

Gestion des infections invasives à méningocoque *hors purpura fulminans*

François Caron
Infectiologie
Rouen



« Peu d'infections peuvent causer dans la communauté médicale et dans la société civile un stress aussi important que celui induit par un cas d'infection sévère à méningocoque. »

« La rapidité de l'invasion, l'évolution parfois fulminante, la morbidité et la mortalité notables sont autant de raisons raisonnables d'induire une profonde terreur de l'infection à méningocoque. »

« De surcroît, des rumeurs et des informations inexactes aggravent fréquemment et substantiellement le malheur des soignants. »

In MANDELL *et al* - Principles and practice of infections diseases, 1995

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Traitement d'un cas
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Traitement d'un cas
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

**« scoop »
only !!!**

**En l'absence de traitement antibiotique,
100 % des IIM sont mortelles.**

- A. Vrai
- B. Faux

En France, quel le pourcentage d'IIM comportant en France une atteinte méningée?

- A. 100 %
- B. 90 %
- C. 70 %
- D. 50 %
- E. 30 %

Devant toute suspicion d'IIM, il est désormais recommandé de réaliser chez le cas un prélèvement de gorge à la recherche de la souche en portage.

A. Vrai

B. Faux

Devant une suspicion d'IIM, il est préférable d'administrer la C3G en IV continue.

A. Vrai

B. Faux

Aux USA comme en France, la dexaméthasone est recommandée en association avec l'antibiothérapie devant toute méningite à méningocoque de l'adulte.

A. Vrai

B. Faux

La ré-injection d'un vaccin polysidique A+C dans un délai de moins de 3 ans induit une réponse immunitaire intense et prolongée.

A. Vrai

B. Faux

La vaccination C conjuguée n'est pas recommandée en France en population générale.

A. Vrai

B. Faux

Les parents -pas les médecins- sont les meilleurs juges de l'état de santé de leurs enfants.

A. Vrai

B. Faux

Infections invasives à méningocoques : épidémiologie

Données OMS mondiales :

1,2 millions de cas /an

135 000 décès

Pays en développement :

épidémies

surtout A

jusqu'à 1000 cas /100 000

Pays développés :

endémie

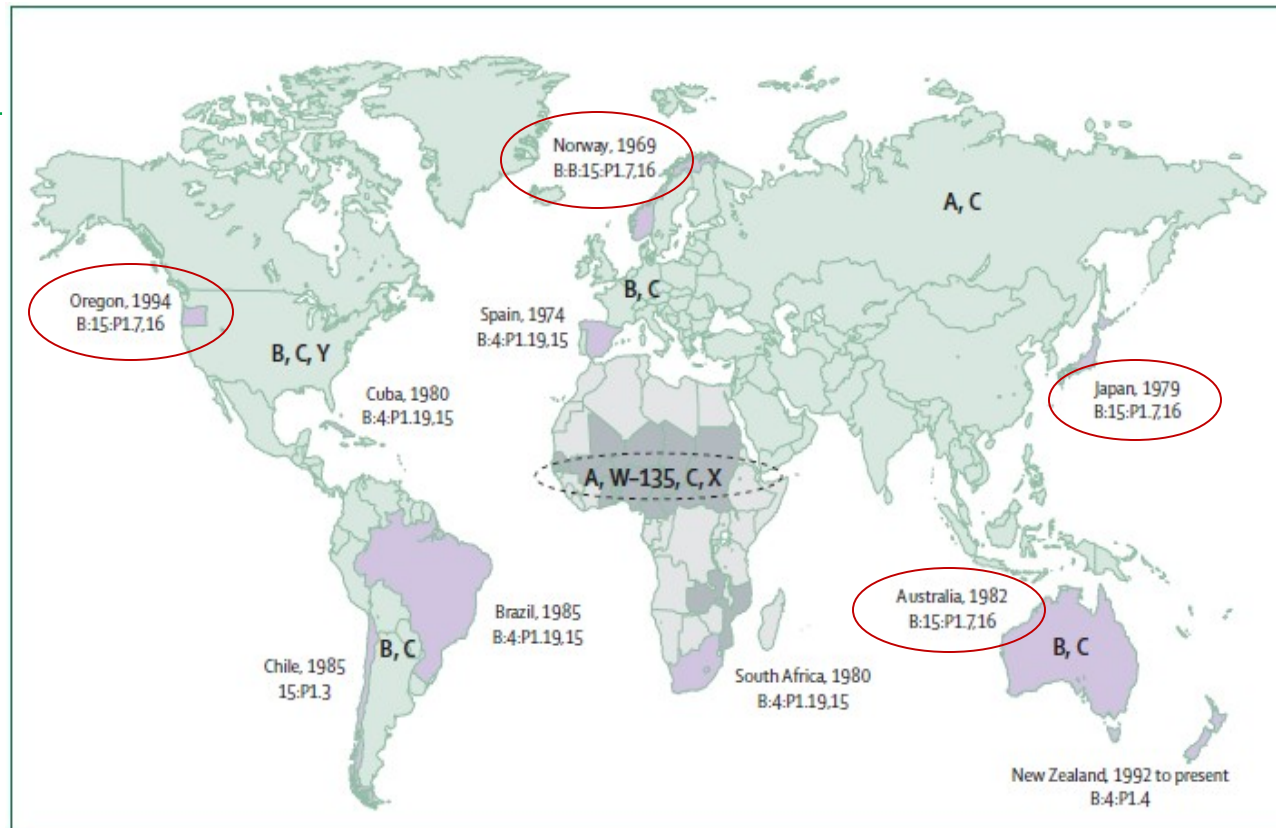
diversité de souches (sauf épidémies / hyperendémies clonales)

USA : 0,35 cas / 100 000

Europe : 1,01 cas / 100 000 (Italie : 0,25 – Malte : 4,4)

Tan *et al* – NEJM 2010;362:1511-20

IIM DESC MIT Paris 18 mai 2011



D'après Stephens *et al* – Lancet 2007;369:2196-210

IIM = le facteur de risque de développer une infection n'est pas le statut de porteur mais **l'acquisition récente du portage**

Présence d'anticorps bactéricides chez de jeunes recrues

- . chez 3/54 (6%) des malades
- . chez 444/550 (81%) des porteurs sains

➡ risque d'infection systémique évalué à 38% des sujets non immuns venant d'acquérir la souche épidémique

J. Exp. Med. 1969;129:1307-26

IMM = l'immunité (présence dans le sérum d'Ac bactéricides) est hautement dépendant de l'âge

0-6 mois protection par les Ac maternels d'environ 50 % des enfants

6-24 mois période particulièrement critique

2-12 ans acquisition progressive d'une immunité
diminution progressive du risque d'infection invasive
rôle de *N. lactamica*
rôle de *N. meningitis* peu pathogènes (non capsulés+++)
colonisation souche
=> Ac anti-souche : 92% des sujets
Ac anti d'autres souches : 80% des sujets

Adolescence deuxième pic lié à la socialisation accrue

Adulte majorité des sujets protégés vis-à-vis des souches les plus fréquentes

BEH n°7/1990 - Mandell 1995

IIM :

**avant tout la rencontre d'une souche
(hyper)virulente et d'un non immun
rarement un facteur de risque liés à l'hôte**

- déficit en complément :
 - . déficits en properdine
 - . déficit en facteurs précoces (C1, C4, C2)
 - . déficit en facteurs tardifs (C6, C7, C8)
- déficit en immunoglobulines (de type IgM)

Mandell 1995

IIM : motifs de décès

- **Rarement : de la méningite**
 - > œdème cérébral

- **Le plus souvent : du choc septique**
 - > hypovolémie
 - > dysfonction myocardique
 - > défaillance multiviscérale

Stephens *et al* – Lancet 2007;369:2196-210

Méningocoque = pas que des méningites !

France 2009
628 cas notifiés

Méningite seule	282 (45%)	$\Sigma=70\%$
Méningite + méningococcémie	188 (30%)	$\Sigma=55\%$
Méningococcémie seule	155 (25%)	
<i>Purpura fulminans</i>	179 (28,5%)	

BEH 31-32 – 27 juillet 2010

	Taux sérique		Début clinique	Mortalité
	Méningocoque	Endotoxines		
Méningite isolée	< 10 ³ ufc/ml	< 3 EU/ml	18-24h	1-2%
<i>Purpura fulminans</i>	10 ⁵ -10 ⁸ ufc/ml	10 ¹ -10 ³ EU/ml	8-12h	30%

van Deuren *et al*
Stephens *et al*

Lancet 2000;356:954-5
Lancet 2007;369:2196-210

Définition « large » du *purpura fulminans*

« Tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, lorsqu'il a été totalement dénudé, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3mm.»

Avis CSHPF du 10.3.2000 - Instruction DGS du 27.01.2011



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

18 MARCH 2011, 86th YEAR / 18 MARS 2011, 86^e ANNÉE

No. 12, 2011, 86, 101–11

<http://www.who.int/wer>



LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Large prédominance des
méningites et rareté du
purpura dans les pays en
développement

Méningococcie, Tchad

Du 1^{er} janvier 2011 au 6 mars 2011, le Ministère de la Santé du Tchad a notifié 923 cas présumés, dont 57 mortels (Taux de létalité de 6,2%).

Au 8 mars 2011, 5 districts (Bénoye, Kello, Laokassy, Melfi et Moundou) étaient touchés par la flambée; 2 autres sont en état d'alerte (Boussou et Sarh).

La prédominance du séro-groupe A de *Neisseria meningitidis* a été confirmée en laboratoire par le test au latex et aucun autre séro-groupe n'a été identifié dans ces zones.

IIM : $\leq 5\%$ de formes atypiques

- Arthrites :
 - infectieuses (culture +)
 - péri-infectieuses (immuns complexes)
- Péricardites :
 - rares tamponnades
- Pneumopathies :
 - essentiellement à groupe Y
- Endophtalmies
- Pharyngites ?
- Infections uro-génitales ?

Stephens *et al* Lancet 2007;369:2196 - 210

IIM :
un début progressif
ou « en deux-temps »
est la règle

Etude prospective d'enfants admis pour IIM au Royaume-Uni

126 enfants (3 mois-14 ans ; médiane : 20 mois)



Signes constatés par les parents (n = 126)

			motif de recours
fièvre	122 (97%)	41	
léthargie	112 (89%)	32	
vomissements		96 (76%)	
rash	96 (76%)	66	
céphalées	41 (33%)	5	
raideur nucale	57 (45%)	3	

Riordan *et al* BMJ 1996;313:1255-6

Etude prospective d'enfants admis pour IIM au Royaume-Uni

60 enfants vus par un médecin dans les 48 heures précédant l'admission :

- 50 généralistes/10 urgentistes
- signes non spécifiques : 32
 - pétéchies : 6
 - rash maculo-papuleux : 22
- décès secondaires : 4/60 (7 %)



126 enfants (3 mois-14 ans ; médiane : 20 mois)

Riordan *et al* BMJ 1996;313:1255-6

Etude prospective d'enfants admis pour IIM au Royaume-Uni

150 rash/126 = 83 % :

- noté d'abord par les parents : 92
- noté d'abord par le médecin : 13

«L'information aux parents et aux médecins doit insister sur le **rash septicémique**, pas la méningite»

Riordan *et al* BMJ 1996;313:1255-6

IMM : un début progressif est la règle

Questionnaire des parents de 448 cas (103 dc) d'IMM (B:50% C:47%) en GB

- Signes précoces, non spécifiques

- Fièvre
- Anorexie
- Nausées / vomissements
- Irritabilité

H0 à H4-6

- Nouveaux signes identifiés

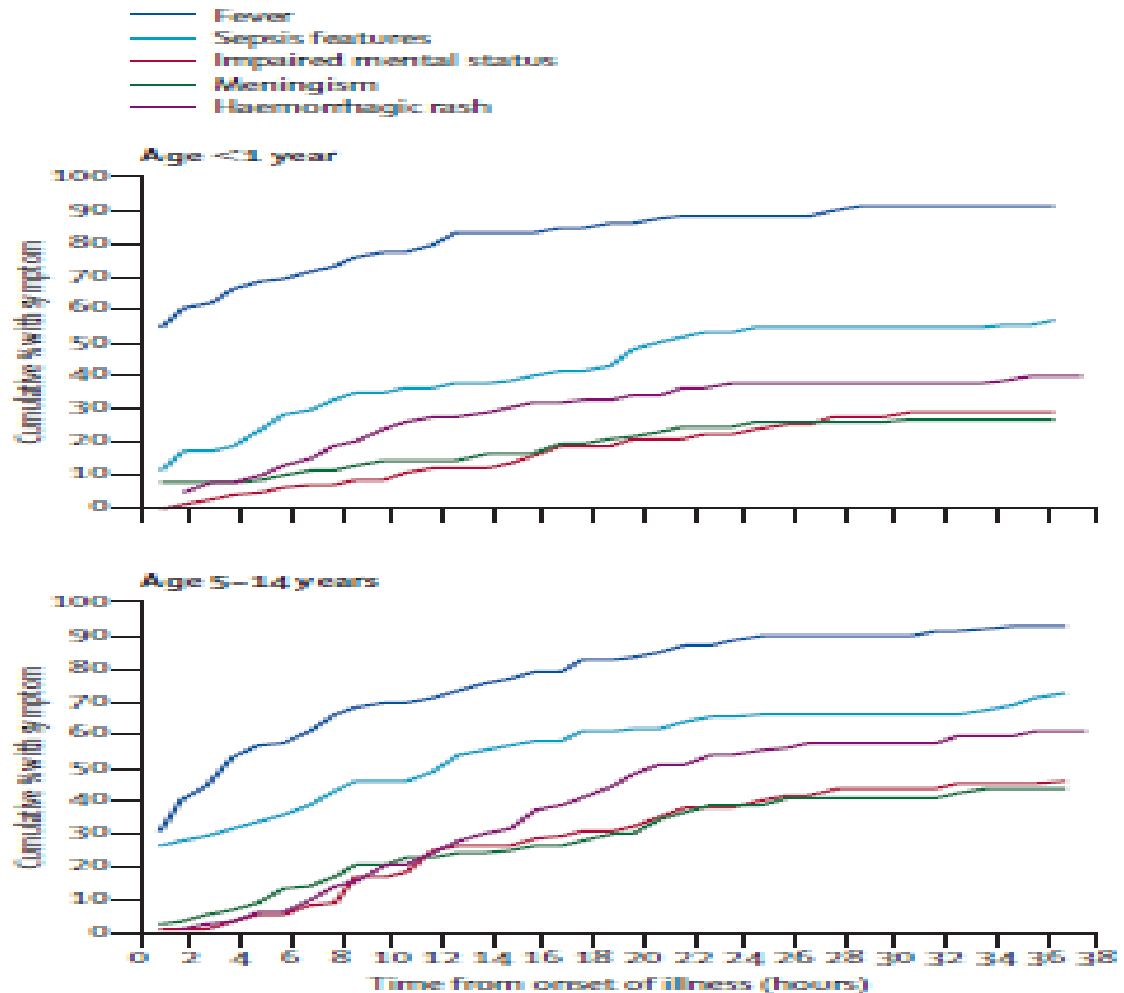
- Douleurs MI
- Extrémités froides
- Tr. coloration cutanée

Début : H7-12

- Signes classiques tardifs

- Purpura
- Méningite
- Tr. conscience

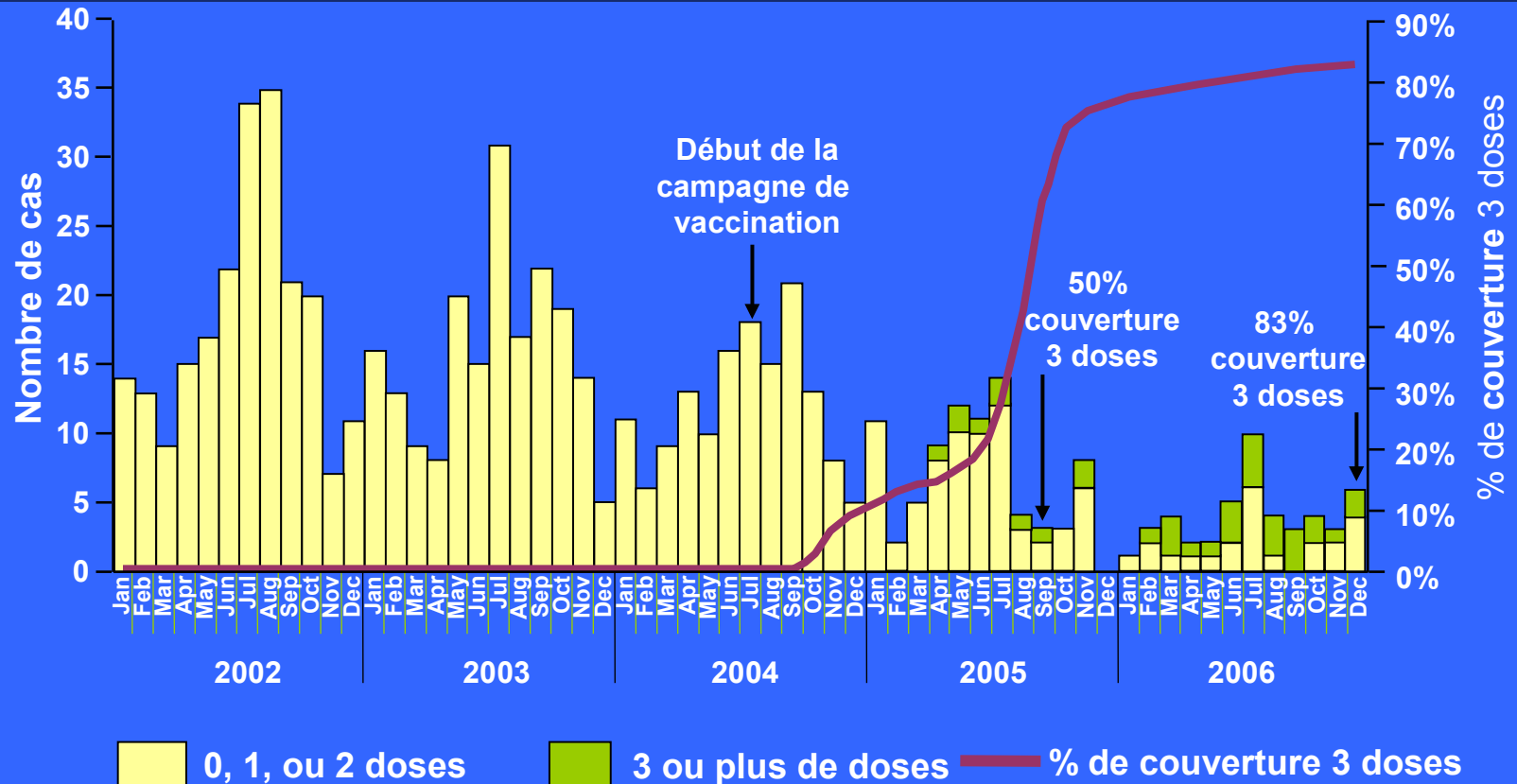
Début : H13-22



Thompson *et al* - Lancet 2006;367:397-403

IIM chez le vacciné : ne pas exclure l'hypothèse

exemple de l'épidémie B:4:P1-7b,4 traitée par MenZB® en Nlle-Zélande



 souvent des formes cliniques atténuées

Martin D, *et al.* - The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2006

Explorer les échecs vaccinaux

- **IIM survenant chez un sujet vacciné depuis plus de 10 jours et due :**
 - soit à un méningocoque de séro groupe inclus dans le vaccin (échec avéré)
 - soit à un méningocoque de séro groupe inconnu (échec potentiel)

- **Trois types d'explorations à réaliser :**
 - analyse chaque fois que possible de la souche au CNR :
 - . exploration du gène *siaD* gouvernant l'épaisseur de la capsule
 - prélèvements sanguins pour dosage au CNR des anticorps :
 - . sérum le plus précoce possible
 - . à répéter environ 15 j après le début clinique
 - bilan immunologique:
 - . dosage complément, properdine

- **Procédure spécifique ARS/CNR/InVS**

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011

Bilan immunologique & IIM : indications

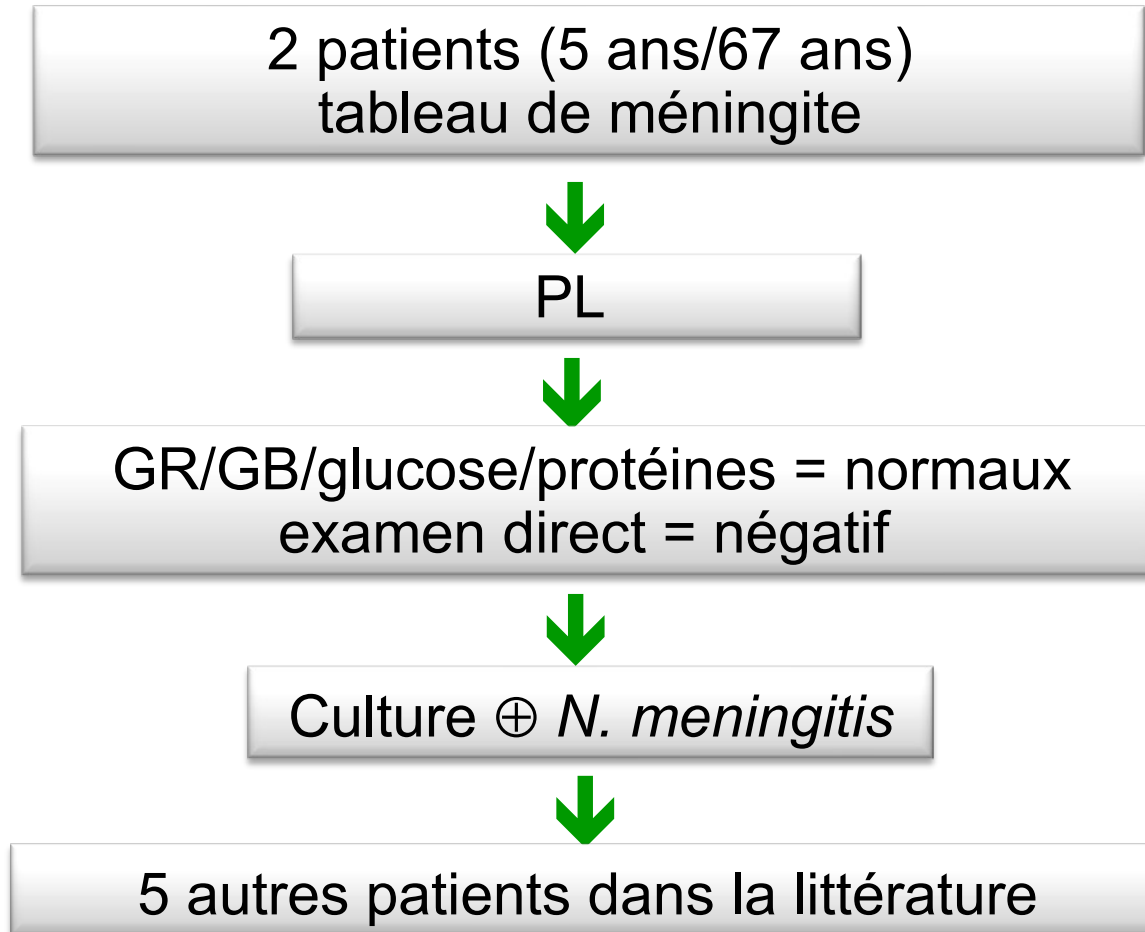
- Antécédent personnel ou dans la fratrie d'infections bactériennes sévères
- Méningite récidivante
- Infection à séro groupe rare : Y, W135, X et Z
 - hormis un contexte épidémiologique explicatif (séjour en zone d'endémie pour ces souches, cas secondaire).

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- **Diagnostic biologique**
- Traitement d'un cas
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

Diagnostic : se méfier des PL faussement rassurantes



Onorato *et al* Jama 1980;244:1469-71

Diagnostic : tout faire pour documenter l'infection !

L'antibiothérapie pré-hospitalière pour *purpura fulminans* apporte un bénéfice majeur... mais elle négative le plus souvent les cultures du sang et du LCR

- La **culture** reste **indispensable** pour :
 - l'**antibiogramme** (C3G amox ; émergence rifam-R ?)
 - le **séro-sous-typage** (approche par PCR)
- Développement :
 - biopsies cutanées
 - la culture peut être encore positive
 - PCR (sang, LCR, peau)
 - espèce / géno-groupe
 - hémoculture en pré-hospitalier

PCR en temps réel

		Nombre (%) d'échantillons positifs	Nombre (%) d'échantillons avec génogroupage
Sang	culture	0/17 (0 %)	0/17 (0 %)
		$p < 0,01$	$p = 0,04$
	PCR (sérum)	10/17 (59 %)	6/17 (35 %)
Peau	culture	5/34 (15 %)	5/34 (15 %)
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
	PCR	34/34 (100 %)	20/34 (59 %)

Staquet *et al* - Intensive Care Med. 2007;33:1168-72

IIM : prélèvements cutanés

De préférence par biopsie :

- «classique»
- par punch



Staquet *et al* Intensive Care Med. 2007;33:1168-72

A défaut par aspiration :

- aiguille G23
- 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 1,5ml)
 - si l'aspiration est faible, aspirer d'abord 200 μ mol d'H₂O distillée et stérile et pratiquer plusieurs mouvements de va-et-vient.

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des IMM

Hémoculture en pré-hospitalier

- Ne doit surtout pas retarder l'antibiothérapie d'urgence pour *purpura fulminans*
- Kit de prélèvement du SAMU-76
- De juillet 2007 à février 2009 :
 - 4 cas de *pf* diagnostiqués par hc pré-hospitalière :
 - 2 cas avec cultures hospitalières négatives
 - 1 cas avec LCR aussi positif
 - 1 cas avec biopsie cutanée aussi positive
 - dans les 4 cas, **cultivât permettant antibiogramme & typage complet**
 - 1 des 4 hc a été obtenue par p° **intra-osseuse** (remplissage) chez un enfant de 2 ans ; prélèvements aussi positif à *Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus orallis* (souillures)

IIM : prélèvements *post-mortem*

« En cas de décès avant leur réalisation, les prélèvements sont effectués en post-mortem. »

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011

Bénéfice « individuel » :

- aider au travail de deuil (certitude diagnostique)

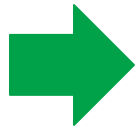
Bénéfice collectif :

- nature de la prophylaxie
(vaccin en sus de l'antibioprophylaxie?)
- suivi épidémiologique (
(*a fortiori* en situation épidémique)

IIM : recherche d'un portage pharyngé

« Les prélèvements rhinopharyngés ne permettent pas de confirmer le diagnostic d'IIM. »

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011



Se les interdire en routine !

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- **Traitement d'un cas**
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

Recommandation

L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite (Grade B).

L'antibiothérapie doit être débutée avant la ponction lombaire dans 3 situations :

- *purpura fulminans* ;
- prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes ;
- contre indication à la réalisation de la ponction lombaire pour l'une des raisons suivantes :
 - anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant efficace, suspicion clinique d'un trouble majeur de l'hémostase (saignement actif) ;
 - risque élevé d'engagement cérébral (cf. Question 1.3) ;
 - instabilité hémodynamique.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

Tableau 1. Traitement de 1^{ère} intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCR

Examen direct positif	Antibiotique	Dose*
Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
Examen direct négatif		
Sans arguments en faveur d'une listériose	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
<i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	<i>+ gentamicine</i>	<i>3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière</i>
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline + gentamicine	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions 200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière

* dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g, ceftriaxone = 4 g

** la perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mise en route de façon concomitante.

*** terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux).

« Bacterial meningitis: frapper fort ou frapper doucement ? »

- 723 enfants angolais de 2 mois à 13 ans
- méningite bactérienne (*H.inf*, *S.pneumo*, *N.meningitidis*)
- céfotaxime IV continue (sans dose de charge) versus q6h
- pas de bénéfice global d'un schéma sur l'autre (décès, surdité, séquelle neurologique)
- bénéfice de l'IV continue dans le sous groupe *S.pneumoniae*

« frapper fort ou doucement dans la maladie reste une question intrigante et non résolue, mais *frapper vite est essentiel.* »

Série : Pelkonen *et al* – Lancet Infect. Dis. online 6 mai 2011

Editorial : Thwaites – Lancet Infect. Dis. online 6 mai 2011

IMM et hypersensibilité sévère aux β -lactamines

(œdème de Quincke, hypersensibilité immédiate de type anaphylactique)

- **Recommandation française** [Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011]
 - « la réintroduction d'une β -lactamine n'est pas recommandée, surtout si le patient est en état de choc. »
 - « une fluoroquinolone (ciprofloxacin ou lévofloxacin) ou la rifampicine peuvent être utilisées en recours. »
- **Recommandation IDSA** [CID 2004;39:1267-84]
 - chloramphénicol : 4-6g /jour (adulte)
 - ou fluoroquinolone :
 - . ciprofloxacin IV 800-1200mg/jour (adulte)
 - . moxifloxacin IV 400mg /jour (adulte)
 - aztreonam : 6-8g /jour (adulte)
- **Sanford 2010**
 - chloramphénicol : 12,5mg /kg (jusqu'à 1g) q6h

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

Tableau 2 : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation microbiologique

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique*	Durée totale
<i>Neisseria meningitidis</i>		
CMI amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline ou maintien C3G	4 à 7 jours***
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime, 200 mg/kg/jour IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue ou ceftriaxone, 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions	

* : si dose non indiquée, se référer au tableau 1 ; Dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/jour, ceftriaxone = 4 g/jour

** plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible à la céphalosporine de 3^{ème} génération utilisée (CMI ≤ 0,5 mg/l) (Grade C) ;

*** plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) (Grade C).

Déxaméthasone & méningite à méningocoque

- **Consensus SPILF 2008 :**
 - adulte = déxaméthasone 10mg x 4/jour 4j [grade B]
 - enfant = abstention
- **Référentiel IDSA 2004 [CID 2004;39:1267-84]**
 - adulte = non recommandé
 - enfant = non recommandé
- **Sanford 2010**
 - enfant/adulte = non mentionné

Lieu de prise en charge : Le choix du lieu de l'orientation après diagnostic et traitement aux urgences est crucial. Les critères d'admission en réanimation sont :

- un purpura extensif ;
- un score de Glasgow ≤ 8 ;
- des signes neurologiques focaux ;
- des signes de souffrance du tronc cérébral ;
- un état de mal convulsif ;
- une instabilité hémodynamique.

Même en l'absence de ces critères, le jury propose une concertation avec une équipe de réanimation pour décider de l'orientation de tous les patients. Si la décision est prise de ne pas hospitaliser le patient en réanimation, l'admission devra se faire dans une unité dotée des moyens humains qui permettent une surveillance de la conscience et de l'hémodynamique rapprochée (toutes les heures) pendant au moins les 24 premières heures.

Avant la sortie ou **au plus tard dans les 15 jours après la fin du traitement** chez les enfants et les adultes, il faut réaliser un **examen clinique neurologique** et un **test auditif adapté à l'âge**. En cas d'hypoacousie profonde, il faut adresser le patient en consultation ORL, dans la crainte en particulier d'une ossification cochléaire débutante.

Chez l'enfant et l'adulte jeune, le jury recommande de recourir à un avis spécialisé pour discuter les **explorations immunologiques** en cas d'antécédent d'infections bactériennes sévères chez l'enfant ou dans sa fratrie, de méningites récidivantes, de méningite à **sérotype vaccinal** chez un enfant vacciné (vaccin pneumocoque conjugué, *Haemophilus* ou méningocoque) ou d'infections à germes inhabituels dont les infections à **méningocoque de sérogroupes rares** (Y, W135 et Z).

Traitement : méningococcémie

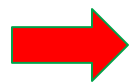
- Pas de référentiel
- Point non abordé dans de nombreux ouvrages (Gorbach, Sanford,...)
- Mandell 2010 :
 - . schéma identique méningite à méningocoque

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Traitement d'un cas
- **Traitement de l'entourage**
- Vaccination
- Gestion des alertes

IIM : critères de définition d'un cas

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



Signalement sans délai à l'ARS

Instruction n°DGS/RI 01/2011/33 du 27 janvier 2011

IMM :

prévention dans l'entourage d'un cas

▪ Antibioprophylaxie

- dès que possible
- inutile pour un contact remontant à plus de 10 jours
- « moins d'1 mètre, plus d'1 heure » + « bouche-à-bouche »
- bien se coordonner avec l'ARS !
- si contre-indication à la rifampicine :
 - ceftriaxone DU (adulte 250mg ; enfant 125mg)
 - ou ciprofloxacine DU (adulte 500mg ; enfant 20mg/kg)

▪ Vaccination :

- en relais de la chimioprophylaxie (dans les 10 jours)
- pour les sujets de la « communauté de vie », même si le cas index est décédé

Instruction N° DGR/RI1/33 du 27 janvier 2011

IIM : mesures inutiles

Sont à proscrire toutes les mesures irrationnelles ou inefficaces :

- désinfection ou fermeture des locaux
- désinfection rhino-pharyngée des contacts
- dépistage par prélèvement rhino-pharyngé des porteurs, notamment chez les contacts
- éviction (notamment scolaire) des sujets contacts
- prophylaxie des contacts des contacts

Instruction N° DGR/RI1/33 du 27 janvier 2011

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Traitement d'un cas
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

Vaccins antiméningococciques disponibles en France

Vaccins non conjugués

- polyosidiques (préparés à partir de fragments capsulaires purifiés)
- permettant de réduire le risque d'IIM au sérogroupe homologue, mais sans effet significatif sur le portage pharyngé
- exposant à un phénomène d'interférence immune après injections itératives :
 - hyporéactivité lorsque la 2^{ème} dose est réalisée moins de 3 ans après la 1^{ère}
 - essentiellement décrit avec les vaccins C
 - portée clinique pas bien établie
- soit bi-valent : A + C (Vaccin méningococcique A + C polyosidique) :
 - à partir de l'âge de 2 ans : 1 dose (0,5 ml) avec durée de protection de 3 ans
 - possibilité d'utilisation à partir de 6 mois pour la protection contre *N.m A.*
- soit tétravalent : A/C/Y/W135 (Mencevax[®]) :
 - à partir de l'âge de 2 ans : 1 dose (0,5 ml) avec durée de protection de 3 ans

VIDAL 2011, Calendrier vaccinal 2011

Vaccins conjugués (1)

- associant aux oligosides de *N. meningitidis* une protéine porteuse
- avantage d'une réponse immune intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel
- efficacité démontrée sur le portage pharyngé du méningoque C
- mais efficacité non encore évaluée à certains âges pour les vaccins les plus récents

Vaccins antiméningococciques disponibles en France

Vaccins conjugués (2)

- soit monovalent : C conjugué (Meningitec®, Menjugate®, Neisvac®)
 - nourrissons de 2 à 11 mois révolus : schéma 2+1 (rappel au cours de la 2^{ème} année)
 - à partir de 1 an : 1 dose unique
- soit tétravalent : A/C/Y/W135 conjugué (Menveo®)
 - à partir de l'âge de 11 ans : 1 dose unique (0,5 ml)
 - possibilité d'utilisation hors AMM chez l'enfant ≥ 2 ans avec déficit immunitaire (complément, properdine) ou asplénie
 - en cas de vaccination antérieure par vaccin conjugué monovalent C :
aucun délai recommandé
 - en cas de vaccination antérieure par vaccin non conjugué
tétravalent : 3 ans de délai
 - en cas de vaccination antérieure par vaccin non conjugué A + C :
aucun délai imposé en cas de nécessité impérative et urgente
de protéger vis-à-vis des sérogroupes Y et W135

VIDAL 2011, Calendrier vaccinal 2011

IIM : politique vaccinale (1)

- Balance bénéfice/risque évidente dans certaines circonstances :
 - entourage habituel d'un cas index
 - séjour programmé en zone épidémique ou à risque épidémique :
 - Afrique sub-saharienne en saison sèche
 - Pèlerinage de La Mecque,...
 - sujet souffrant de déficit immunitaire (complément, properdine) ou d'asplénie
 - personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque

[avis HCSP ; calendrier vaccinal 2011](#)

IIM : politique vaccinale (2)

- Vaccination en population générale :
 - longtemps freinée par l'incertitude d'un déplacement des sérogroupes
 - craintes gommées pour les vaccins conjugués C :
- validés dans différents pays
- effet direct (réduction du risque d'IIM C chez le vacciné)
- effet indirect (réduction du portage, d'où immunité de groupe)
- Depuis 2010, stratégie de vaccination universelle C en France par vaccin conjugué monovalent avec :
 - vaccination systématique des nourrissons âgé de 12 à 24 mois (1 dose)
 - durant la période de mise en place de la stratégie et dans l'attente d'une immunité de groupe, vaccination systématique "de rattrapage" des sujets jusqu'à 24 ans révolus (1 dose)

avis HCSP ; calendrier vaccinal 2011



The beginning of the end for the meningitis belt?

▪ IIM en Afrique sub-saharienne

- 430 millions de sujets exposés
- épidémie, surtout A (80-85%)
- jusqu'à 1 cas /100 résidents
- 1996-1997 : 250 000 cas
 - 25 000 décès (10%)
 - 60 000 séquelles (25%)

▪ 2001 : Meningitis Vaccine Project

- Bill and Melinda Gates Fondation
- 10-year grant



The beginning of the end for the meningitis belt?



People queue for meningitis vaccine in Burkina Faso

▪ MenAfriVac

- vaccin conjugué A
- producteur indien
- transfert de technologie FDA
- \$ 0.40 / dose
- 6 décembre 2010 :
 - débat de campagne
 - 12,5 millions de Burkinabés ciblés
 - 10 000 vaccinateurs

Nouveaux vaccins anti-méningococciques

« La nouvelle génération de vaccins conjugués contre les groupes A, C, Y, W135 et les vaccins universels B qui sont à l'horizon pourraient éliminer *N. meningitidis* des problèmes majeurs de santé publique dans les pays industrialisés dans la prochaine décade. »

Stephens *et al* - Lancet 2007;369:2196-210

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*

Lionel K.K. Tan, M.R.C.P., George M. Carlone, Ph.D., and Ray Borrow, F.R.C.Path.

Vaccins recombinants B :

- identification dans le génome de *Nm* de 350 gènes codant potentiellement pour des protéines (de surface) immunisantes
- expression des protéines chez *E. coli*
- évaluation de l'immunogénicité chez la souris
- sélection de l'Ag candidats

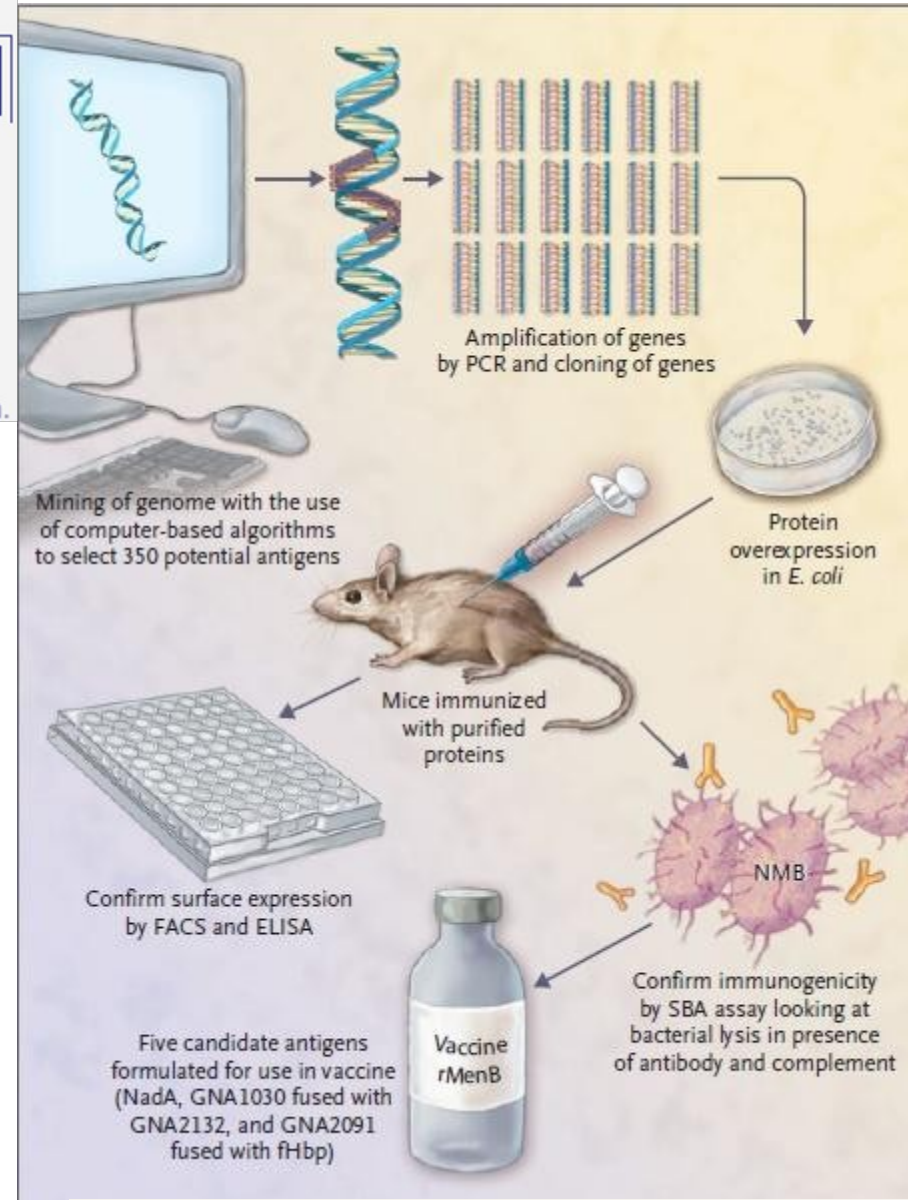


Figure 2. Application of Reverse Vaccinology in Development of a Vaccine for Group B *Neisseria meningitidis* Infection.

Vaccins méningocoque B recombinants

Exemple du vaccin Novartis rMenB+OMV NZ (Bexsero®)

■ 4 substances actives :

- 3 protéines recombinantes
 - dont deux protéines de fusion (adhésine A ; facteur H)
- vésicules de membrane externe (OMV B:4:1.7-2,4)

■ différents schémas évalués :

- 2-5 mois : 3+1
- 6-11 mois : 2+1
- >1 ans : 2+/- 1

■ couverture estimée :

- 70-80% des clones B actuels selon les pays

Dossier EMEA 2011

Vaccins méningocoque B recombinants

« Il reste incertain que ces avancées conduisent à un vaccin B universel dans le futur proche. »

« Plusieurs défis demeurent :

-augmenter l'immunogénicité chez les nourrissons ;

-s'assurer que les variations antigéniques ne modifieront pas l'efficacité future ;

-sélectionner des vaccins induisant une immunité de groupe. »

Tan et al - NEJM;362:1511-20

Gestion des IIM hors *purpura fulminans*

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique
- Traitement d'un cas
- Traitement de l'entourage
- Vaccination
- Gestion des alertes

Gestion des situations anormales : cas groupés, hyperendémie ou épidémie d'IIM

Signal : cas groupés ou de gravité inhabituelle

Investigation des cas : ARS (communauté de vie ?) et CNR (clonalité ?)

Cellule d'aide à la décision (DGS) si nécessaire pour discuter :

- antibioprophylaxie collective
- vaccination
- information du public :
 - signes précoces des IIM
 - test du verre
 - surveillance étroite de toute « virose banale » même après un 1^{er} avis médical rassurant

B:14 : P1.7,16

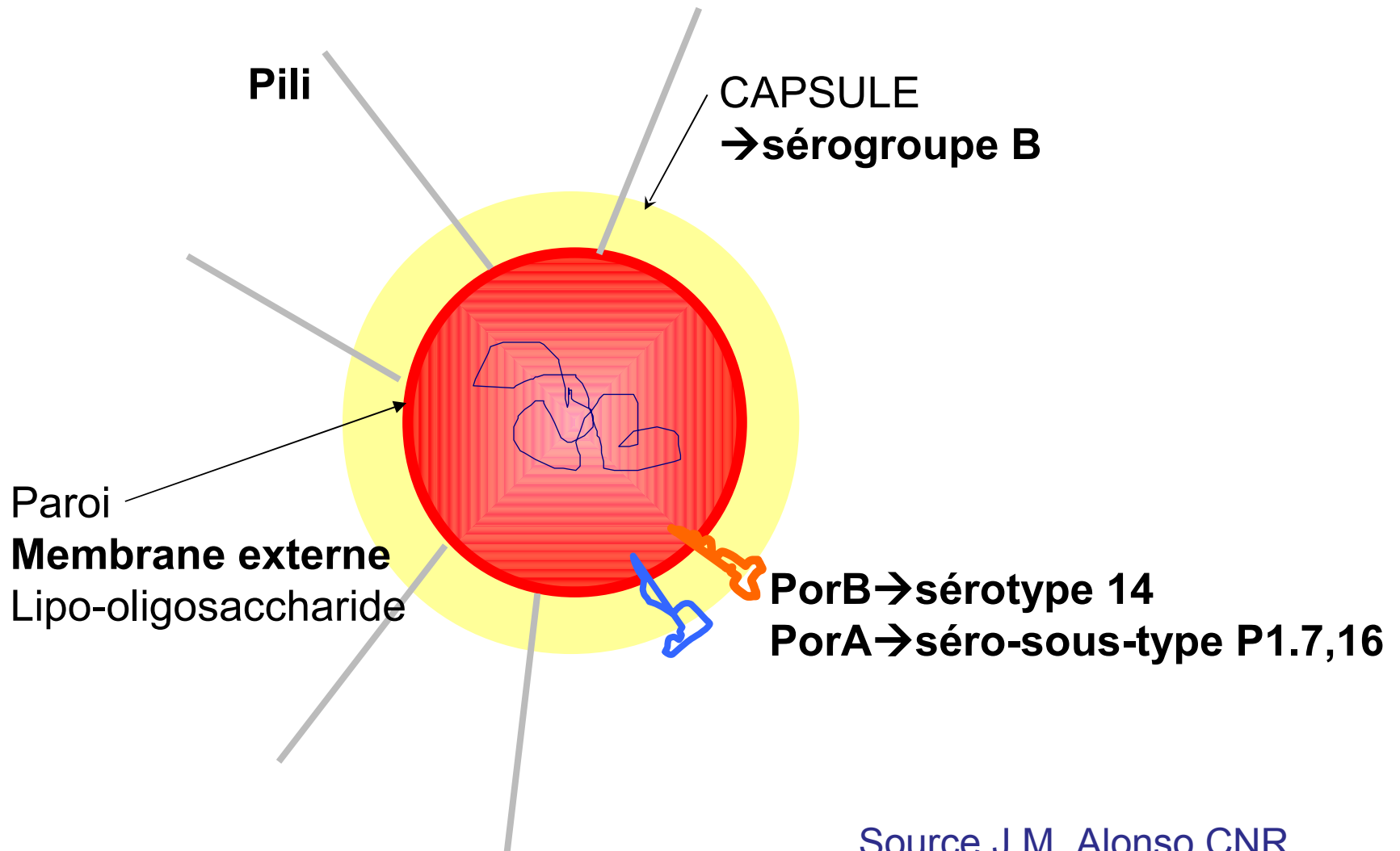
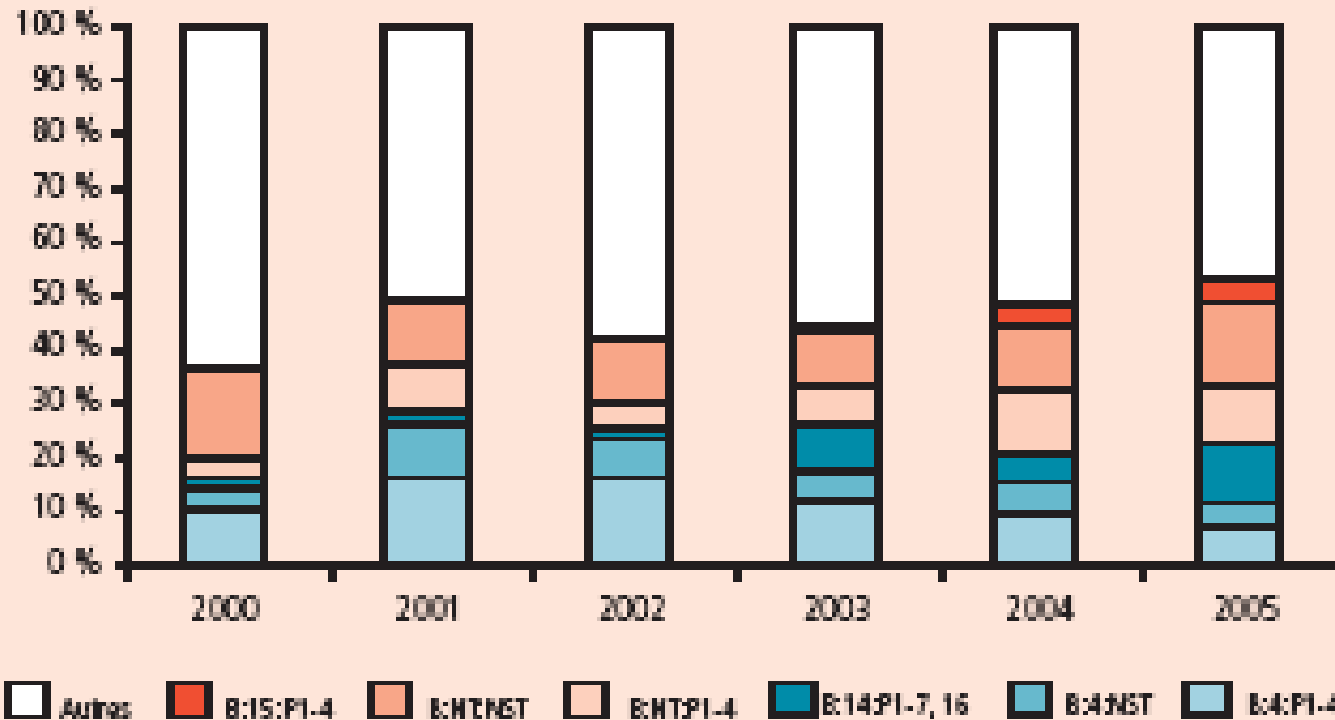
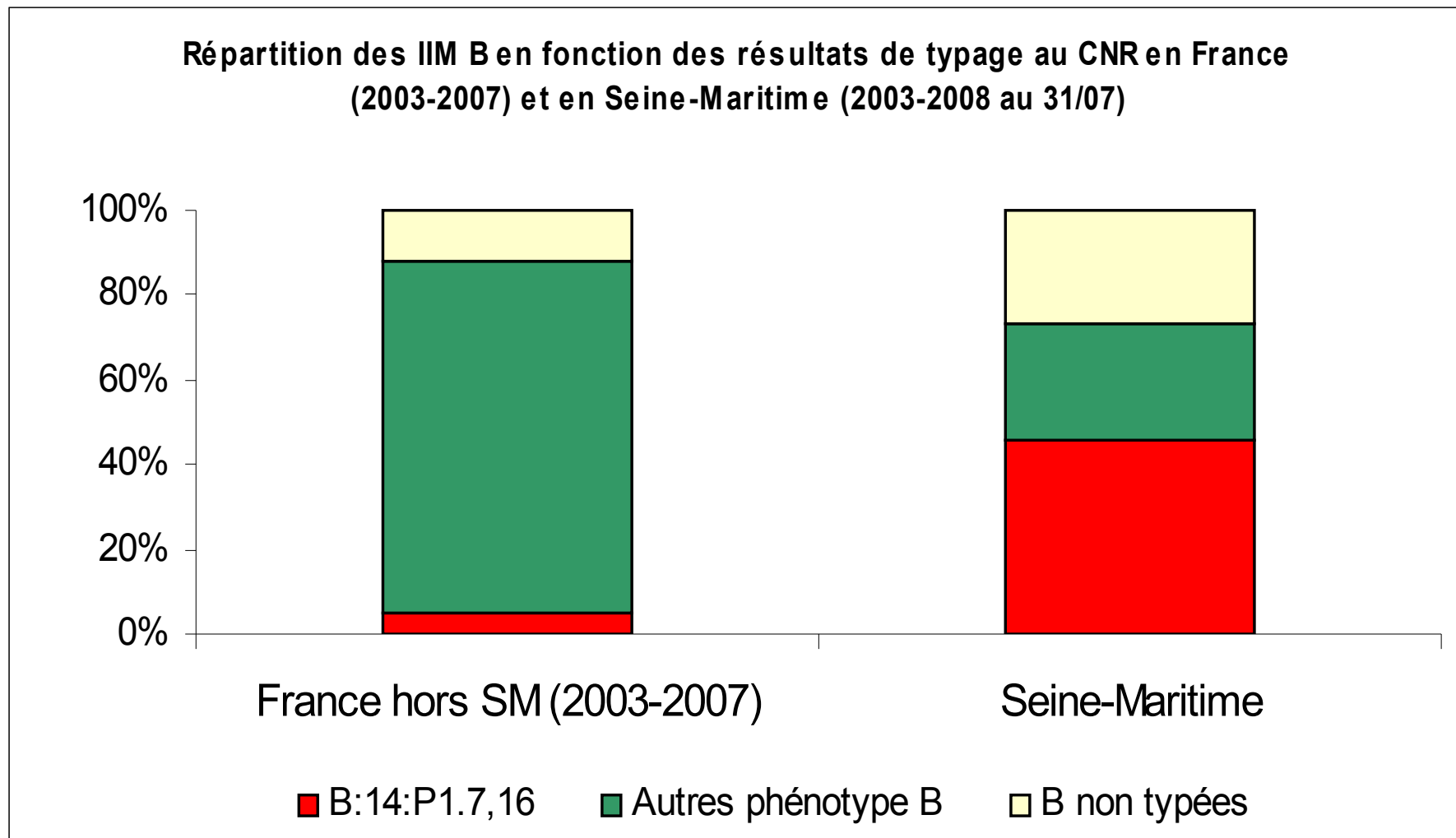


Figure 7 Distribution des phénotypes de méningocoques du groupe B, France, 2000-2005 (source CNR) / *Figure 7* Distribution of meningococcle phenotypes associated with serogroup B, France, 2000-2005 (source=NRC)

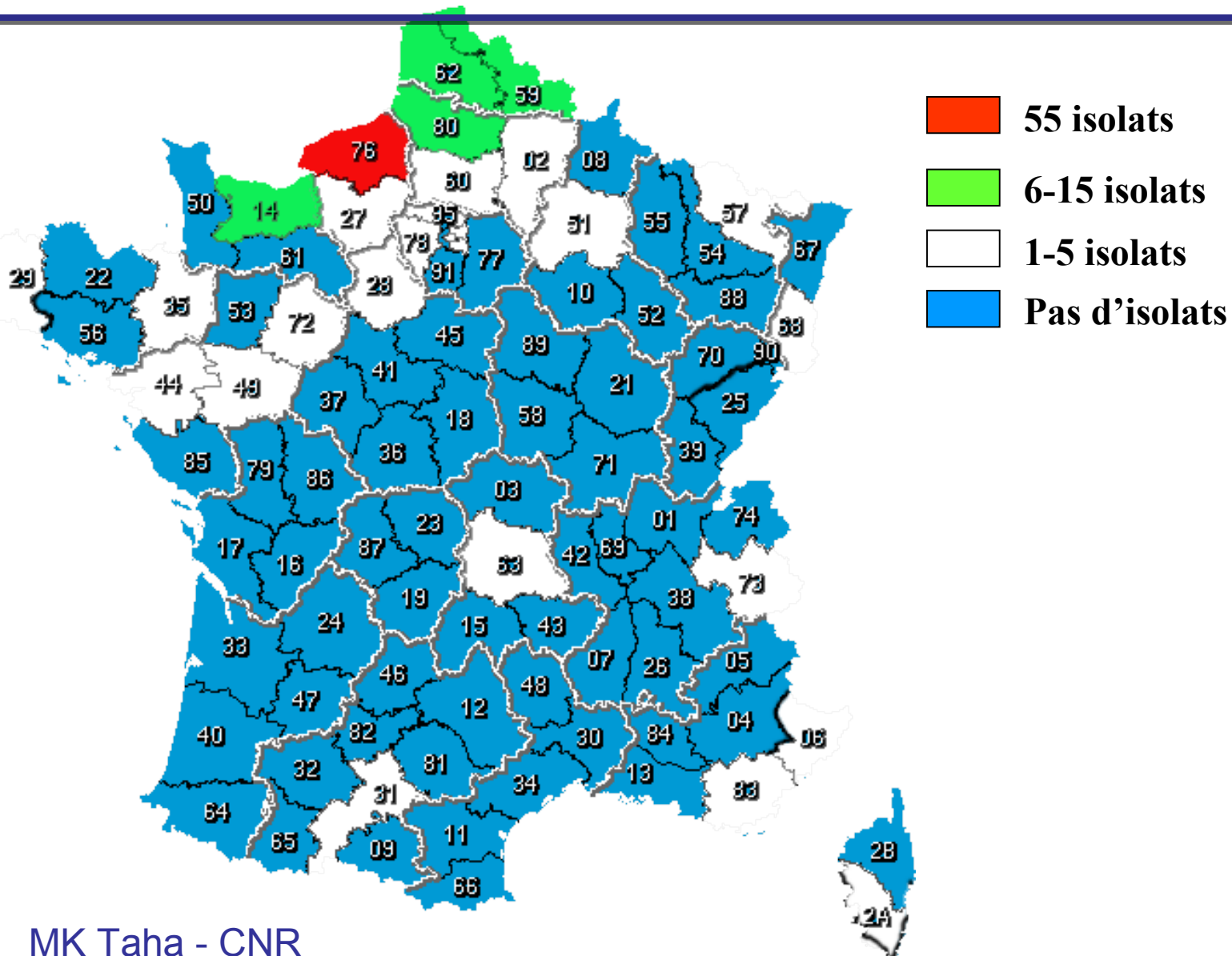


BEH 49/2006

Répartition des IIM B en fonction des résultats de typage (Source : CNR des méningocoques, Paris)



Souches B:14:P1.7,16 en France (1999-2006)



Chimioprophylaxie de masse ?

▪ Jura :

4 cas d'IIM à B15:P1-7,16 / 4 semaines en 1-2 2000
même quartier de Saint-Claude
2800 chimioprophylaxies (\approx 85% de la cible)

▪ Moselle :

7 cas groupés à IIM à B14:P1-7,16 / 18 jours en 2003
même quartier de Metz
8000 chimioprophylaxies

▪ Seine-Maritime :

pas de chimioprophylaxie de masse du fait
de l'ancienneté de l'implantation de la souche
de l'ampleur du phénomène (département, tous âges)
des risques de recolonisation rapide et d'antibiorésistance

BEH 26/2002 ; BEH46/2004

IIM en Seine-Maritime : mobilisation des soignants

- Vigilance débuts trompeurs
- CAT purpura fulminans
- Tout faire pour documenter l'infection
- DO exhaustives & immédiates
- Chimio prophylaxies sans excès

Management précoce des IIM

- « Dans la plupart des cas, **les symptômes précoces ne peuvent être distingués d'une virose** ou d'une autre affection mineure ».
- « La plupart des patients deviennent symptomatiques dans les 12 à 36 heures précédant l'admission ; une minorité (en particulier ceux avec méningococcémie isolée) se détériore plus rapidement ».
- « La plupart des médecins de famille ne verront au cours d'une vie professionnelle que 2 à 3 cas d'IIM ».
- « **Les parents sont usuellement les meilleurs juges de la santé de leur enfant** ; s'ils pensent que celui-ci est sérieusement malade, ils doivent **suivre leur instinct** et persister à demander de l'aide médical, **même si le premier médecin n'est pas convaincu de la gravité du tableau** ».

Cartwright, Infect Dis Clin North Am 1999;13:661-83



LIBERTÉ DIMANCHE

LE JOURNAL NORMAND 7^e JOUR

SPORT ► P.21
**Tennis :
finale
Paris-Renne**



► CINDY FABRE, 19 ANS ►
**Miss Normandie
éluë hier soir
Miss France 2005**



CAHIER LOISIRS ► P.13
**Wagner
de retour
à l'Opéra de Rouen**



ATMOSPHERE Espace de détente et loisirs

Salon usage et repas
Massages, Shiatsu, Hammam
Café, M... Power Point

20, rue Jeanne d'Arc - Rouen - Tél. 02 23 96 14 18

SEINE-MARITIME ► UNE PLAQUETTE D'INFORMATION DESTINÉE AU PUBLIC

Campagne de prévention contre la méningite: enfin...

CAHIER SPORT

Football - National page 9
Rouen rechute

Basket-ball - Pro B page 9
Le SPOR assure



Wikip...
une équipe
d'entraîneurs
le SPOR Rouen
a obtenu
une belle
victoire
hier soir
sur le Stade de Malville.

CFA page 11
Dieppe coince



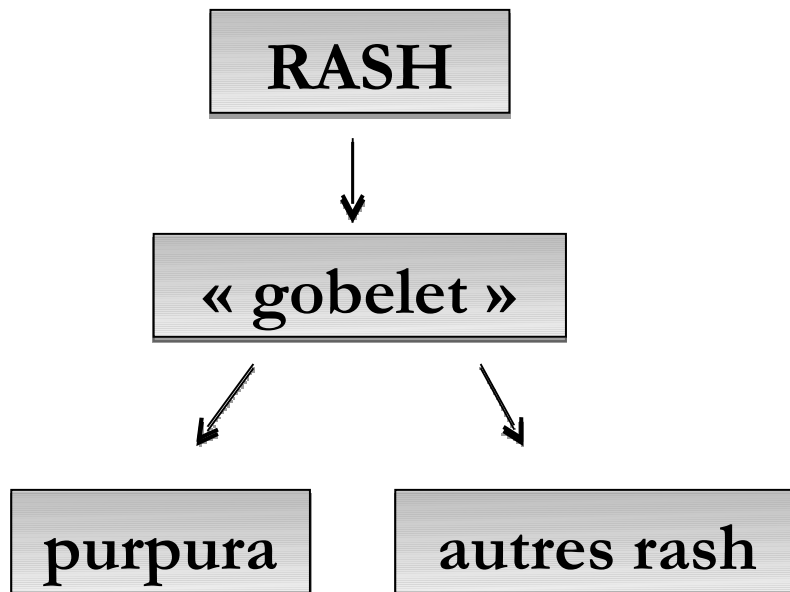
Le FC Dieppe n'a pas les "petites" équipes Les Dieppois ont été vaincus hier soir par le FC...



La DDAASS et la préfecture de région lancent une campagne d'information sur les infections à méningocoques. Sérieuses et pouvant parfois entraîner le décès des malades, ces infections sont très présentes en Seine-Maritime et plus particulièrement dans la région dieppoise, qui s'illustre par un nombre de cas de méningites supérieur à la moyenne nationale. Avec près d'une cinquantaine de cas en deux ans, les spécialistes refusent cependant toujours d'évoquer une épidémie.

« Test du gobelet »

- 1980s : Norvège
- 1990s : Royaume Uni



COMMENT RECONNAÎTRE UN PURPURA FULMINANS ?

En général accompagné de fièvre, c'est l'apparition de taches rouges ou violacées sur la peau.
(Ce ne sont pas des boutons : la peau reste lisse)

Plusieurs aspects possibles :



Sans perdre de temps, vous pouvez réaliser un test simple :
Presser un verre de table transparent fermement contre la tache.
Si la rougeur ne disparaît pas à travers le verre, il est possible que ce soit un purpura.

**DANS TOUS LES CAS, N'HÉSITEZ PAS :
APPELEZ EN URGENCE
VOTRE MÉDECIN TRAITANT
OU
LE SAMU : 15**



La Lettre des services de l'État en Seine-Maritime

Mot clé + touche entrée...

N° 47 - mars 2008

[Retour au Sommaire](#)

[Retour à l'accueil du site](#)

[Retour à l'espace presse](#)



Les infections invasives à méningocoque en Seine-Maritime

La région dieppoise est la plus concernée par le nombre d'infections invasives à méningocoques (IIM), en particulier la souche B14, même si quelques cas ont été recensés sur le reste du département, mais dans des proportions bien moindres.

Information au grand public sur les IIM

- **2005 - 2006 : Messages ciblant :**
 - le *purpura fulminans* appelé « septicémie foudroyante », forme clinique moins bien connue et médiatisée que « la méningite », bien que particulièrement fréquente en Seine-Maritime (45%) et encore plus redoutable,
 - les formes à début progressif de diagnostic difficile,
 - l'importance de surveiller tout patient fébrile.
- **2007 : test du verre... 1^{ère} en France !**
- **2007 : «Ne pas s'en tenir à un 1^{er} avis médical rassurant»... 1^{ère} en France !**

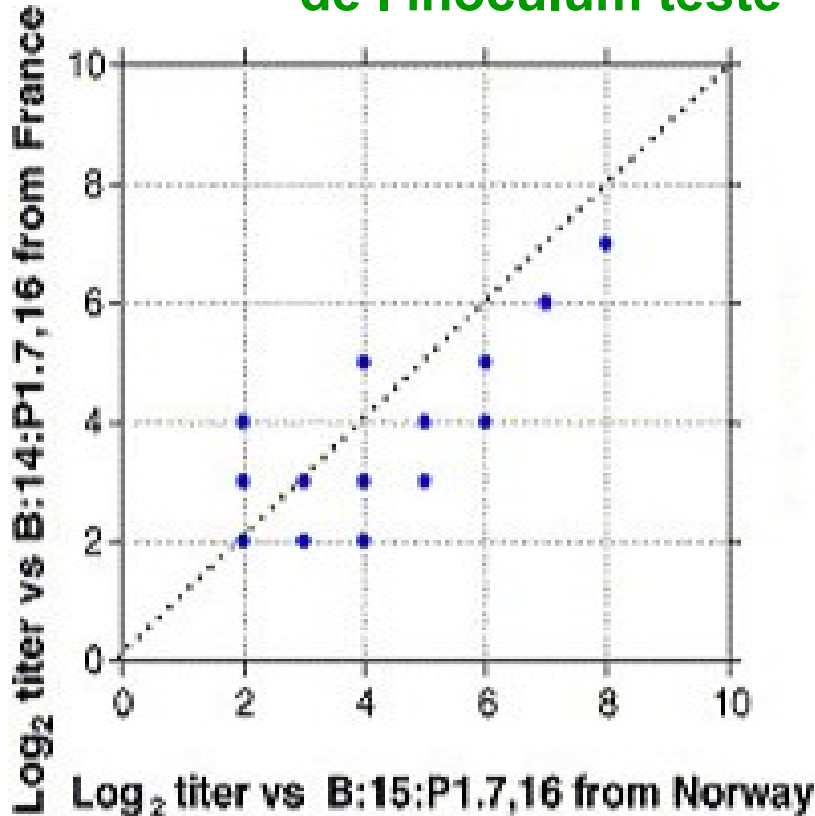
- **Un enfant de 12 ans :**
 - atteint de *purpura fulminans*,
 - signalant à sa mère « avoir des tâches comme sur les affiches ».
- **Une mère :**
 - identifiant le purpura de son enfant par le test du verre.
- **Un époux :**
 - à l'épouse patraque,
 - reconnaissant le purpura alors que la patiente prend sa douche.

Vaccins « OMV » spécifiques de clone B

Pays	Année	Clone ciblé
Chili	1987-89	B:15:P1-3
Cuba	1987-89	B:4:P1-15
Norvège	1988-91	B:15:P1-7,16
Brésil	1990-91	B:4:P1-15
Nouvelle-Zélande	2001-6	B:4:P1-7b,4

Activité croisée du MenBvac[®] : B:15:P1,7-16 / B:14:P1,7-16

titre SBA = réciproque de la dilution avec réduction d'au moins 50%
de l'inoculum testé



- 20 adolescents norvégiens jadis immunisés par MenBvac[®]
- activité bactéricide de leur sérum (titre SBA) similaire vis-à-vis de B15:P1-7,16 et de B14:P1,7-16

MK TAHA *et al* - Vaccine 2007;25(14):2537-8

Baisse de l'incidence des IIM dans la zone de Dieppe avec la vaccination par MenBvac®

Incidence des IIM B14 :

Zone de Dieppe

Reste de la S-M

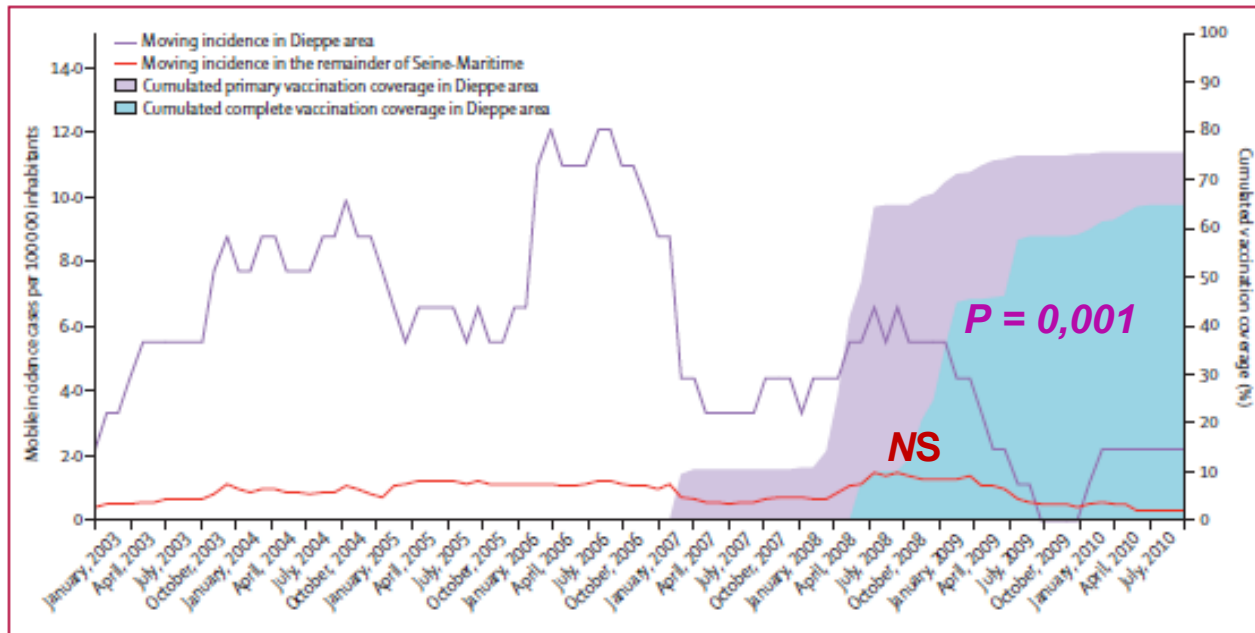


Figure 4: Moving incidence (past 12 months period) of confirmed B:14:P1,7,16 cases (per 100 000 inhabitants) and cumulated vaccination coverage, Dieppe area versus the remainder of Seine-Maritime.

Couverture vaccinale en zone de Dieppe :

Primo-schéma

Rappel

Délai de mise en œuvre des vaccins « OMV »

Région	Clone ciblé	Délai début épidémie / début vaccination	Approche
Chili	B:15:P1-3	1979-1988 = 9 ans	« tailor-made »
Norvège	B:15:P1-7,16	1971-1988 = 17 ans	« tailor-made »
Nouvelle-Zélande	B:4:P1-7-2,4	1992-2004 = 12 ans	« tailor-made »
Dieppe	B:14:P1-7,16	2003-2006 = 4 ans	« ready-to-wear »

Boslego *et al* - Vaccine 1995;13:821-9
Loring *et al* - Vaccine 2008;26:5899-5904



From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak

François Caron, Isabelle Parent du Châtelet, Jean-Philippe Leroy, Corinne Ruckly, Myriam Blanchard, Nicole Bohic, Nathalie Massy, Isabelle Moret, Daniel Floret, Valérie Delbos, Eva Hong, Martin Révillion, Gilles Berthelot, Ludovic Lemée, Ala-Eddine Deghmane, Jacques Bènichou, Daniel Lévy-Bruhl, Muhamed-Kheir Taha

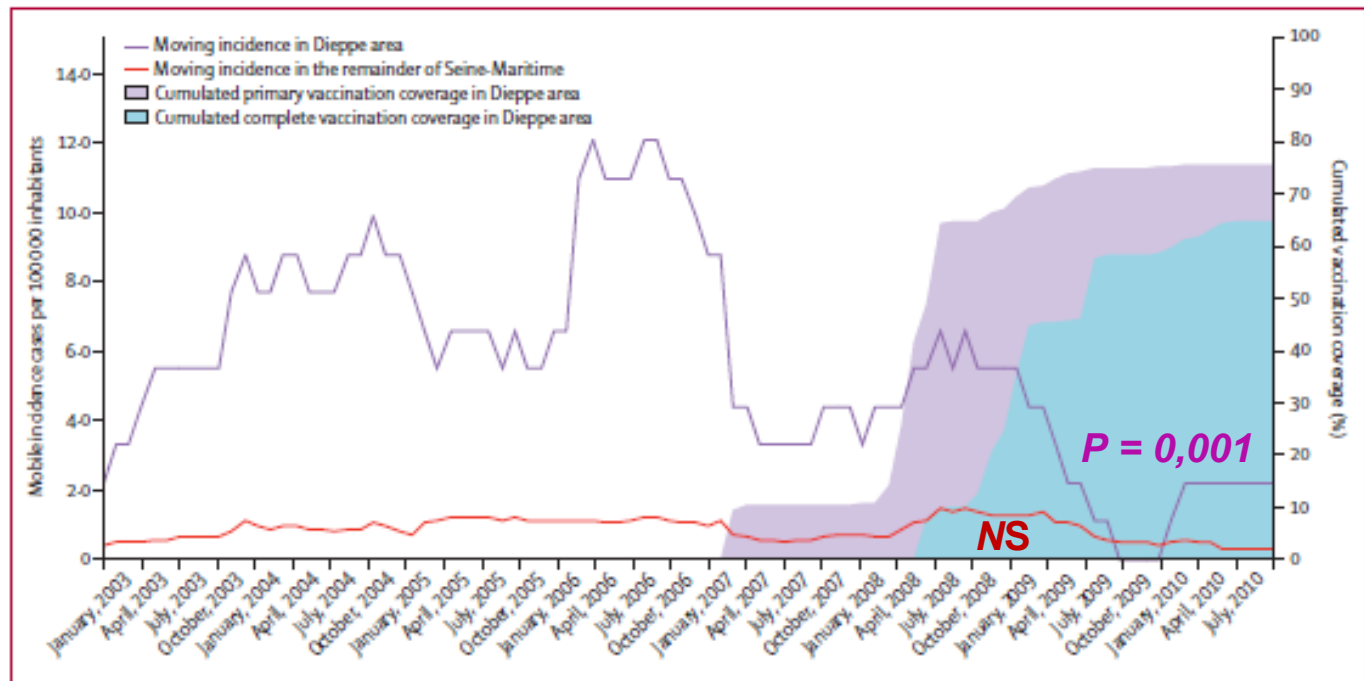


Figure 4: Moving incidence (past 12 months period) of confirmed B:14:P17,16 cases (per 100 000 inhabitants) and cumulated vaccination coverage, Dieppe area versus the remainder of Seine-Maritime.

Vers d'autres applications du concept ?

P1-7 ou P1-16 = 12-14% des souches B en Europe et aux USA