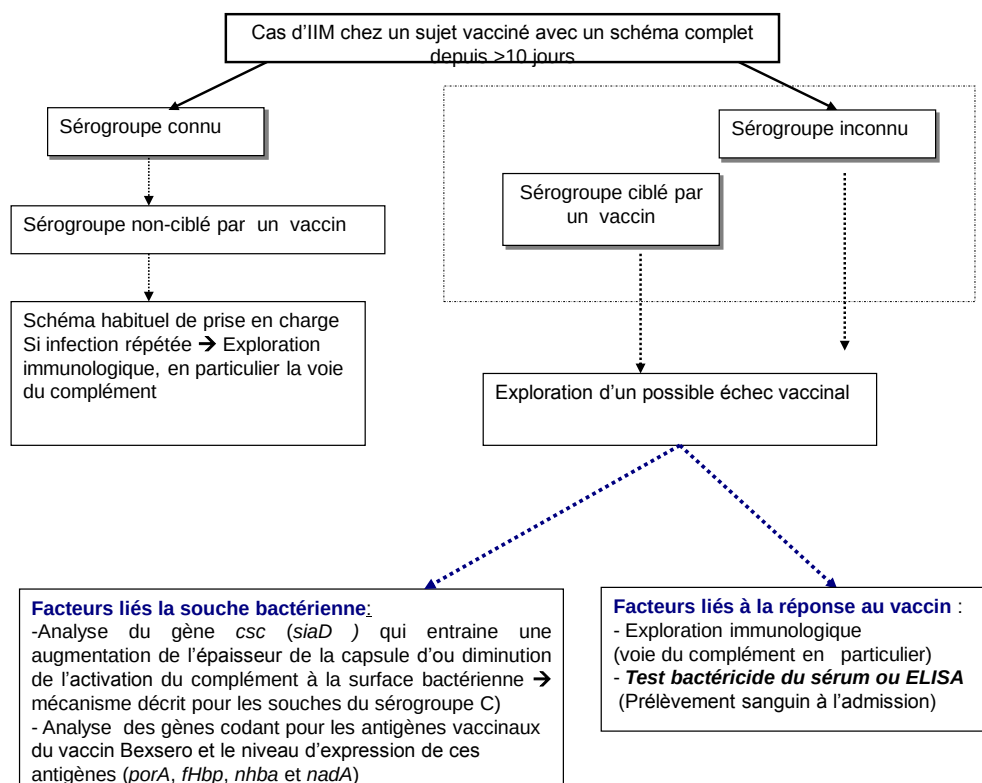
Les résumés des caractéristiques (RCP) de ces vaccins sont disponibles sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/>, répertoires des spécialités pharmaceutiques.

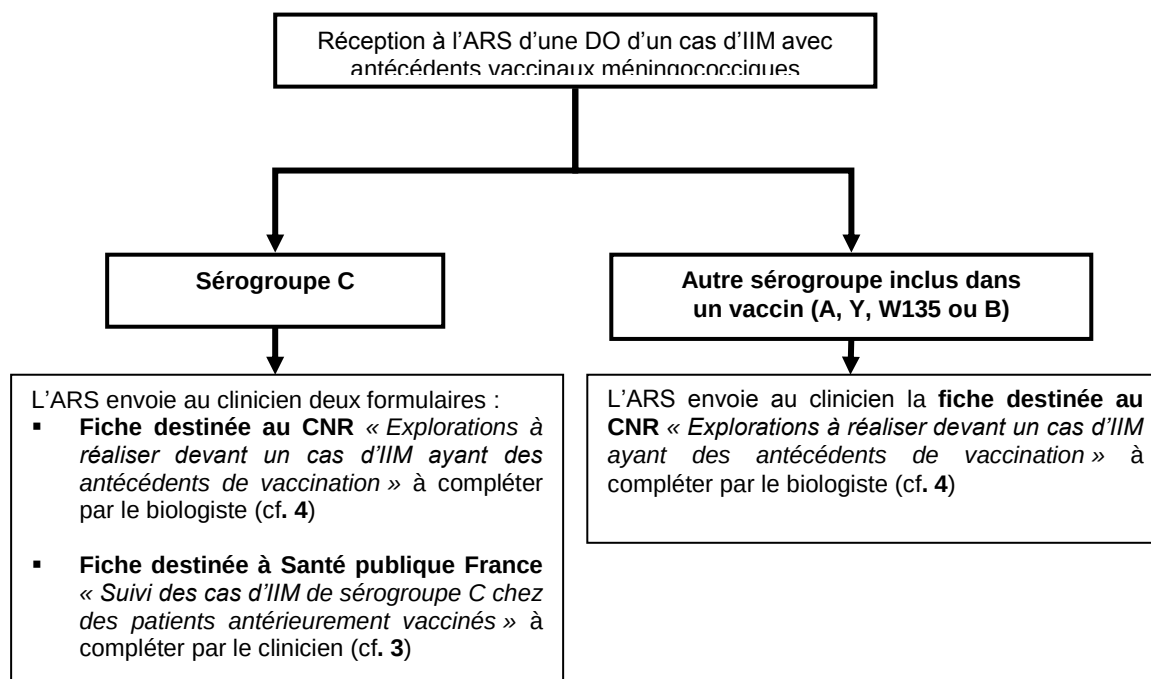
La base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> rassemble l'ensemble des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les deux dernières années en France (ANSM, HAS, UNCAM).

Annexe 7 : Explorations et formulaires à enseigner en cas d'échec vaccinal

1. Algorithme décisionnel des explorations à réaliser en cas d'échec vaccinal



2. Conduite à tenir pour l'ARS lors de la survenue d'une IIM chez un sujet vacciné



(téléchargeable : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Supports-d-enquete-Echecs-vaccinaux-d-IIM-C-Cas-groupes-d-IIM-Questionnaire-ARS-et-Cire>)

Suivi des cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de séro groupe C chez des patients antérieurement vaccinés	A envoyer par FAX ou courriel à SANTE PUBLIQUE FRANCE DIRECTION DES MALADIES INFECTIEUSES Unité des infections respiratoires et vaccination Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 67 69 email : dmi-meningo@santepubliquefrance.fr
--	--

Code anonymat de la déclaration obligatoire (DO) [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
Sexe : ☐ F ☐ M Date de naissance : []/[]/[] Département de résidence du cas : [] [] []
Date d'hospitalisation : []/[]/[] Date d'identification du séro groupe C : []/[]/[]
ARS/DI avant réceptionné la DO :

Ce patient a-t-il reçu un vaccin contenant la valence méningocoque C ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas
 Si oui, cette vaccination a eu lieu
☐ Avant les 10 jours précédant son IIM ☐ Pendant les 10 jours précédant son IIM ☐ Ne sait pas
 Si avant les 10 jours ou NSP
 Le statut vaccinal a-t-il été documenté au vu du carnet de santé ou de vaccination ? ☐ Oui ☐ Non

Quel(s) vaccin(s) a-t-il reçu(s) ?	Nombre de doses reçues	Date 1 ^{re} dose (ou âge en mois ou année)	Date 2 ^{ème} dose (ou âge en mois ou année)	Date 3 ^{ème} dose (ou âge en mois ou année)
☐ Conjugué C Meningitec®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ Conjugué C MenjugateKit®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ Conjugué C Neisvac ®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ A+C ®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ ACYW Ménomune® ou Mencevax®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ Conjugué ACYW MenVeo®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ Conjugué ACYW Nimenrix®	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année
☐ Nom du vaccin Inconnu	☐ Ne sait pas	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année	____/____/____ ou ____ ☐ mois ☐ année

☐ Routine ☐ Contact d'un cas ☐ Cas groupés ☐ Autre, préciser

Une investigation biologique explorant l'échec vaccinal est-elle en cours (envoi de prélèvements au CNR des méningocoques) ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

NOM ET COORDONNEES DU CLINICIEN (OU CACHET)

4. Fiche destinée au CNR des méningocoques

RENSEIGNEMENTS Nom : Prénom : Sexe: M ☐ F ☐ Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ Date de la vaccination : _ _ _ _ _ _ _ _ nom du Vaccin : Date de l'infection : _ _ _ _ _ _ _ _ prélèvement à l'admission _ _ _ _ _ _ _ _ sous antibiotique : ☐ Oui ☐ Non Prélèvement à J+15 _ _ _ _ _ _ _ _ sous antibiotique : ☐ Oui ☐ Non SIGNES CLINIQUES : ☐ Fièvre ☐ Syndrome méningé ☐ Purpura ☐ Purpura fulminans Autres (préciser) : Antibiothérapie précoce ☐ Non ☐ Oui depuis Déficits immunitaires connus : DONNÉES BACTÉRIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES ☐ Culture ☐ PCR ☐ Antigènes solubles Sérogroupe ☐ A ☐ B ☐ C ☐ Y ☐ W135 ☐ Autres Exploration du complément lytique (CH50) :	N° Enregistrement : _ _ _ _ _ _ _ _ <i>Réservé au CNRM</i> Unité des Infections Bactériennes Invasives Centre national de référence des Méningocoques Tél. : 01 45 68 84 38 – Fax: 01 40 61 30 34 INSTITUT PASTEUR 28 rue du Docteur Roux – 75724 PARIS cedex 15 <i>Indiquez dans le cadre ci-dessous votre adresse complète</i> Nom du Correspondant à contacter: Téléphone : Fax: Cadre réservé Titre bactéricide Titre ELISA Commentaires
--	---

Annexe 8 : Questionnaires Santé publique France à renseigner dans les situations de cas groupés

Partie 1 : Signalement (téléchargeable : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Supports-d-enquete-Echecs-vaccinaux-d-IIM-C-Cas-groupes-d-IIM-Questionnaire-ARS-et-Cire>)

Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) Partie I - Signalement	A envoyer par FAX ou courriel à SANTÉ PUBLIQUE FRANCE DIRECTION DES MALADIES INFECTIEUSES Unité des infections respiratoires et vaccination Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 67 69 email : dmi-meningo@santepubliquefrance.fr
--	---

Date (jj/mm/aaaa) : ____/____/____

Type d'épisodes concernés par ce questionnaire (toute autre situation inhabituelle devant cependant être évaluée selon les recommandations de l'instruction de la Direction Générale de la Santé (DGS))

- ☐ 2 cas ou plus de sérotype identique ou non différencié dans un délai ≤ 6 mois au sein d'une même collectivité ou groupe social
- ☐ 3 cas ou plus de sérotype identique ou non différencié, sans notion de contact direct entre eux, dans une même zone géographique (communauté spatiale) et dans un délai ≤ 3 mois
- ☐ Autre situation jugée inhabituelle notamment du fait de la gravité des cas, des liens épidémiologiques ou d'un regroupement temporo-spatial

Situation rapportée par : ☐ ARS ☐ Cire ☐ Autre Préciser :	
Région concernée :	Département(s) : ____ ____ ____
Coordonnées de la personne contact	
Nom :	Tél :
Email :	@
Identification épisode signalé (ID) : ____ ____ ____ (cet ID permettra de faire le lien avec la partie II du questionnaire « Bilan final »)	
Année	Départ. Rang

Caractéristiques des cas (données disponibles au moment du signalement)

N° cas	DO reçue (oui/non)	Date d'hospitalisation	Lieu hospitalisation	Age (années)	Purpura fulminans (oui/non)	Décès (oui/non)	Sérotype si connu	Culture ou PCR positive (oui/non)	Matériel envoyé au CNR (oui/non)
1		____/____/____							
2		____/____/____							
3		____/____/____							
4		____/____/____							
5		____/____/____							

Y a-t-il d'autres cas identifiés ou suspects ? ☐ Oui ☐ Non Si oui, combien ? ____|____|

Lieu de survenue

- ☐ Collectivités Préciser : Commune : Code postal ____|____|____|
- Types de collectivités (plusieurs réponses possibles)
- | | | |
|---|---|---|
| ☐ Famille | ☐ Crèche | ☐ Collège, Lycée |
| ☐ Groupe d'amis | ☐ Ecole maternelle | ☐ Université |
| ☐ Garde à domicile | ☐ Ecole primaire | ☐ Centre de loisirs, classe verte... |
| ☐ Autre | Si autre, préciser : | |

☐ Communauté spatiale (quartier, arrondissement, commune, regroupement de communes.....)

Préciser : Taille population (nombre d'habitants) :

Commentaires :

Une fiche d'alerte ou d'information est-elle : déjà faite ☐ en préparation ☐ non envisagée à ce stade ☐

➤ **Partie 2 : Bilan final** (téléchargeable : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Supports-d-enquete-Echecs-vaccinaux-d-IIM-C-Cas-groupes-d-IIM-Questionnaire-ARS-et-Cire>)

Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) Partie II – Bilan final	A envoyer par FAX ou courriel à SANTÉ PUBLIQUE FRANCE DIRECTION DES MALADIES INFECTIEUSES Unité des infections respiratoires et vaccination Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 67 69 email : dmi-meningo@santepubliquefrance.fr
---	--

Date (jj/mm/aaaa) : ____/____/____

Identification épisode signalé (ID) : ____ | ____ | ____ (reporter le numéro ID utilisé pour la partie I « Signalement » du questionnaire)

Coordonnées de la personne contact

Nom : Tél :
 Email :@.....

Récapitulatif des cas

N°cas	Date hospitalisation	Si fréquentation établissement, dernière date de présence	Age (années)	Sexe (M/F)	PF (Oui/Non)	Evolution (D/G/S)	Code Postal	Sérogroupe	PorA (VR1-VR2)	FetA	Complexe clonal

PF=Purpura fulminans ; D=décès; S=séquelles; G=guérison

Liens épidémiologiques entre les cas

Des liens ont-ils été retrouvés entre les cas¹ ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser: Nombre de cas coprimaires : ____ Nombre de cas secondaires précoces : ____
 Nombre de cas secondaires tardifs : ____ Nombre de cas liés sans contact direct : ____

Y a-t-il notion de traitement chimioprophylactique (autour du cas index) antérieur à la date d'hospitalisation pour certains des cas? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, préciser (N° du cas, date de début du traitement, antibiotique, nombre de doses reçues....)

.....

Catégorie de cas groupés

☐ Grappe de cas coprimaires

☐ Grappe impliquant un cas index et un ou plusieurs cas secondaires

☐ Dépassement du seuil épidémique²

Préciser : Communauté spatiale retenue :
 Nombre d'habitants : Taux d'attaque : / 100 000 habitants

☐ Dépassement du seuil d'hyperendémie d'IIM B³

Préciser : Secteur géographique concerné :
 Nombre d'habitants : Taux d'incidence : / 100 000 habitants

☐ Autre situation inhabituelle

Préciser :

Si grappe dans un établissement éducatif (crèche, école, collège, lycée, université...)

	Nombre de cas		Nombre de cas
Même crèche, même section		Même établissement, classes différentes	
Même établissement, même classe		Même groupe social	

Mesures de contrôles mises en œuvre auprès des contacts de l'ensemble des cas

Nombre de personnes ciblées pour la chimioprophylaxie :

Nombre de personnes ciblées pour la vaccination (si sérotype vaccinal) :

Une fiche d'alerte ou d'information a-t-elle été émise ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, date d'émission :

L'épisode a-t-il donné lieu à un ou plusieurs points téléphoniques de situation avec des experts régionaux et/ou nationaux ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, date(s) : ____/____/____

Si oui, mesures de contrôles recommandées :

Prophylaxies mises en œuvre au-delà des contacts

Nombre de personnes ciblées pour la chimioprophylaxie :

Nombre de personnes ciblées pour la vaccination (si sérotype vaccinal) :

Un rapport ou bilan d'investigation de cet épisode est-il : ☐ prévu ☐ disponible

Description complémentaire de l'épisode / remarques

.....

.....

.....

.....

.....

.....

¹ Cas coprimaire : IIM chez un sujet contact d'un cas dans un délai inférieur ou égal à 24 heures suivant l'installation de la maladie chez le cas index.
Cas secondaire précoce : IIM survenant chez un sujet contact d'un cas dans un délai supérieur à 24 heures et inférieur ou égal à 10 jours après le dernier contact avec le cas index durant sa période de contagiosité.
Cas secondaire tardif : survient chez un sujet contact d'un cas dans un délai supérieur à 10 jours après le dernier contact avec le cas index durant sa période de contagiosité.
Cas lié sans contact direct : IIM survenant dans une même communauté ou collectivité dans un délai supérieur à 24 heures après le début de la maladie du cas index, sans qu'un contact avec ce cas index n'ait pu être identifié.

² Pour une situation épidémique, les deux conditions suivantes doivent être réunies :
- Survenue dans une même communauté dans un délai inférieur ou égal à 3 mois d'au moins 3 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées
- Taux d'attaque sur trois mois dans la communauté égal ou supérieur à 10 cas pour 100 000 personnes

³ Pour un foyer d'hyperendémie d'IIM B, les trois conditions suivantes doivent être réunies :
- Survenue dans un même secteur géographique en 52 semaines ou moins d'au moins 4 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées
- Taux d'incidence égal ou supérieur à 3 cas pour 100 000 personnes
- Ratio zone/périphérie ≥ 3

Histoire naturelle de l'infection à méningocoque

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*)

- Bactérie strictement humaine, présente le plus souvent en tant que commensale du rhinopharynx
- Sérogroupes les plus répandus dans les IIM : A, B, C, Y et W [B et C les plus fréquents en France]
- Bactérie fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur

Transmission du méningocoque, maladie et diagnostic bactériologique

- Transmission par les sécrétions rhinopharyngées (rarement transmission sexuelle)
- Risque de transmission fonction de la nature de l'exposition : une exposition à courte distance, moins d'un mètre, en face à face et de la durée de l'exposition
- L'acquisition conduit le plus souvent au portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx
- L'acquisition d'un méningocoque et la colonisation du rhinopharynx sont rarement suivies d'IIM [*facteurs de survenue liés à la virulence de la souche et/ou à la susceptibilité de l'hôte*]
- IIM → principalement méningites et méningococcémies (septicémies) pouvant se compliquer de *purpura fulminans* et de choc septique mortel
- La période de contagiosité débute 10 jours avant l'hospitalisation et se termine à la première administration parentérale de *ceftriaxone* ou d'un autre antibiotique efficace sur le portage
- IIM → présence du méningocoque dans un site anatomique normalement stérile. La confirmation est établie par l'isolement en culture ou une PCR positive. La détermination du sérogroupe et le typage de la souche permettent d'adapter les mesures préventives.

Conduite à tenir devant un cas d'IIM

En cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* en préhospitalier

- Prise en charge immédiate avec appel systématique au SAMU-Centre 15
- Reconnaissance et traitement de l'état de choc avec mise en place d'une voie veineuse et remplissage vasculaire
- Mise en route en urgence d'une antibiothérapie appropriée aux IIM : de préférence *ceftriaxone* ou, en cas d'indisponibilité, *céfotaxime*
- Réalisation d'une hémoculture ou d'un prélèvement sanguin, si possible et sans retarder la mise en route de l'antibiothérapie

Vis à vis du malade suspect d'IIM à l'hôpital

- Réalisation des prélèvements indispensables au diagnostic : PL *en l'absence de contre-indication*, prélèvement sanguin ou de lésion purpurique cutanée, etc. (*en fonction de la clinique*).
- Antibiothérapie à but curatif par C3G injectable, *ceftriaxone* ou *céfotaxime*.

Signalement, sans délai et par téléphone, à l'Agence régionale de santé (ARS) puis notification (fiche de déclaration obligatoire) de tout cas remplissant l'un au moins des critères suivants :

1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile [sang, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique] **OU** d'une lésion cutanée purpurique
2. Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCS
3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) **ET** présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type
4. Présence d'un *purpura fulminans* (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Définition des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie

- Un sujet contact est une personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas dans les 10 jours précédant son hospitalisation. Il s'agit principalement des personnes qui vivent ou sont gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité
- Dans les autres circonstances, l'évaluation du risque doit tenir compte de l'ensemble des critères suivants :
 - **La proximité** : transmission des sécrétions facilitée par une distance de moins d'un mètre
 - **Le type de contact** : uniquement contact en « face à face »
 - **La durée** : à moins d'un mètre, la probabilité de transmission des sécrétions augmente avec la durée du contact
 - **Lors d'un contact « bouche à bouche », la durée importe peu**

Mise en route de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

- Dans les plus brefs délais, si possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic – l'antibioprophylaxie n'a plus d'intérêt au-delà de 10 jours après le dernier cas contact avec le cas index
- **Rifampicine** (per os - 48h) Ou, en cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine ou en cas d'infections répétées dans une même communauté, **ceftriaxone** (voie injectable - dose unique) ou **ciprofloxacine** (per os - dose unique)
Posologie de la rifampicine (dose à prendre 2 fois par jour pendant 2 jours) :
2 gélules de 300 mg pour un adulte ; 10 mg/kg (600 mg max) pour un enfant ; 5 mg/kg pour un nouveau-né

Vaccination des sujets contacts autour d'un cas d'IIM

- Complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérotype A, C, W ou Y [vaccin conjugué C si IIMC ; vaccin tétravalents A, C, Y, W si IIM A, IIM Y ou IIM W, ou IIM C (r nourrissons de 6 semaines à 2 mois) dans le cadre de l'AMM des vaccins et des recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)]
- Vaccination des sujets contacts se retrouvant de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du cas, même si le malade est décédé (communauté de vie du cas : famille et personnes vivant sous le même toit, amis, etc.)
- Réalisation le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai de 10 jours après le dernier cas contact avec le cas index (acquisition d'une immunité ~ 10 jours)
- **La survenue d'une IIM C doit être l'occasion de la mise à jour des vaccinations de l'entourage selon les recommandations du HCSP. Cette vaccination de rattrapage peut être effectuée sans considération de délai.**

Situation inhabituelles impliquant plusieurs cas d'IIM

Les situations inhabituelles impliquant plusieurs cas d'IIM, en particulier la survenue de cas anormalement regroupés dans le temps ou l'espace, nécessitent des investigations mises en œuvre par l'ARS et la Cire.

Avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique

Avis relatifs à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué C

Disponible : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf et <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>

- **Une dose de vaccin à 5 mois (Neisvac[®]) avec un rappel à 12 mois et rattrapage de 12 mois à 24 ans révolus (une seule dose)**

Deux vaccins disponibles et remboursés par la sécurité sociale : NEISVAC[®] (Pfizer), MENJUGATE[®] (GSK Vaccines)

Avis relatif à l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents A/C/Y/W135 (12 juillet 2012)

Disponible : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero[®] (25 octobre 2013)

Disponible : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

Rappels pratiques pour la gestion d'un cas d'IIM

Mesures, inefficaces et inutiles, à proscrire :

L'éviction de la collectivité, en particulier scolaire, des sujets contacts et/ou de la fratrie
La désinfection ou la fermeture d'un établissement (structure scolaire par exemple)

Envoi au CNR des méningocoques de toute souche ou de tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN)

Instructions à consulter site du CNR : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/envoyer-un-echantillon>

Documents et sites à consulter

- Instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27/07/2018 relative à la prophylaxie des IIM, sur le site ministériel <http://solidarites-sante.gouv.fr>
- Dossier thématique « Infection invasive à méningocoque » de Santé publique France : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques>
- Dossier sur le site du ministère <http://www.info-meningocoque.fr/>