

# Purpura fulminans : prise en charge

François Dubos, Pédiatre, infectiologue  
Urgences pédiatriques et maladies infectieuses, CHRU de Lille  
EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualité des soins



18 mai 2011

# PURPURA FULMINANS : choc septique méningococcique

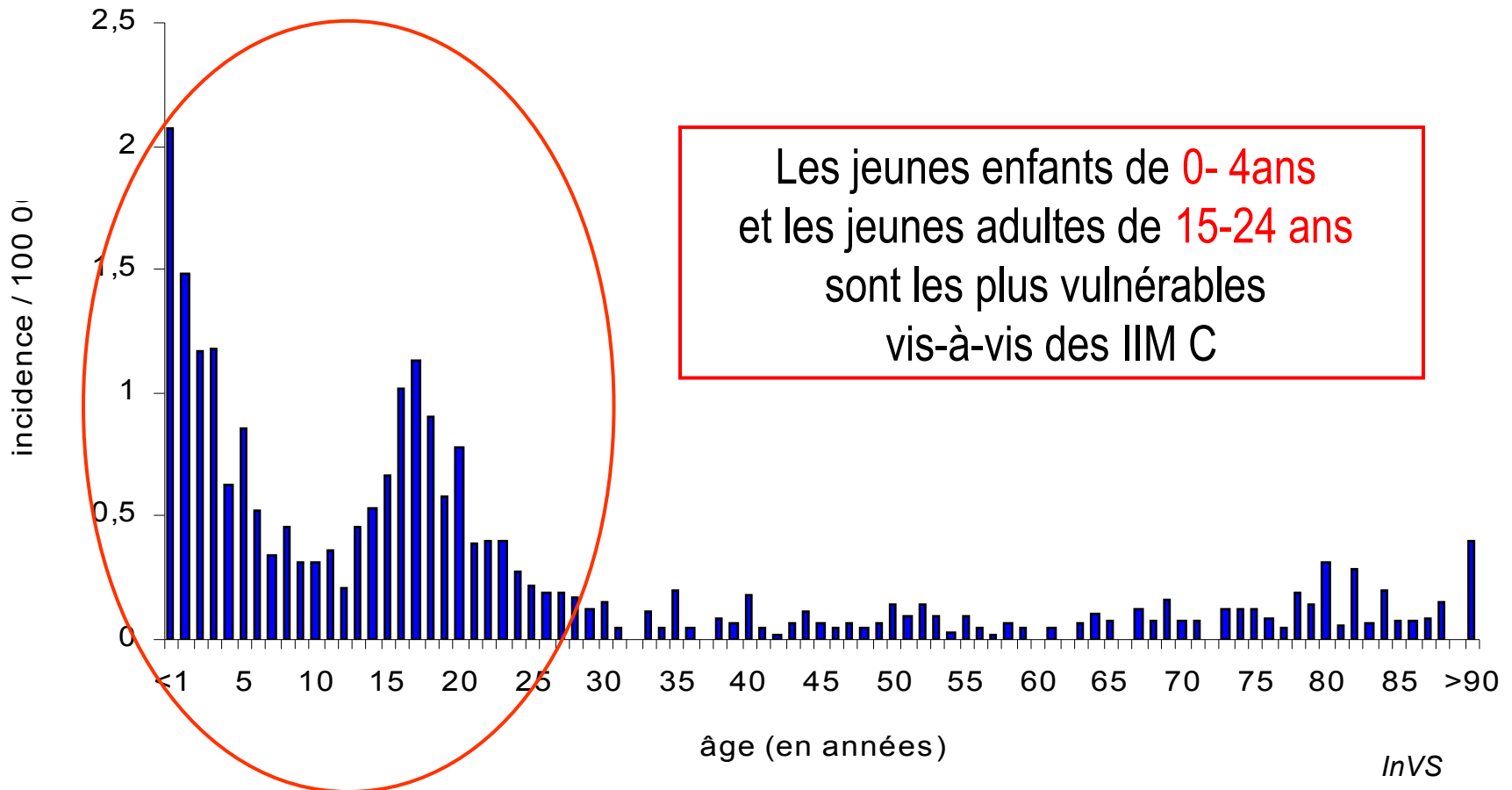


# Purpura fulminans

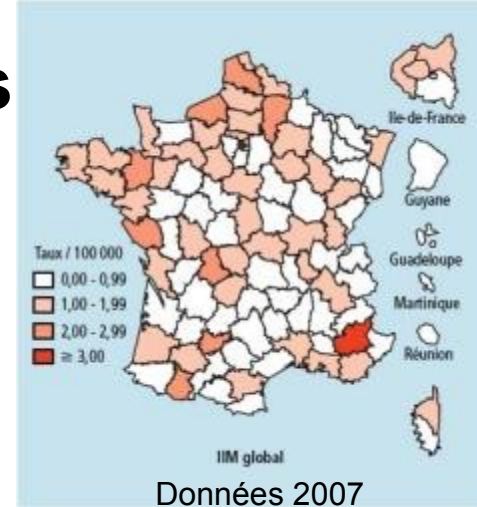
- Méningocoque +++
- Varicelle ⇒ UK : 5 cas / 1 an Cameron JC, Arch Dis Child 2007  
⇒ déficit Protéine S souvent associé
- Strepto A ⇒ Rechercher un déficit immunitaire
- Strepto B ⇒ Décrit chez le nouveau-né
- Pneumocoque ⇒ Rechercher un déficit immunitaire
- Staphylocoque doré Kravitz GR, Clin Infect Dis 2005
- HHV6, Trichosporon asahii

# Les 0-24 ans sont particulièrement vulnérables

Taux d'incidence moyen des IIMC par années d'âge  
(DO 2003 à 2007, France)



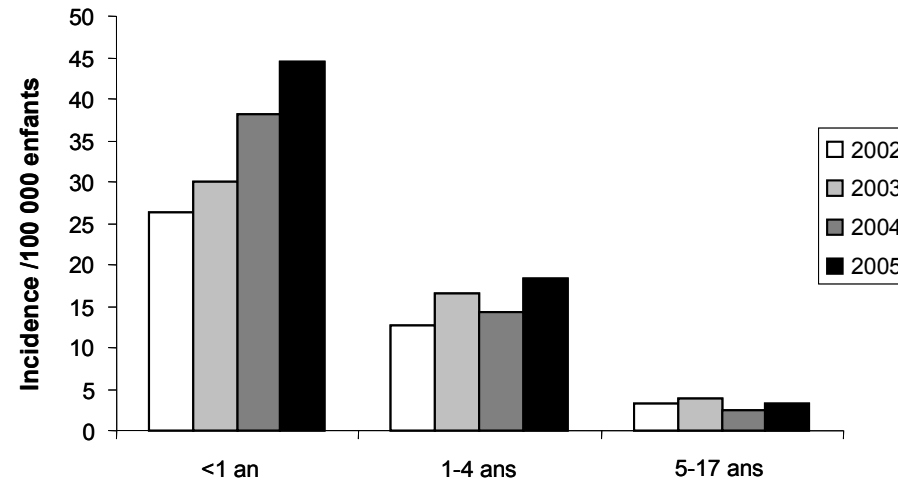
# Epidémiologie des infections invasives à méningocoque (IIM) en France



## Incidence des IIM : en baisse depuis 2003

- 689 cas notifiés d'IIM en 2008 (DO)
- prédominance du sérotype B (69%)
- taux d'incidence maximum : enfants < 1 an

## Purpura fulminans : 29% des IIM



Dubos F et al. Arch Pediatr 2009

## Mortalité du PF : encore autour de 20-25%

5 à 20% des survivants développent des complications à type de :

- nécroses cutanées pouvant nécessiter des greffes de peau
- des ischémies des membres pouvant nécessiter des amputations
- séquelles neurologiques secondaires au bas débit cérébral

# Morbidité et mortalité du purpura fulminans méningococcique

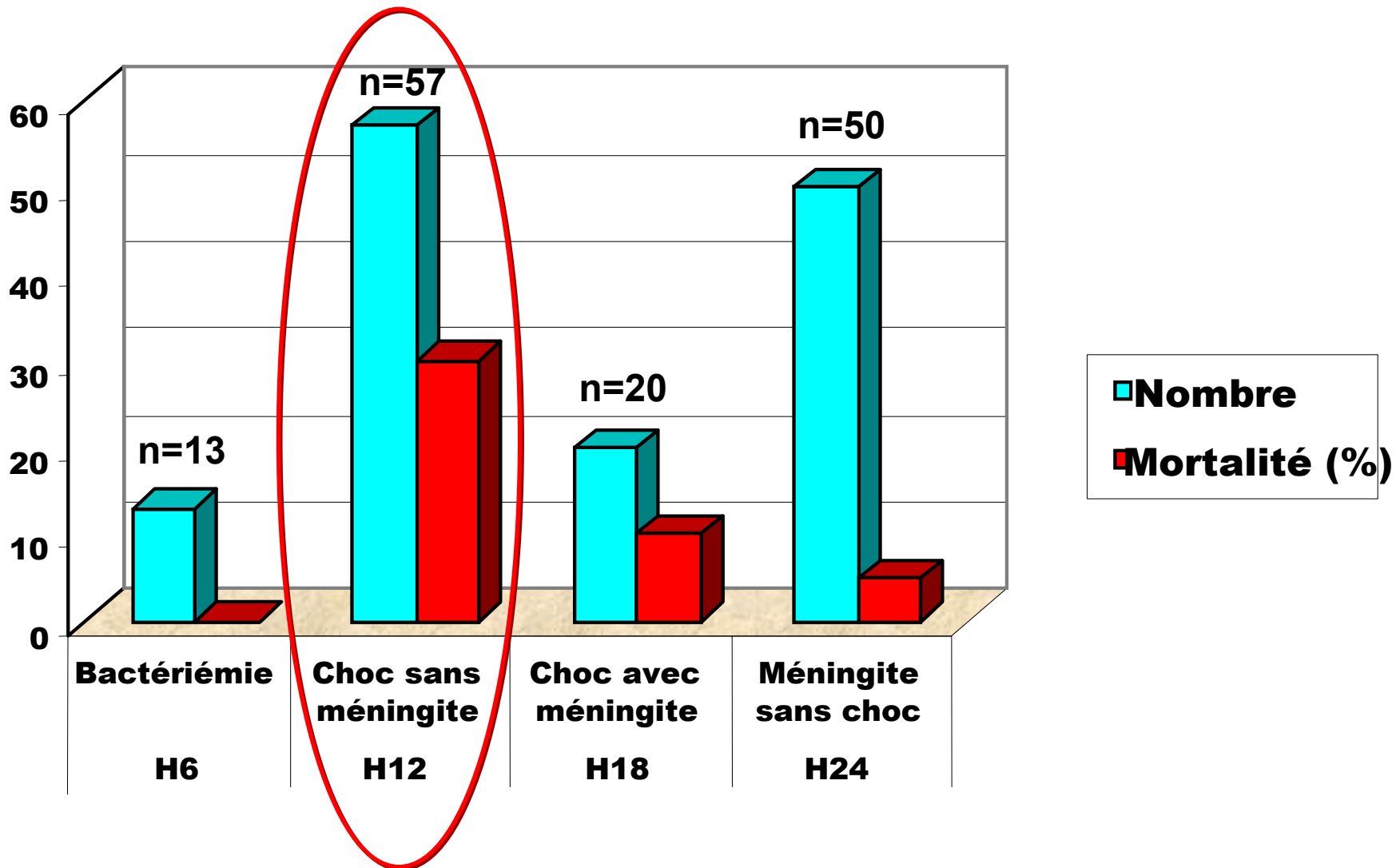
	<b>Kornelisse</b>	<b>Cremer</b>	<b>Derkx</b>	<b>Levin</b>	<b>Maat</b>	<b>InVS</b>
	(CID 1997)	(EJP 1999)	(CID 1999)	(Lancet 2000)	(CCare 2007)	(BEH 2009)
<b>Période d'étude</b>	1988-95	1989-96	1991-96	?	1998-06	2008
<b>No. de patients</b>	75	44	269	452	287	201
<b>Mortalité (%)</b>	21	20	23	20,1	16	23
<b>Séquelles* (%)</b>	15	17	7	12	?	?

\* nécessitant greffes cutanées et amputations

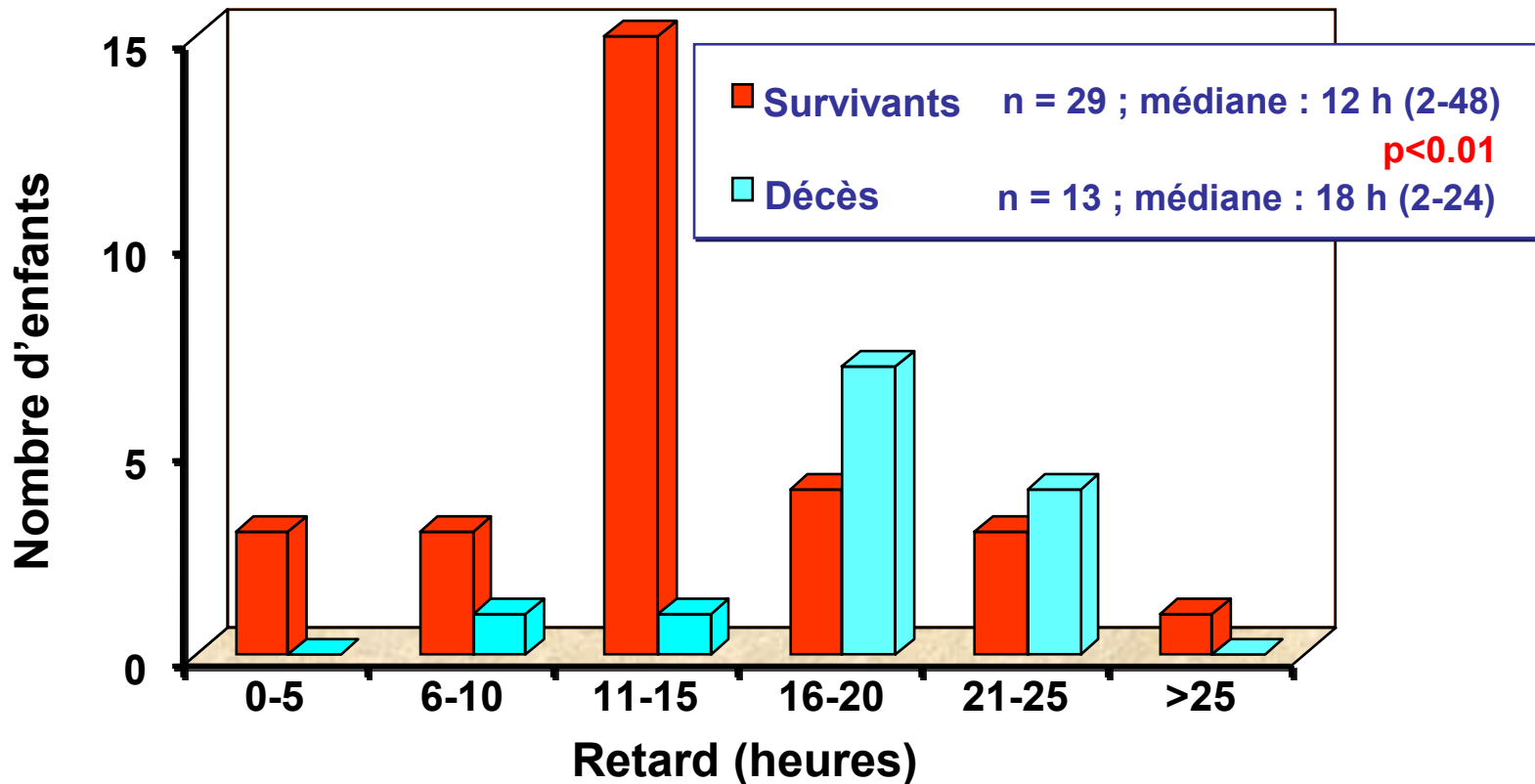
# Forme foudroyante



# Délai entre les premiers symptômes et l'admission



# Délais entre les premiers symptômes et le début du traitement d'enfants avec une méningococcémie



Nadel S. J Accid Emerg Med 1998

Chaque heure de retard au remplissage vasculaire ou au traitement inotrope augmente la mortalité de 40%

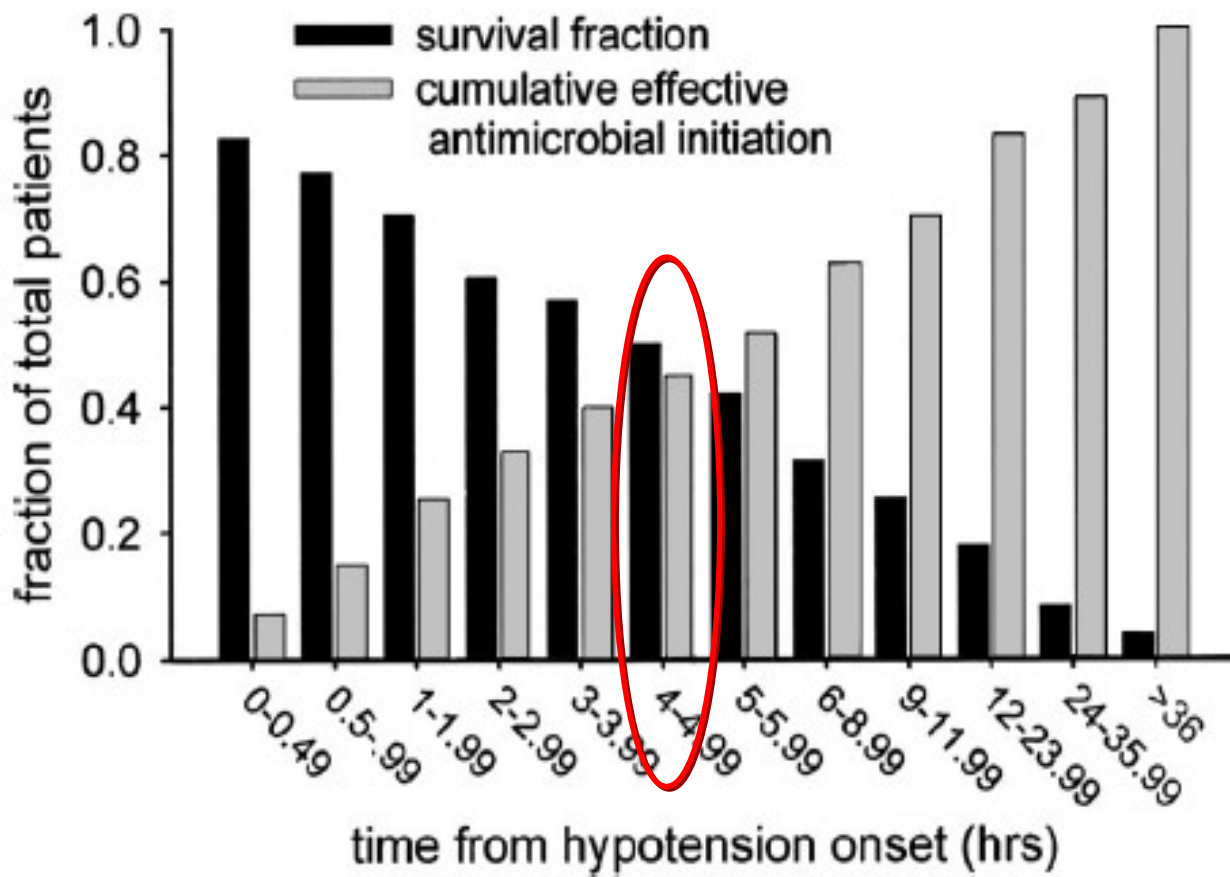
# Administration pré-hospitalière d'ATB et mortalité liée aux IIM

Pays	Traités		Non traités		OR (IC95%)
	Survie	Décès	Survie	Décès	
1. UK	123	6 (4,7%)	317	41 (11,5%)	0,41 (0,18-0,93)
2. NZ	111	2 (1,8%)	254	22 (8,0%)	0,22 (0,05-0,93)
3. UK	13	0 (0%)	52	3 (5,8%)	-
4. DK	35	9 (21%)	242	16 (6,0%)	3,30 (1,56-6,99)
5. UK	107	4 (3,6%)	142	12 (7,8%)	0,46 (0,15-1,40)
6. SP	279	2 (0,7%)	323	38 (10,5%)	0,07 (0,02-0,28)
7. USA	19	0 (0%)	36	3 (8,0%)	-
<b>Total</b>	<b>687</b>	<b>23 (3,2%)</b>	<b>1366</b>	<b>135 (9,0%)</b>	<b>0,36 (0,23-0,56)</b>
<b>InVs, F</b>	<b>158</b>	<b>50 (24%)</b>	<b>194</b>	<b>105 (55%)</b>	<b>0,85 (0,39-0,88)</b>

# Administration pré-hospitalière d'ATB et mortalité liée aux IIM

	Deaths (n=26)	Survivors (n=132)	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Male</b>	<b>17 (65)</b>	<b>69 (52)</b>	<b>1.72 (0.67 to 4.54)</b>	<b>1.86 (0.66 to 5.12)</b>
<b>Penicillin given before admission</b>	<b>22/24 (92)</b>	<b>83/128 (65)</b>	<b>5.96 (1.27 to 38.50)</b>	<b>7.45 (1.47 to 37.67)</b>
<b>Serogroup C infection</b>	<b>16 (62)</b>	<b>32 (24)</b>	<b>5.00 (1.91 to 13.22)</b>	<b>4.12 (1.53 to 11.08)</b>
<b>Onset to admission &lt;25th centile</b>	<b>8 (31)</b>	<b>33 (25)</b>	<b>1.33 (0.48 to 3.64)</b>	<b>1.29 (0.42 to 3.89)</b>
<b>GP assessed illness as severe</b>	<b>14 (54)</b>	<b>53 (40)</b>	<b>1.74 (0.78 to 3.20)</b>	<b>1.83 (0.66 to 5.12)</b>
<b>Haemorrhagic rash before admission</b>	<b>22 (85)</b>	<b>103 (78)</b>	<b>1.55 (0.45 to 5.79)</b>	<b>0.66 (0.14 to 3.09)</b>
<b>Septicaemic disease without localisation</b>	<b>21 (81)</b>	<b>77 (58)</b>	<b>3.00 (0.99 to 9.72)</b>	<b>2.68 (0.73 to 9.86)</b>
<b>Oral antibiotics in week before admission</b>	<b>2 (8)</b>	<b>8 (6)</b>	<b>1.29 (0 to 7.24)</b>	<b>2.16 (0.30 to 15.55)</b>

158 enfants pour lesquels, avant l'admission, le médecin traitant suspecte une IIM



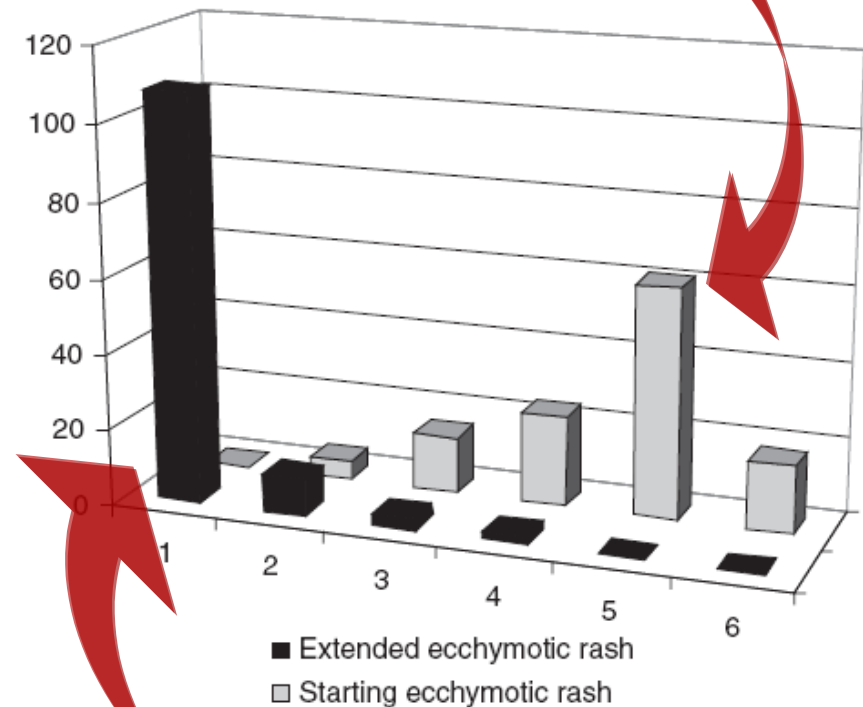


Apprentissage du test de la vitropression ([www.meningitis.org](http://www.meningitis.org) )

# Recognising haemorrhagic rash in children with fever: a survey of parents' knowledge



- **127 parents interrogés**
- **Signe d'alerte le plus inquiétant en cas de fièvre**
  - Niveau de fièvre (38%)
  - Changement de comportement (28%)
  - Convulsions (10%)
  - Mauvaise réponse aux antipyrétiques (7%)
  - Autres (17%)
- **Notion de rash**
  - Très inquiétant (22%)
  - Assez inquiétant (63%)
  - Peu ou pas inquiétant (15%)
- **Classement par ordre de gravité supposée de 6 éruptions fébriles (6 photos)**
- **Reconnaissance du purpura fébrile : 7% (IC95% : 3-12)**



# Reconnaissance précoce



## MENINGITIS?

KNOW THE SYMPTOMS



### Do the Tumbler Test

Most people with meningococcal septicaemia develop a rash of tiny red 'pin prick' spots, which can rapidly develop into purple bruising. If the rash does not fade when a glass is pressed against it, it could be meningococcal septicaemia. On dark skin, check for the rash on lighter parts of the body, eg. inner eyelids or finger tips.



Rash on dark skin

### Important

Someone who becomes unwell rapidly should be examined particularly carefully for the meningococcal septicaemia rash.

### Other symptoms in babies may include:

- Blotchy skin, quite pale or turning blue
- Tense or bulging soft spot (fontanelle) on the baby's head
- Poor feeding
- High pitched cry/irritable (especially when being held)

### ACT QUICKLY!

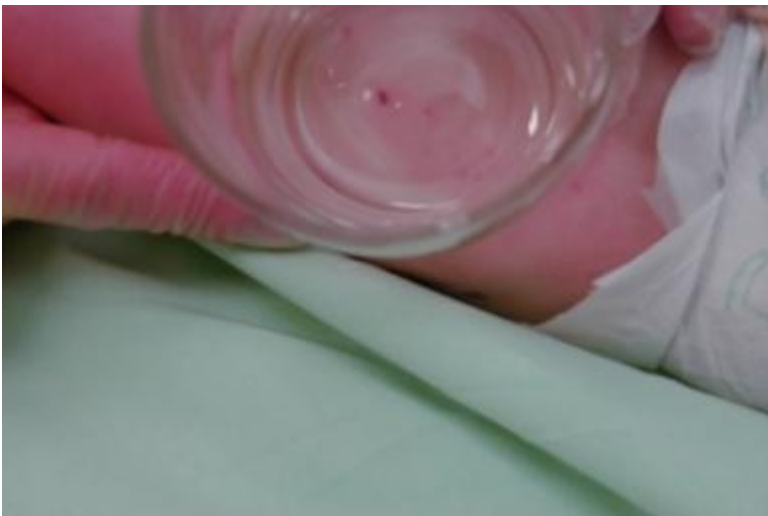
NOT EVERYONE GETS ALL OF THESE SYMPTOMS AND THEY CAN APPEAR IN ANY ORDER

	Meningococcal Septicaemia	Meningitis
Rash	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leg pain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cold hands & feet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Floppy child/ difficulty supporting own weight	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fever, vomiting or diarrhoea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confusion & drowsiness	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Difficulty breathing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abdominal/joint/ muscle pain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abnormal skin colour	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Severe headache	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stiff neck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dislike of bright light	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Body stiffens/jerky movements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

IF YOU SUSPECT EITHER DISEASE GO IMMEDIATELY TO YOUR NEAREST GP OR CASUALTY UNIT














Meningitis can **KILL** in under **4** hours
















To make a donation phone **0117 373 73 73**  
or visit [www.4hours.org](http://www.4hours.org)



# Signes d'alerte de méningococcémie à l'usage des parents. [www.meningitis.org](http://www.meningitis.org)

- Meningitis and septicaemia can be hard to recognise at first. Symptoms can appear in any order, but the first symptoms are usually fever, vomiting, headache and feeling unwell, just like many mild illnesses. The **'red flag' symptoms** often appear earlier than meningitis symptoms like neck stiffness and dislike of light, and before the more **serious symptoms**.
- Not everyone gets all of these symptoms.
- Septicaemia can occur with or without meningitis.

	Septicaemia	Meningitis
<b>Fever and/or vomiting</b> 		
<b>Severe headache</b> 		
<b>Limb/joint/muscle pain</b> <small>(sometimes stomach pain/diarrhoea)</small> 		
<b>Cold hands and feet/shivering</b> 		
<b>Pale or mottled skin</b> 		
<b>Breathing fast/breathless</b> 		

	Septicaemia	Meningitis
<b>Rash</b> <small>(anywhere on the body)</small> 		 Not present in all cases
<b>Stiff neck</b> 		 Less common in young children
<b>Dislike of bright lights</b> 		 Less common in young children
<b>Very sleepy/vacant/difficult to wake</b> 		
<b>Confused/delirious</b> 		
<b>Seizures (fits) may also be seen</b> 		

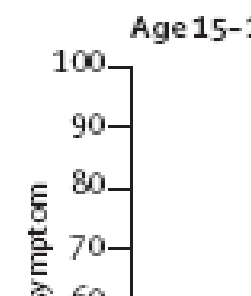
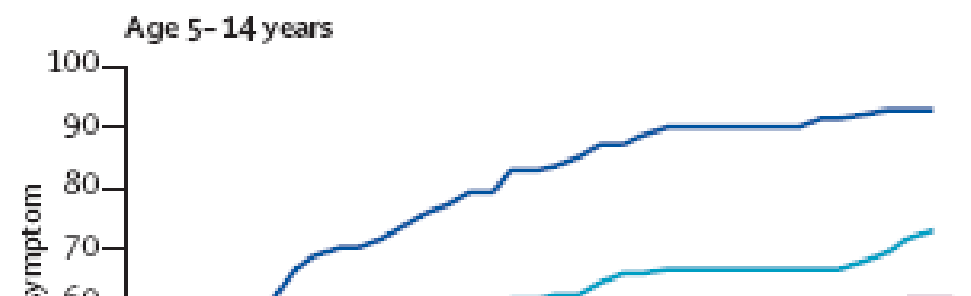
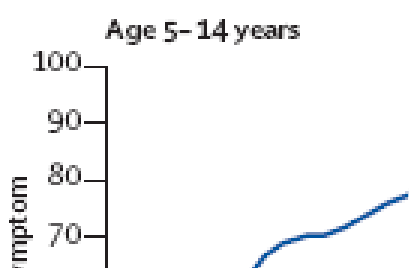
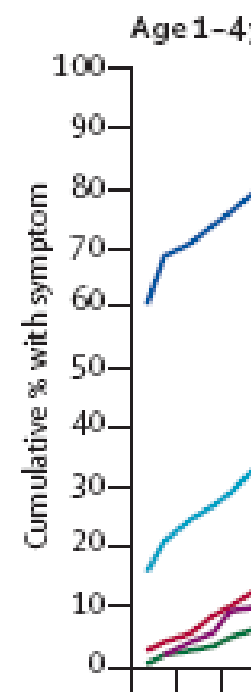
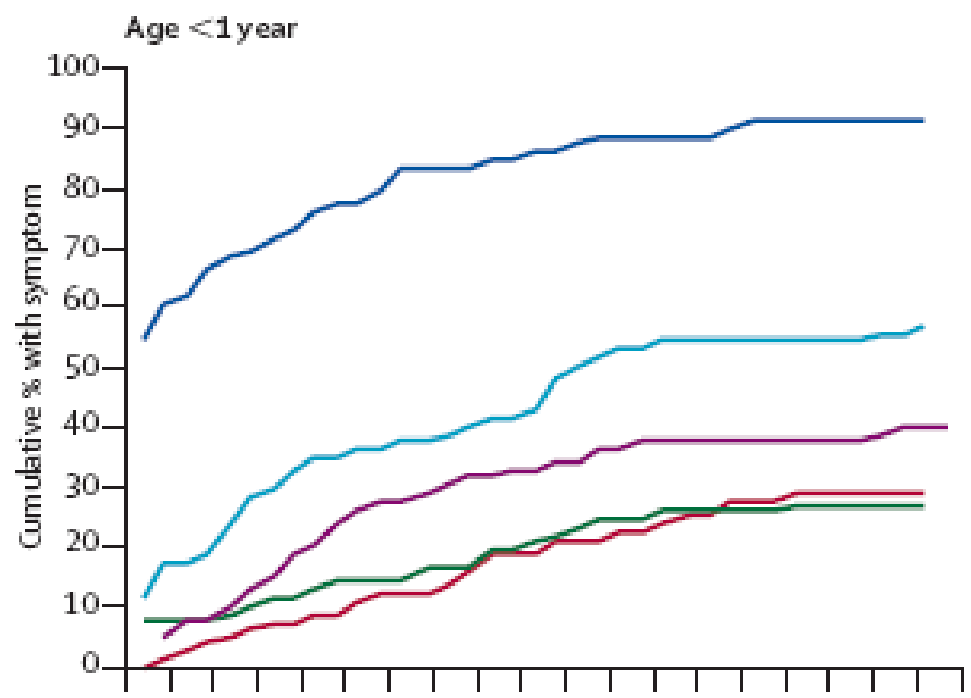
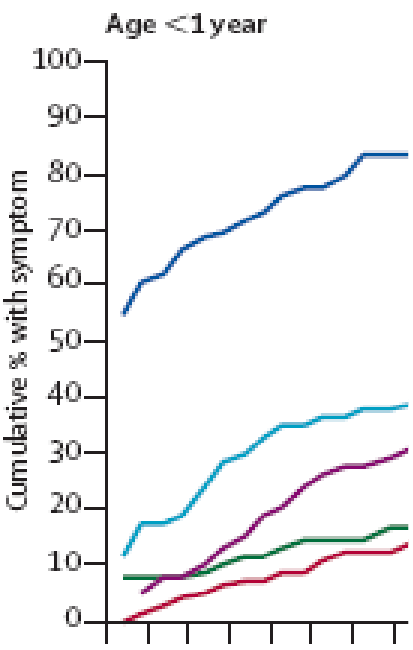
# Reconnaissance clinique des infections à méning

## méning

Fever

- Fever
- Sepsis features
- Impaired mental sta
- Meningism
- Haemorrhagic rash

- Fever
- Sepsis features
- Impaired mental status
- Meningism
- Haemorrhagic rash



# Purpura fébrile : Antibiothérapie

**Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (10/3/2000)**

Actualisé en juin 2006 par le HCSP

**Signes infectieux + purpura**

*(nécrotique ou  
ecchymotique  
de D  $\geq$  3 mm)*



**1 dose d'antibiotique IV (ou IM)**

**« immédiatement,.. quel que soit l'état hémodynamique »**

**= Ceftriaxone ou Céfotaxime (ou Amoxicilline)**

**+ Transfert d'urgence par SMUR à l'Hôpital (prévenir)  
(sous réserve d'un délai d'intervention < 20 min)**

# Difficultés du diagnostic

- Il existe parfois initialement ni purpura ni « aspect toxique »  
série de 381 enfants avec IIM :
  - 45 (12%) dont 82% de 3-36 mois sont examinés aux urgences dans les 48 heures précédentes pour fièvre et renvoyés
  - 2 (4,4%) décédés

Kuppermann N, Pediatrics 1999

- Le purpura peut être précédé ou remplacé par une éruption maculo-papuleuse
  - 69 IIM
  - 26 (38%) avaient une éruption maculo-papuleuse
  - 9 (13%) n'ont eu qu'une éruption maculo-papuleuse

Marzouk O, Arch Dis Child 1991



Purpura meningococccique:  
éléments purpuriques sur un  
fond d'éruption morbilliforme

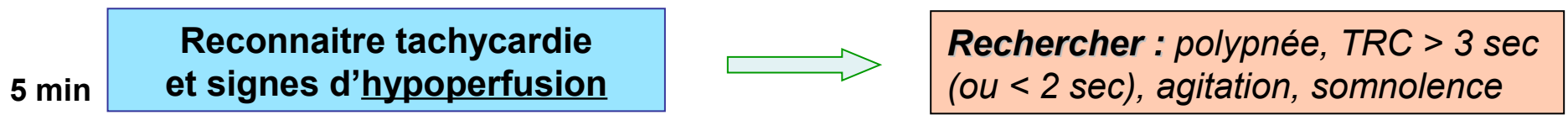
**Association ILL :**

- irritability,
- lethargy,
- low capillary refill:

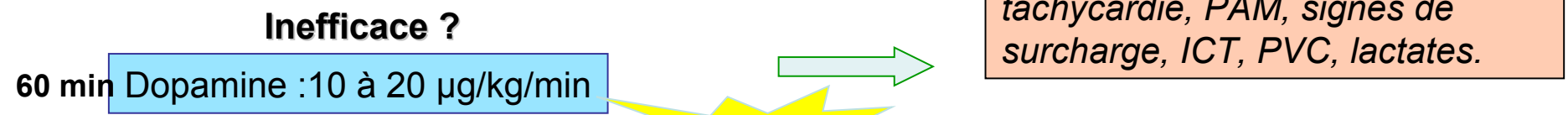
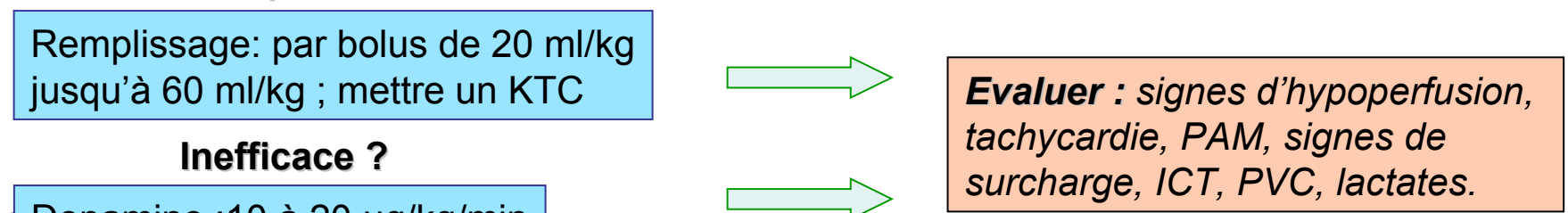
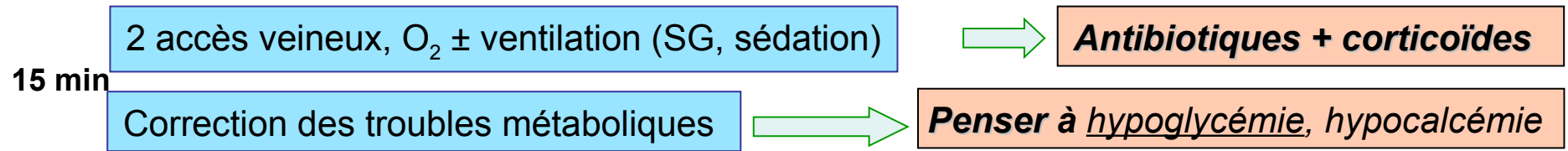
VPN d'infection  
bactérienne grave : 100%  
mais VPP : 20%

# Reconnaître le choc

- **Peut être problématique chez le nourrisson :**
  - Capacité à maintenir par vasoconstriction une pression artérielle normale (voire élevée) la décompensation étant souvent tardive, brutale et irréversible
- **Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome infectieux et de signes de souffrance tissulaire :**
  - Polypnée
  - Tachycardie
  - Cyanose lèvres, extrémités
  - Troubles de conscience
  - Oligurie

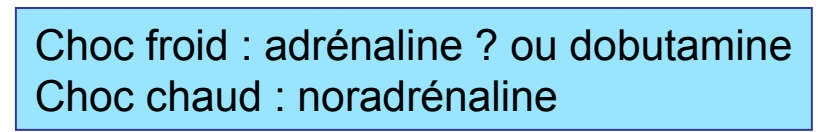
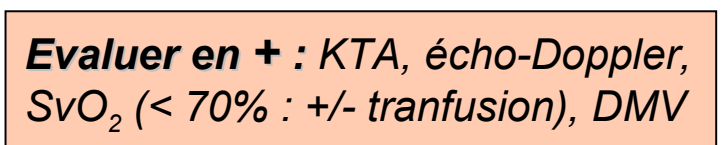


**Choc: traitement initial**

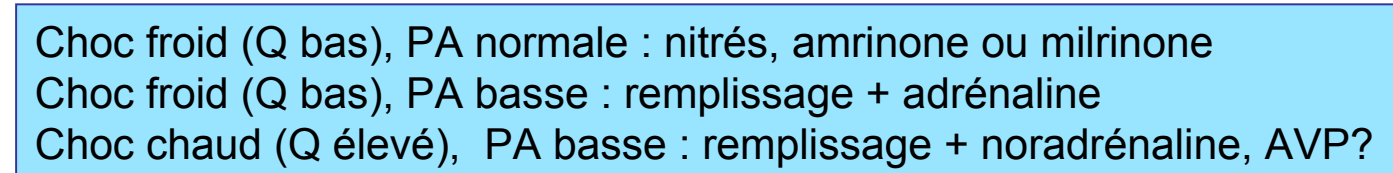
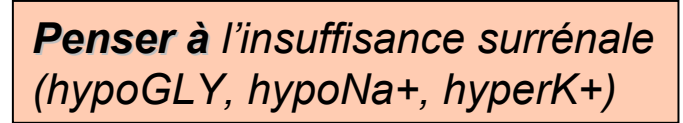


**Choc réfractaire au remplissage et résistant à la dopamine**

**Noradrénaline**



**Choc résistant aux catécholamines**



# Bilan inflammatoire

- **NFS (Neutrophiles)** : < 5000 ; > 15000 mm<sup>3</sup>
- **Plaquettes** < 100 000 mm<sup>3</sup> chez 5 % des enfants normotendus, et 25 % des hypotendus
- **CRP** : élévation retardée (initialement normale)
- **PCT** : élévation précoce  
corrélée à la gravité

Carrol E. Arch Dis Child 2002

Mills G. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006

Leclerc F. Arch Pediatr 2004

## Pas de PL

- Pas de méningite en cas de purpura fulminans
- CI si troubles hémodynamiques et CIVD

# Bilan microbiologique

- **Hémocultures initiales**

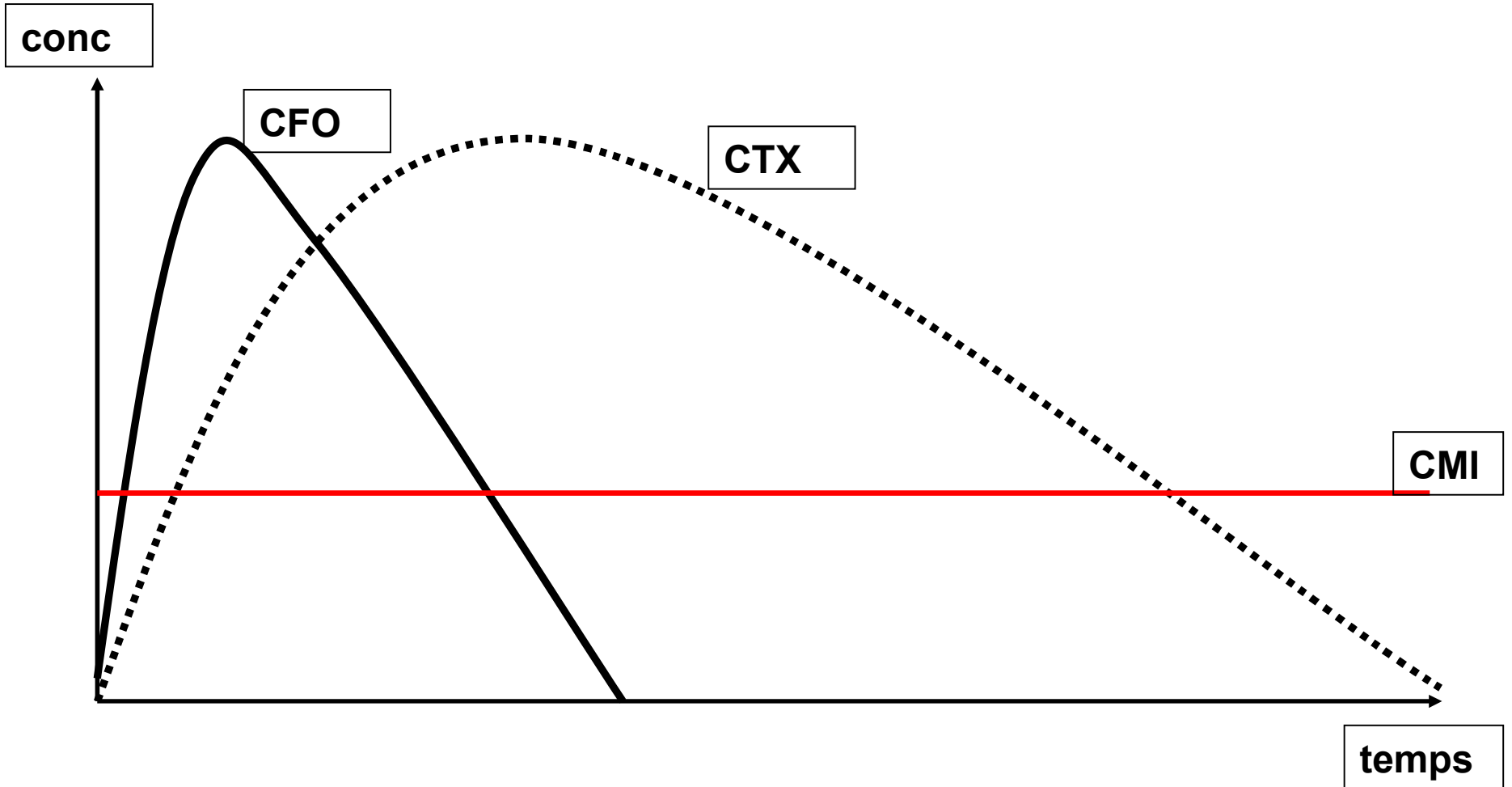
- Volume de sang suffisant
- Positivité dépendante de l'inoculum

- **PCR sur biopsie cutanée (~100% sensibilité)**

- Pas au niveau des extrémités

- **Pas de PL**

# Cinétique des C3G dans le temps



# Corticoïdes

- **Revue chez l'adulte**
  - 17 essais randomisés (n=2138)
  - 3 quasi-randomized trials (n=246)
- **Baisse de mortalité à J28**
  - Quelle que soit la dose de corticoïdes : 35,3% vs. 38,5% ; RR=0,84 [IC95% : 0,71-1,00] ;  $P=0.05$ ;  $I^2=53\%$
  - Faible dose, prolongée de corticoïdes : 37,5% vs. 44% ; RR=0,84 [IC95%=0,72-0,97];  $P=0,02$
- **Correction du choc à J28**
- **Réduction de la durée de séjour en réa de 4,5 jours**  
(8 trials; 95% CI, -7.04 to -1.94;  $P.001$ )
- Pas d'augmentation des saignements, surinfections ou faiblesses musculaires
- Augmentation des hyperGLY et hyperNa+

# Corticoïdes

- **Données chez l'enfant**

(Etude RESOLVE : REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children : a gLobal perspective, F1K-MC-EVBP)

- 104 centres de 18 pays (n=477)
- 193 enfants AVEC et 284 SANS corticoïdes

- **Sévérité comparable**

- **Pas d'effet des corticoïdes**

- Sur la durée du choc (besoins d'amines) : 4,3 vs. 4,5 jours
- Sur la durée de la ventilation mécanique

# Traitements non conventionnels utilisés dans le purpura fulminans

## Pour combattre la cascade inflammatoire

- Immunothérapie => Immuglobulines polyvalentes : RR=0,35 (IC95 % : 0,18-0,69)
- Hémofiltration

## Pour traiter les anomalies de l'hémostase

- Antithrombine,
- Protéine C,
- Activateur du plasminogène (rTPA),
- Echanges plasmatiques,
- Sangsues (Hirudine)

## Pour induire une vasodilatation

- Prostacycline,
- Nitroprussiate de sodium,
- Bloc sympathique,
- Nitroglycérine crème

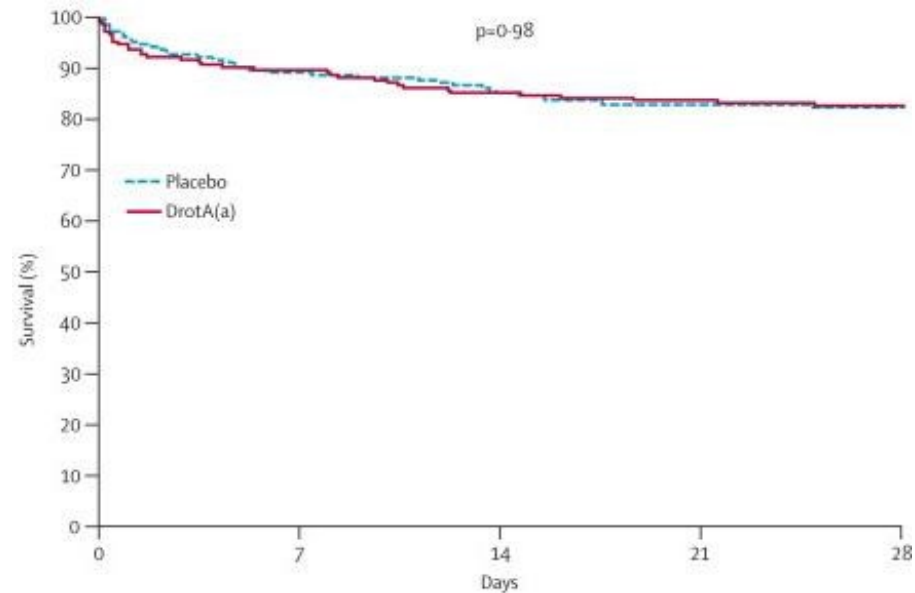
## Divers

- Fasciotomie,
- Oxygénation hyperbare
- Oxygénation extra corporelle

# Protéine C activée

## Efficacy analyses

	Placebo (n=235)	DrotAA (n=239)	p
<b>CTCOFR score</b>			
Days 1-14,* median (IQR)	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (4.0-8.0)	0.72
Day 15, number not resolved (%)	47 (19.8%)	46 (19.2%)	
Day 16, number who died during study(%)	41 (17.3%)	41 (17.1%)	
<b>Mortality</b>			
28-day mortality†, n (%)	41 (17.5%)	41 (17.2%)	0.93
14-day mortality, n (%)	32 (13.6%)	35 (14.6%)	0.78
In-hospital mortality, n (%)	41 (17.3%)	41 (17.1%)	0.95
<b>Clinically relevant subgroups (28-day mortality only)</b>			
Baseline overt DIC‡			0.05
Yes	22 (22.2%)	15 (14.4%)	
No	10 (11.2%)	17 (18.1%)	
Purpura			0.52
Yes	11 (15.9%)	10 (12.7%)	
No	30 (18.8%)	31 (19.4%)	



# Protéine C activée

## Safety analyses

	Placebo* (n=237)	DrotAA* (n=240)	Total* (n=477)	p
<b>Serious adverse events</b>				
Days 0-6	26 (11.0)	25 (10.4)	51 (10.7)	0.85
Days 0-28	45 (19.0)	44 (18.3)	89 (18.7)	0.86
<b>Serious bleeding events</b>				
Days 0-6	8 (3.4)	9 (3.8)	17 (3.6)	0.83
Days 0-28	16 (6.8)	16 (6.7)	32 (6.7)	0.97
<b>CNS bleeding events</b>				
Days 0-6	1 (0.4)†	5 (2.1)†	6 (1.3)	0.22
Days 0-28	5 (2.1)	11 (4.6)	16 (3.4)	0.13
<b>Study-drug related serious adverse events</b>				
Days 0-6	1 (0.4)	10 (4.2)	11 (2.3)	0.01
Days 0-28	2 (0.8)	12 (5.0)	14 (2.9)	0.01
<b>Study-drug related serious bleeding events</b>				
Days 0-6	1 (0.4)	8 (3.3)	9 (1.9)	0.04
Days 0-28	2 (0.8)	10 (4.2)	12 (2.5)	0.04

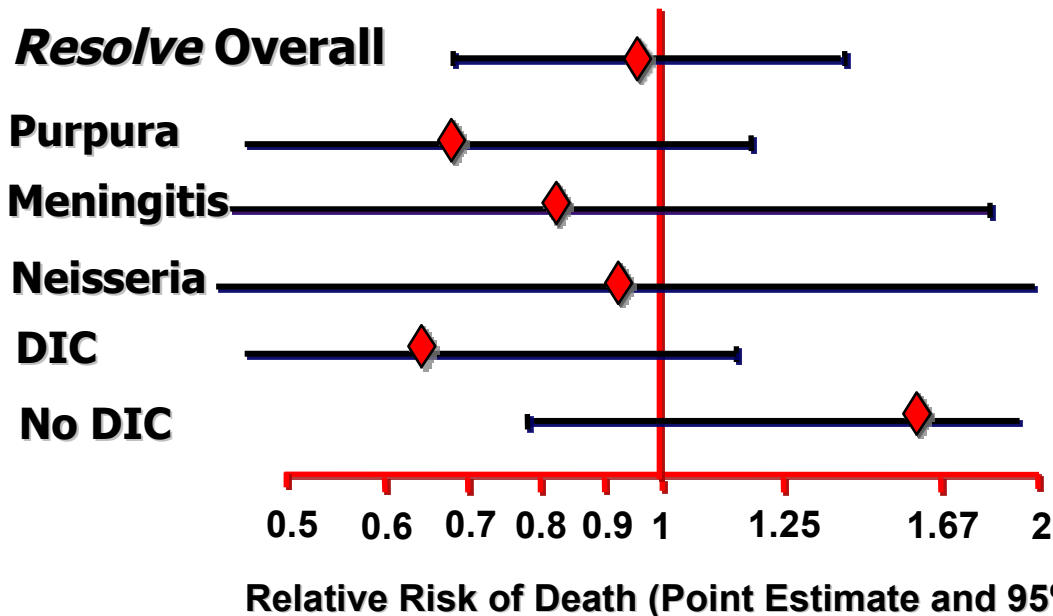
\* Data are number (%).

**Patients < 60 days of age were at increased Risk for serious adverse event (p=0.013).**

# Etude RESOLVE :

## Analyses en sous-groupes

### Mortalité à J28



n	PCA	Placebo	Absolute Risk Reduction
474	17.15%	17.45%	0.3
182	18.2%	26.6%	8.4
170	12.4%	14.8%	2.4
66	8.8%	9.4%	0.6
203	14.4%	22.2%	7.8
183	18.1%	11.2%	-6.9

### Amputations et nécrose (sous-groupes « Méningite » et « Purpura »)

- n=170
- Pas de différences entre les groupes PCA et Placebo

# Protéine C activée

- Etude rétrospective multicentrique allemande (2002-2005)
- n = 94 (46 centres)
- Décès = 22,3% ; greffe de peau = 9% ; amputation = 5,3%
- Protéine C activée : 100 UI/kg
- Différence survivants/décédés :
  - Taux de Protéine C plus bas chez les décédés ( $p < 0,05$ )
  - CIVD à l'admission plus fréquente chez les décédés ( $p < 0,01$ )
  - Temps entre l'admission et le début de la Protéine C Activée plus long dans le groupe de patients décédés ( $p = 0,03$ ).
- Effets indésirables : n=4 chez 3 patients, tous peu sévères (épistaxis ou saignement pharyngé, épanchement pleural, fièvre)
- Comparé à une série historique, moins de chir. plastique ou d'amputation

# Protéine C activée

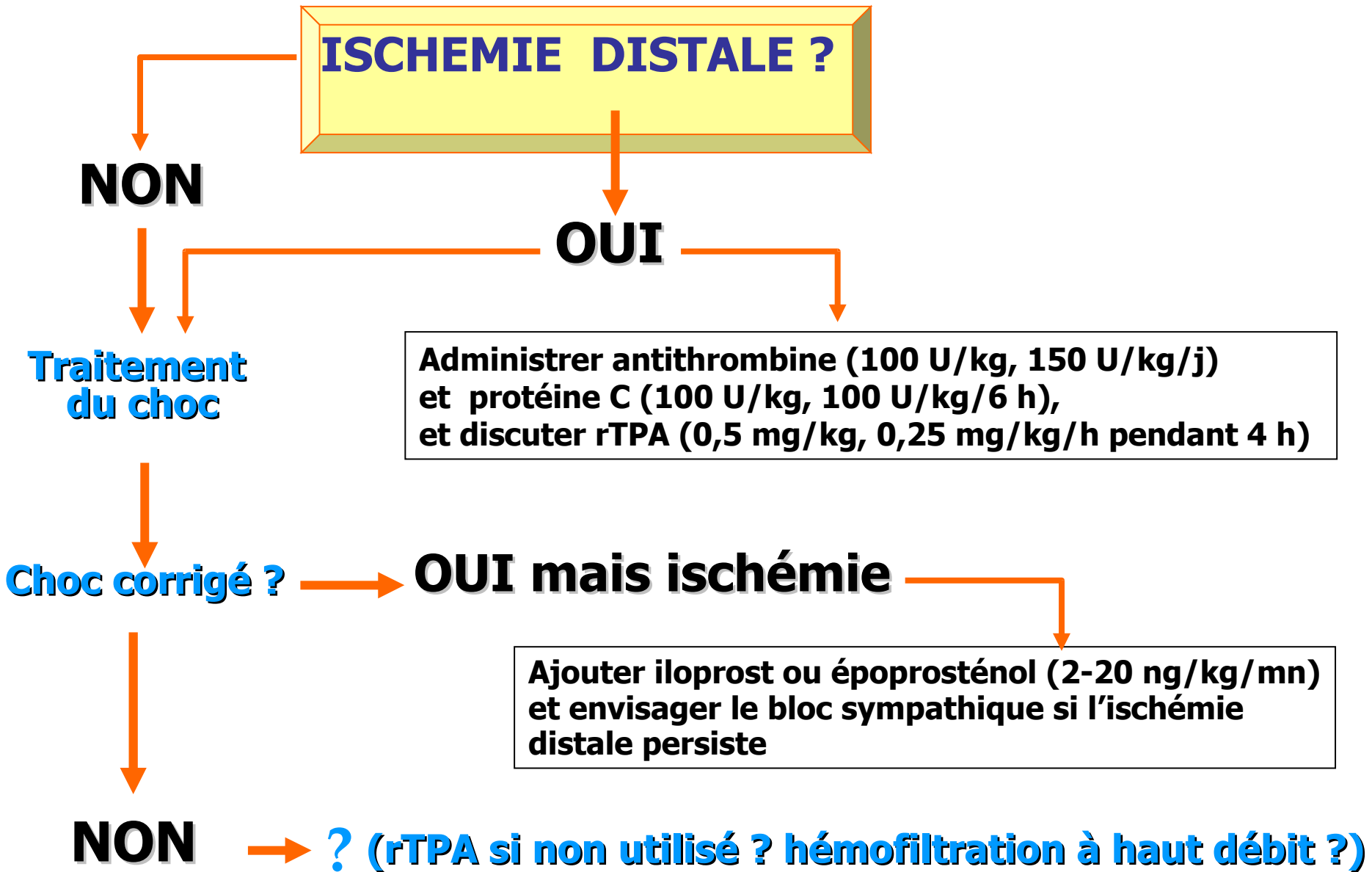


- **Cochrane 2011**

- 5 RCTs
- 5101 patients
- Primary outcome : 28-day mortality

- **Résultats**

- Pas de réduction de mortalité à J28 :  
pooled RR=0.97, 95%CI: 0.78–1.22; p=0.82, I<sup>2</sup>=68%
- Augmentation du risque de saignement  
pooled RR=1.47, 95%CI: 1.09–2.00; p=0.01, I<sup>2</sup>=0%
- Chez les enfants, pas de réduction de mortalité à J28  
pooled RR=0.98, 95%CI: 0.66–1.46; p=0.93



**PROPOSITION D'UTILISATION DES TRAITEMENTS NON-CONVENTIONNELS DANS LE PURPURA FULMINANS**

Before rt PA

After rt-PA



## rtPA

### 3 enfants traités : reperfusion chez 2

Protocole : 0,5 mg/kg/h sans dose de charge  
+ Plasma (pour augmenter les facteurs)  
mais pas de plaquettes (apportent du PAI1)

Walk T, Van Deuren M. (personnal communication)

## Sangsues



Figure 1. First medicinal leech application at the base of the fourth metacarpal-phalangeal joint.



Figure 2. Application of second medicinal leech.

# Evolution des formes graves

**2/3 des décès**

Eruption,  
arthrites,  
péricardite

Lésions osseuses :  
- déformation,  
- raccourcissement



H24

H48

J4

J10

DMV :  
- IRA  
- SDRA

Excisions, greffes,  
amputations

**Guérison sans  
séquelle neurologique**  
*Suivi psychologique*

Shears D. PCCM 2005;6:39.



**MI gauche**



**MI droit**

**Grand placard de nécrose cutanée**



## Ischémies distales localisées

# Ischémies distales étendues



# Ischémie distale



# Amputation



**Complications secondaires à l'amputation**

Amputation Group	No. of Patients	Scar Contracture*	Symptomatic Stump Overgrowth*	Infection*
Upper extremity				
0 amputations	27	6/27 (22%)	Not applicable	0/27
1 amputation	4	3/4 (75%)	0/4	0/4
2 amputations	17	5/17 (29%)	0/17	0/17
Total	48	14/48 (29%)	0/48	0/48
Lower extremity				
0 amputations	14	7/14 (50%)	Not applicable	2/14 (14%)
1 amputation	8	6/8 (75%)	1/8 (13%)	1/8 (13%)
2 amputations	26	6/26 (23%)	10/26 (38%)	7/26 (27%)
Total	48	19/48 (40%)	11/48 (23%)	10/48 (21%)

\*Number of patients with sequela/number of patients in amputation group (%).

Age at Onset of Sepsis (yr)	Time Between Sepsis and Subsequent Infection (yr)	Site of Infection	Microorganism Isolated
0.7	1	Below-the-knee amp. stump	<i>Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacteroides</i>
0.8	8	Syme amp. stump	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	7	Below-the-knee amp. stump	<i>Staphylococcus aureus</i>
3	2	Below-the-knee amp. stump	<i>Staphylococcus aureus</i>
1.4	15	Thigh	No fomal growth
1.9	8	Below-the-knee amp. stump	<i>Staphylococcus aureus</i>
2.9	2	Below-the-knee amp. stump	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	16	Below-the-knee amp. stump	Beta-hemolytic Streptococcus Group A, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , Post-streptococcal species
4.9	13	Above-the-knee amp. stump	<i>Corynebacterium</i> , coagulase-neg. <i>Staphylococcus</i> species
0.7	2	Prox. part of tibia	<i>Staphylococcus aureus, Corynebacterium</i>

**Complications infectieuses secondaires :**

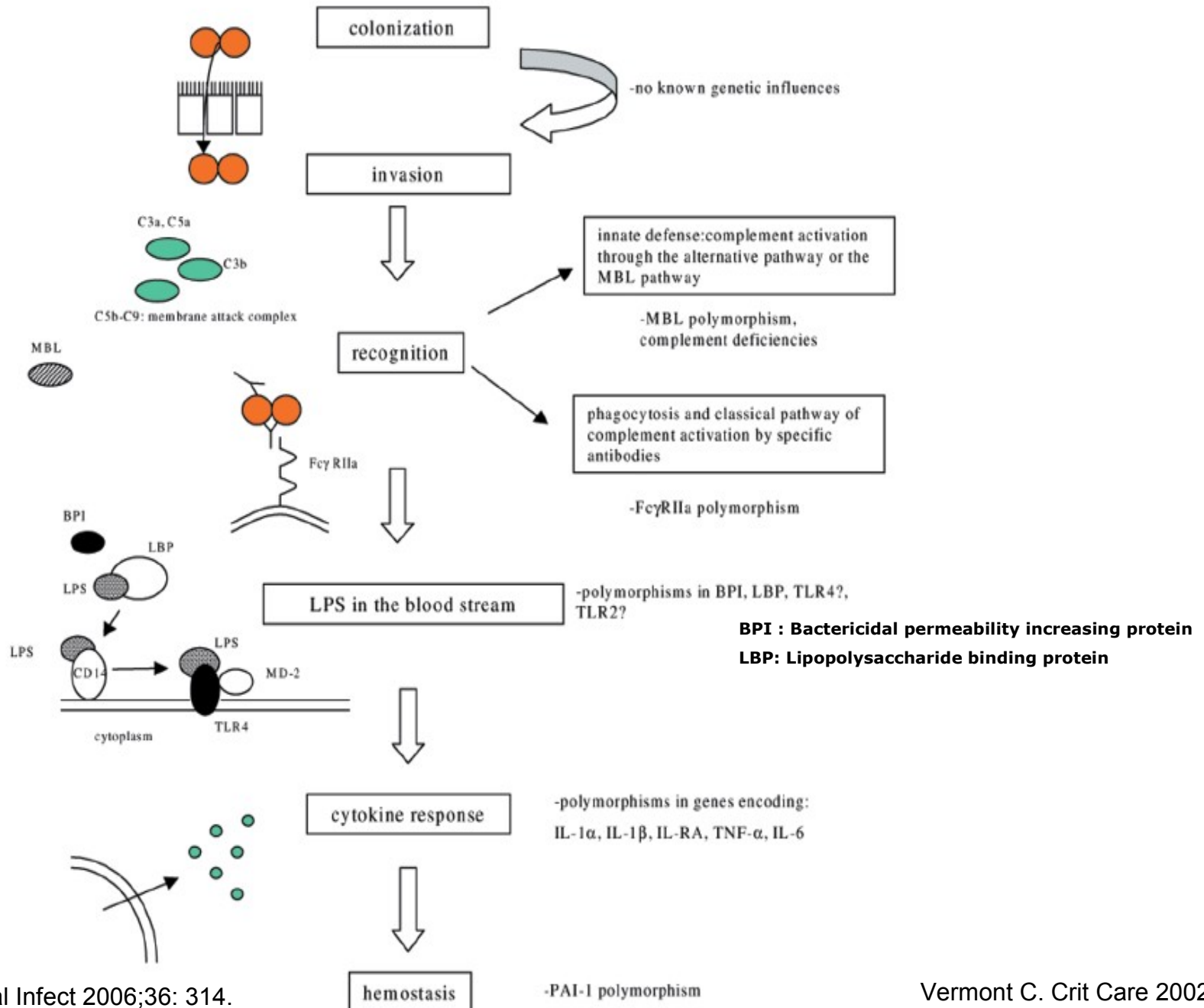
délai et pathogènes en cause

n = 10 (21%)

En moyenne 7 ans après

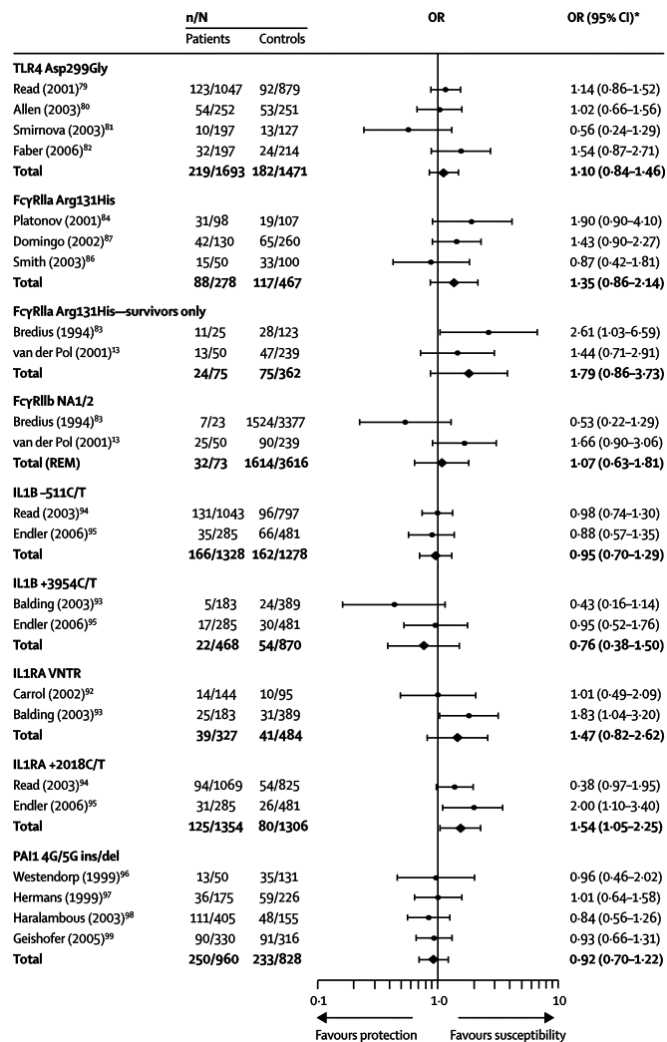
Os et/ou tissus mous

# Polymorphisme génétique des infections à méningocoque

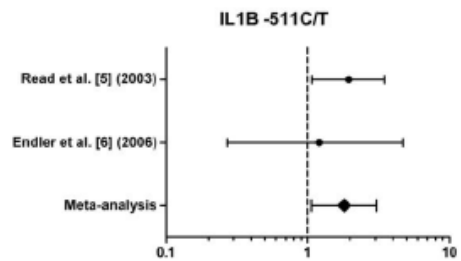
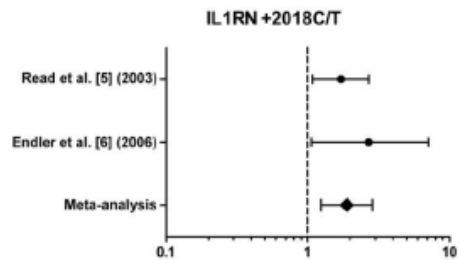
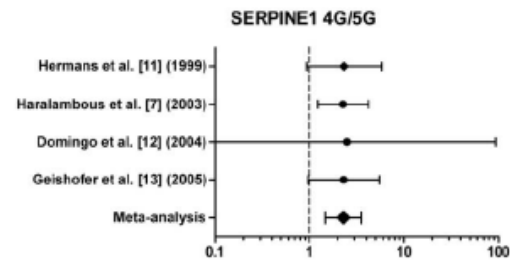


# Aucun polymorphisme n'induit une susceptibilité aux IIM

## Seuls 3 d'entre eux sont associés au décès en cas d'IIM



Genetic association studies on susceptibility to meningococcal disease



Genetic association studies of the outcome in meningococcal disease.

# Prévention

- Autour d'un cas
- Vaccination

# Prophylaxie autour d'un cas d'IIM

- **Objectif : prévention des cas secondaires**

 2 % des méningococcies (INVS 2001)

- précoces : 24 h à 10 j après dernier contact avec cas index (1 %)
- tardifs : > 10 j après dernier contact avec cas index (1 %)

- **Déclaration Obligatoire** auprès de l'ARS

- **Chimioprophylaxie** : Rifampicine pendant 2 jours

- adulte : 600mg x 2 fois / j
- enfant : 10 mg/kg x 2 fois / j

si CI : Spiramycine : 5 j, 75.000U/kg x 2 fois / j

Ciprofloxacine

- **Vaccination** (si A, C, Y, W135)

# 13 pays européens ont déjà généralisé la vaccination par le vaccin MC



Les 6 raisons  
d'une recommandation  
généralisée du vaccin MC  
en France en 2009

# 1. La France a désormais l'un des taux d'IIM C à méningocoque C les plus élevés d'Europe

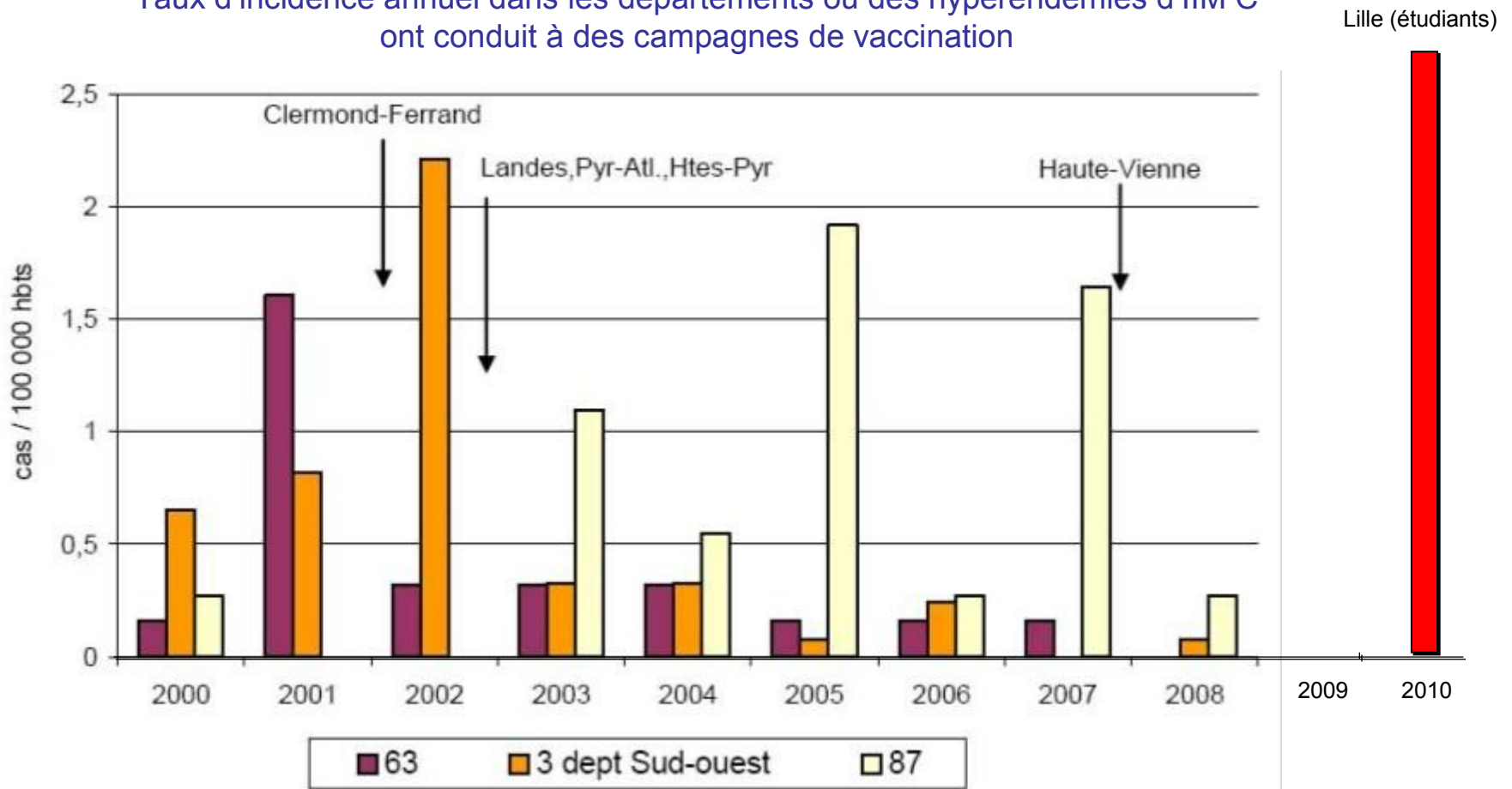
Etat des lieux dans certains pays Européens

	Incidence 1999	Incidence 2006	Vaccination	Age	Rattrapage
Royaume-Uni	1,840	0,053	1999	NRS	< 19 ans
Pays-Bas	0,523	0,025	2002	14 mois	1-18 ans
Suisse	0,752	0,228	2006	12 mois rappel 11-15 ans	-
Allemagne	0,107	0,164	2006	11-23 mois	-
France	0,164	0,278	-	-	-

## 2. Augmentation des alertes

### Importantes fluctuations cycliques du nombre de cas d'IIM C

Taux d'incidence annuel dans les départements où des hyperendémies d'IIM C ont conduit à des campagnes de vaccination

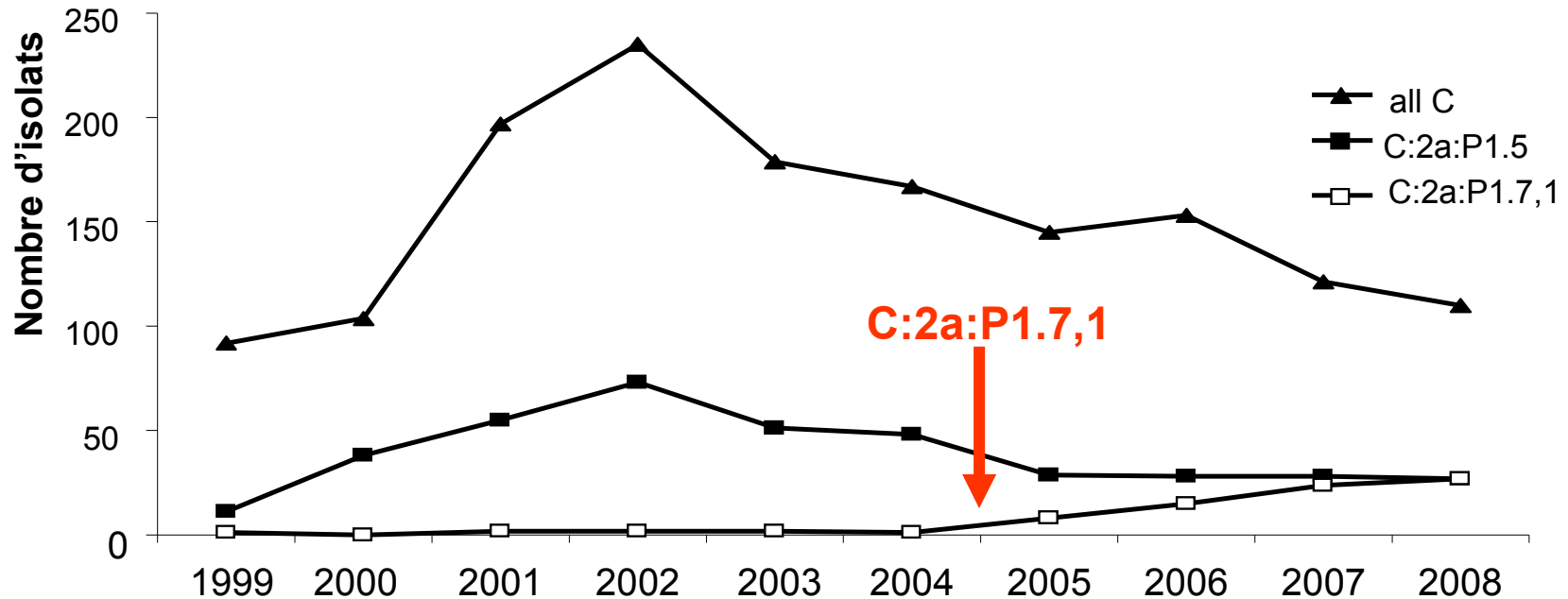


### 3. Émergence d'un nouveau clone virulent souches C:2a:P1.7,1 / ST-11

Remplacement du phénotype actuel C:2a:P1.5/ST-11

Acquisition d'un nouveau PorA (anticorps bactéricides)

**C:2a :P1.7,1 =1,1% des souches d'IIM C en 2005 versus 24% en 2008**



Lésions purpuriques extensives 42 % (26% pour les autres C ;  $p = 0,04$ )

Mortalité : 22 % (15% pour les autres C ;  $p = 0,1$ )

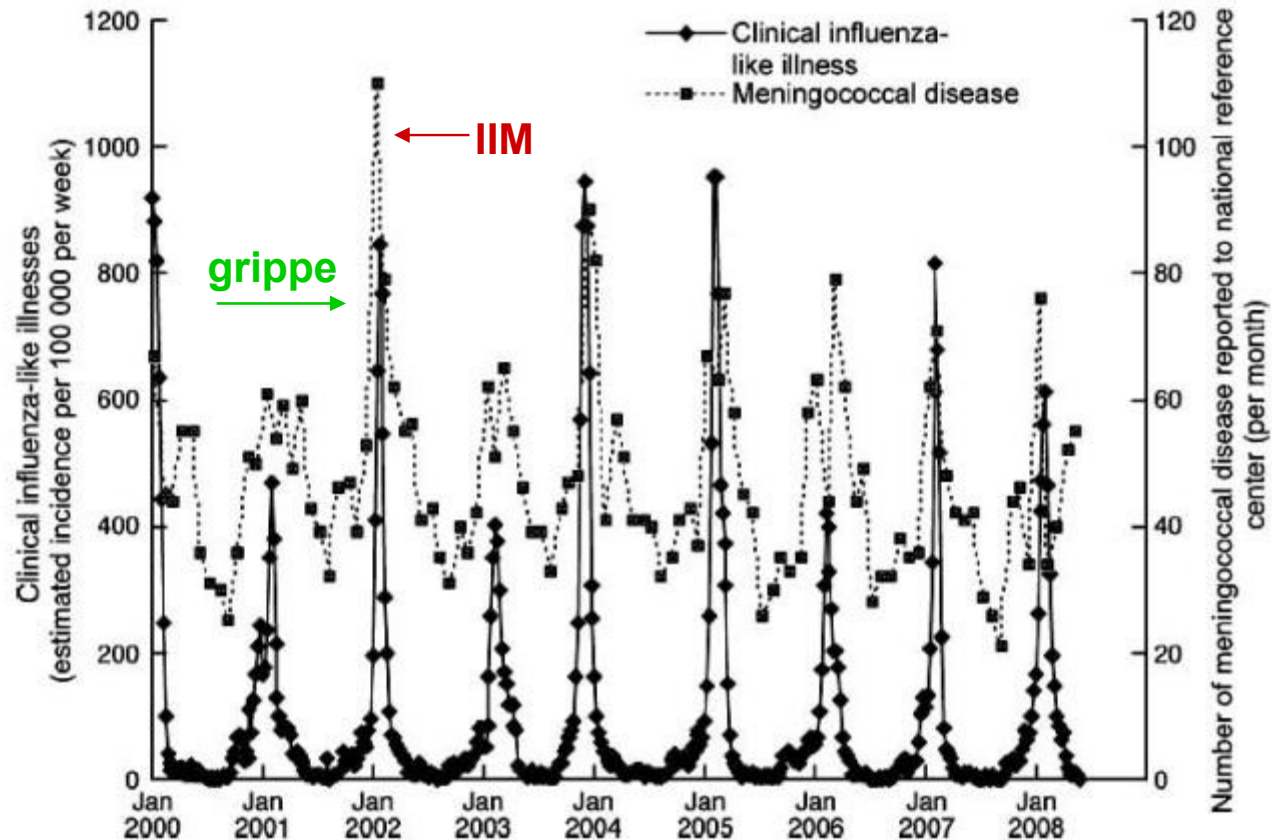
CNR

# IIM C plus graves que les IIM B (France)

	IIM B	IIM C
Taux mortalité 2008	10%	19%
Taux de purpura fulminans 2008	26%	39%

- » Les séquelles des IIM C sont plus graves que celles des IIM B
- » La majorité (77% en 2008) des souches C sont du complexe clonal ST-11 (très virulent)
- » Les souches du sérotype B sont beaucoup plus hétérogènes

# 4. Association spatio-temporelle entre virus de la grippe et IIM

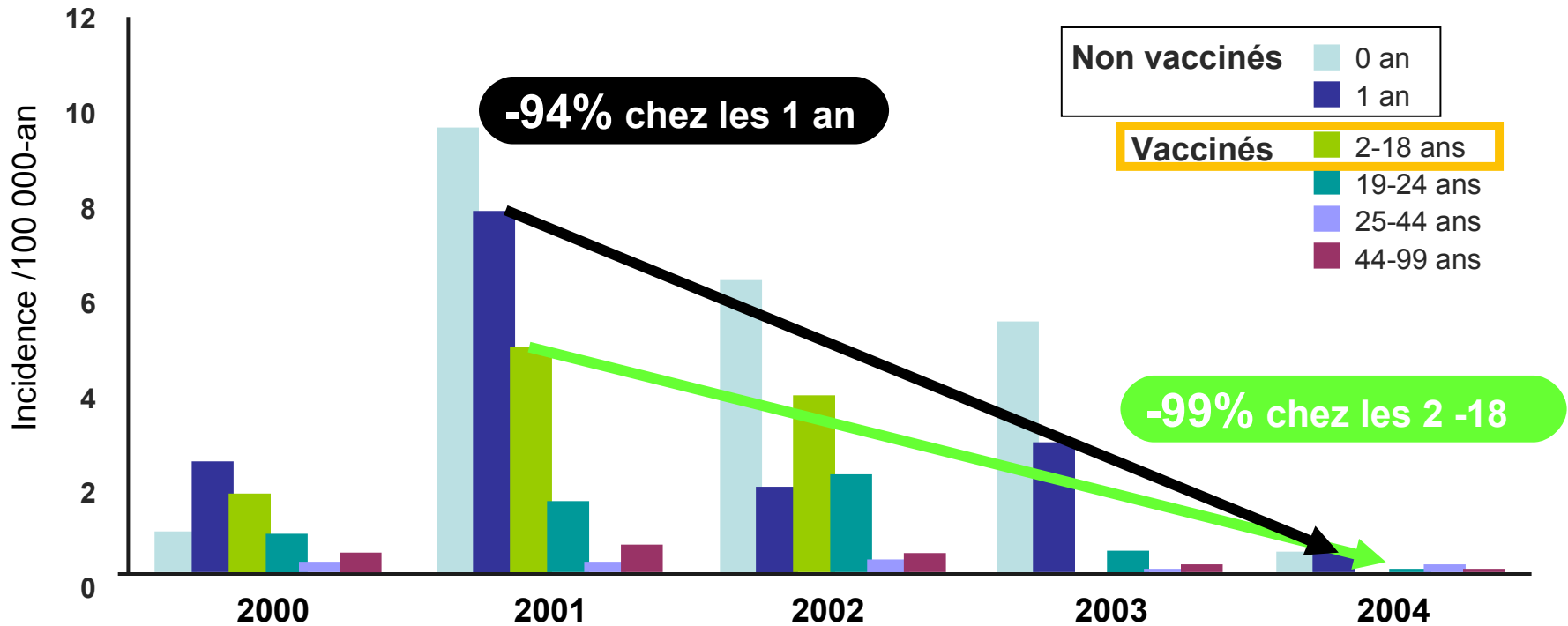


Evolution de l'incidence/100 000 par semaine de la grippe (axe de gauche) et du nombre de cas mensuel d'IIM (axe de droite), en France, entre janvier 2000 et janvier 2008, d'après les données du centre de référence du méningocoque et des réseaux sentinelles de surveillance de la grippe

# 5. Efficacité des programmes de vaccination

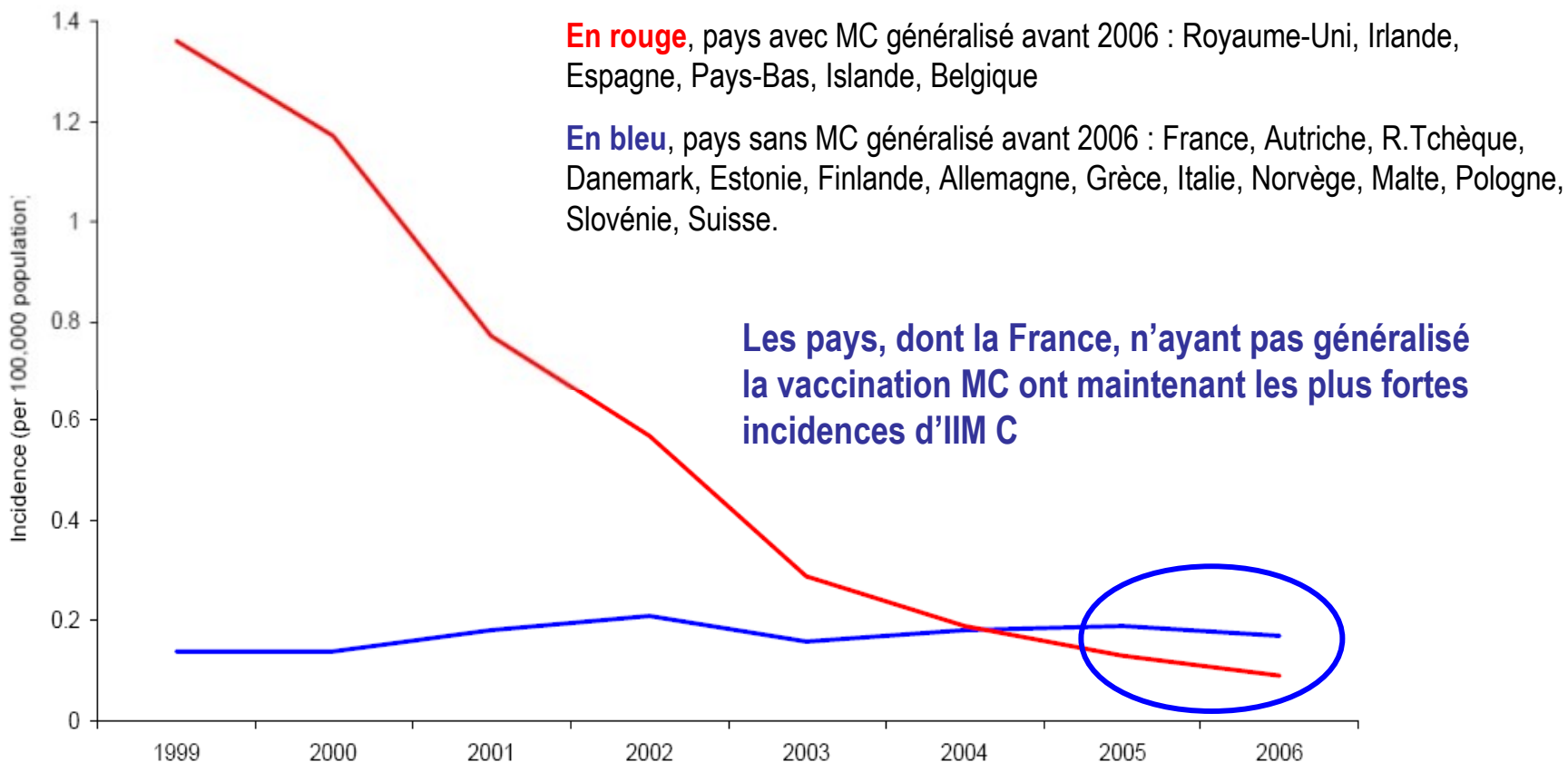
## Baisse de l'incidence des IIM C dans la population générale aux Pays-Bas

Généralisation en septembre 2002:  
1 dose unique à 14 mois + rattrapage jusqu'à 18 ans  
Incidence des IIMC par âge et par année



Taux de couverture vaccinale globale : 94%

# 5. Efficacité de la vaccination MC généralisée en Europe

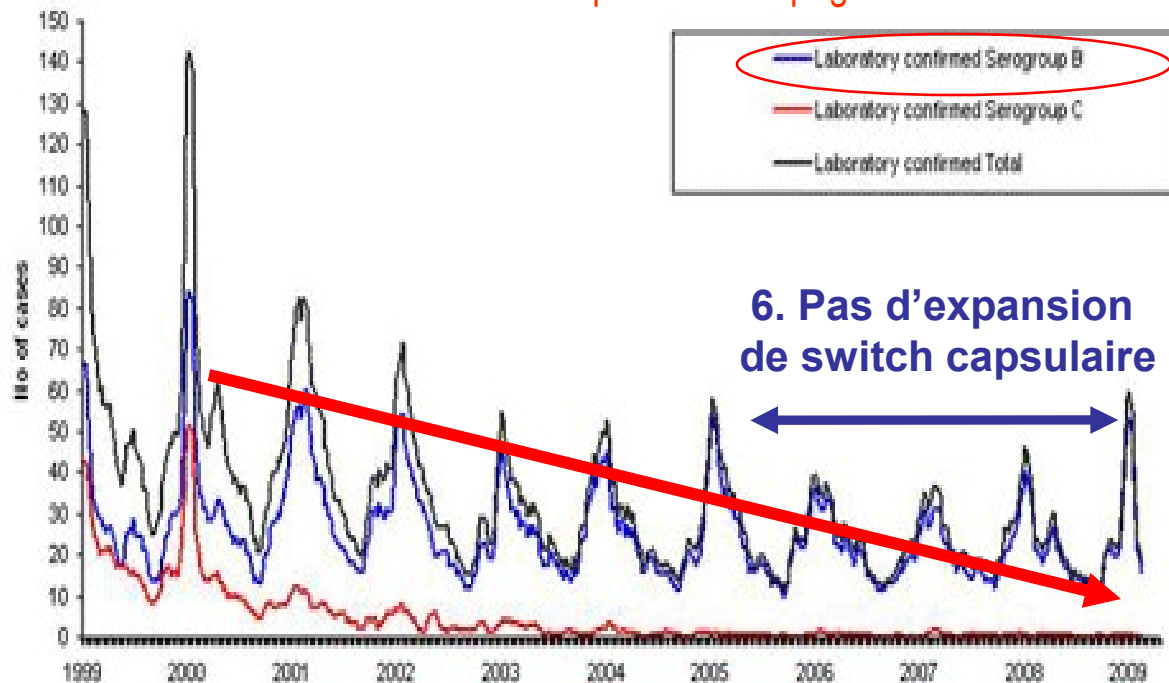


# 6. Pas de switch capsulaire dans la population générale au Royaume-Uni

**Baisse > 90% des cas d'IIM C dans la population générale**

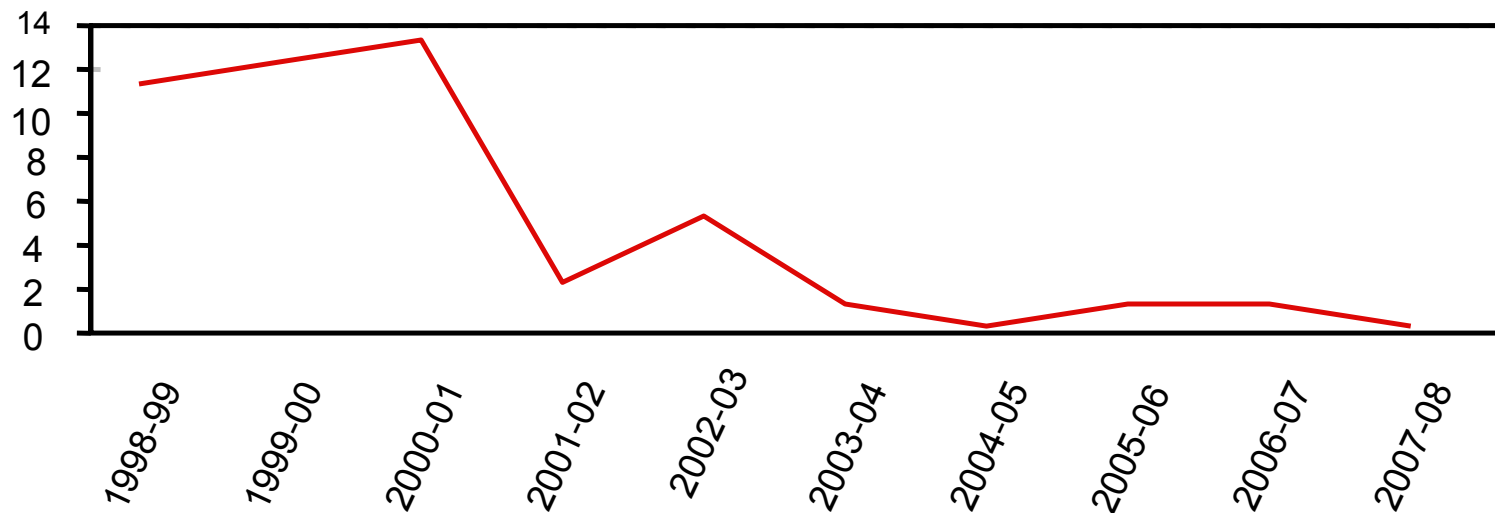
Généralisation de la vaccination MCC en novembre 1999

Taux de couverture vaccinale > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage



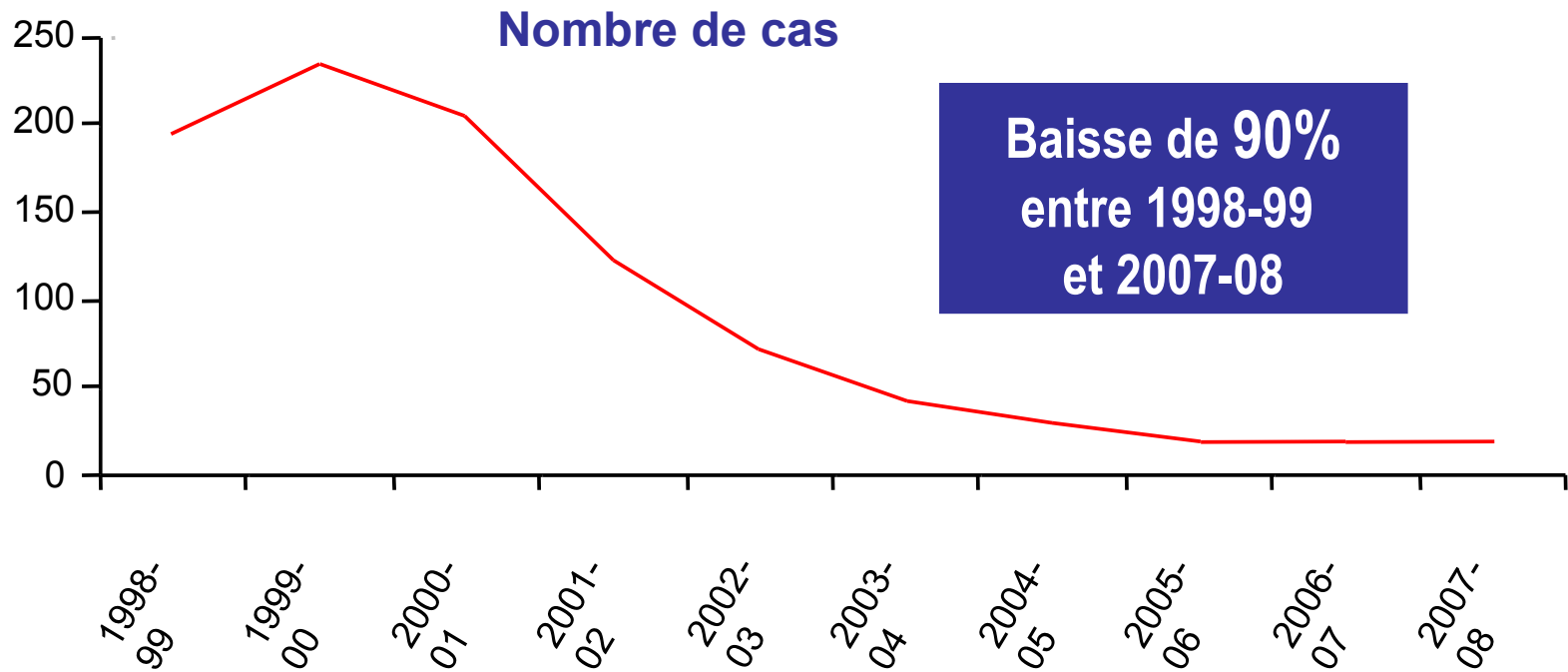
# Et....Un effet indirect chez les nourrissons de moins de 3 mois au Royaume-Uni ++++

Nombre de cas d'IIM C chez les nourrissons de moins de 3 mois



Taux de couverture vaccinale : > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage.

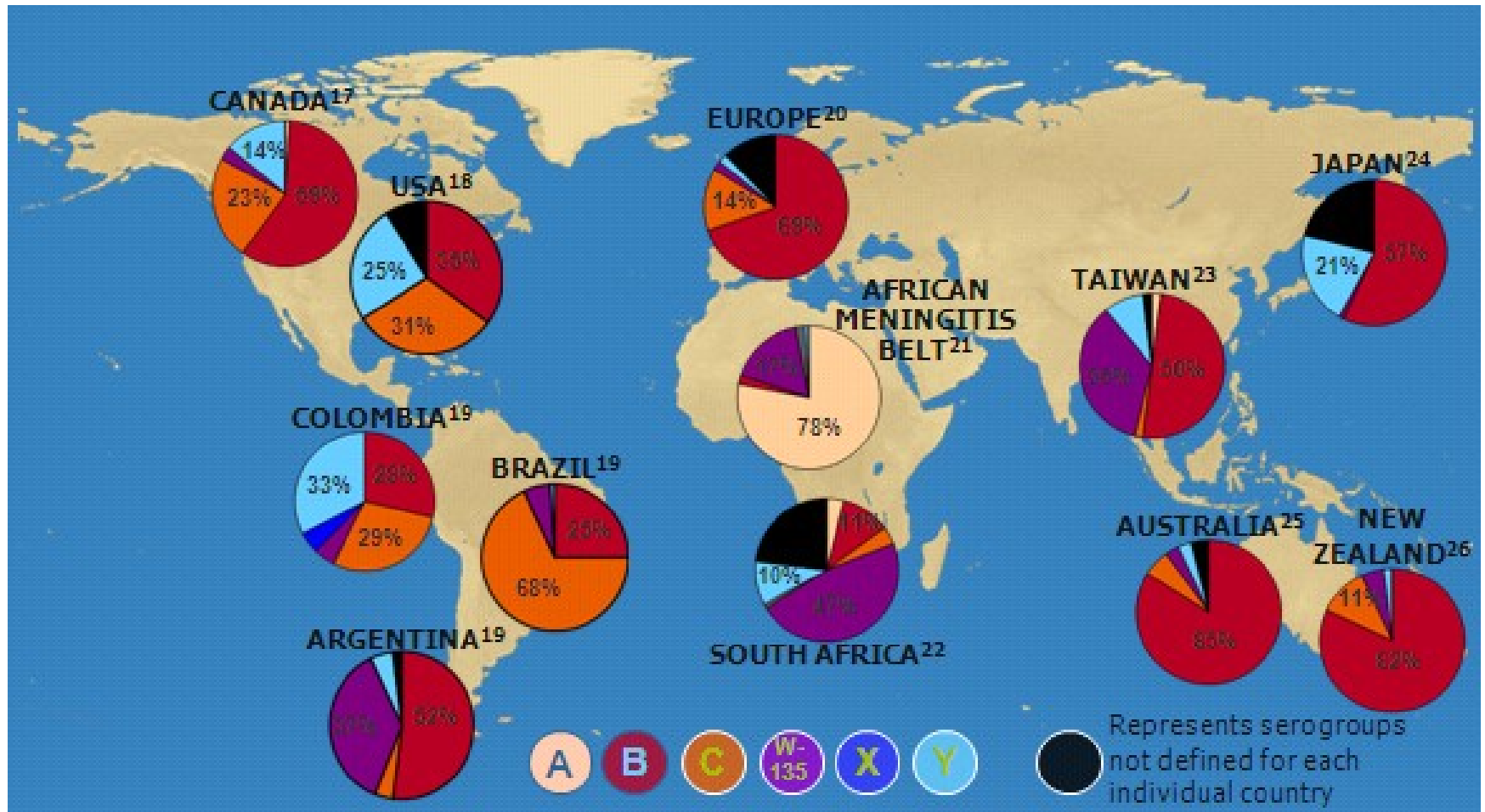
## Et....Un effet indirect chez les adultes de plus de 25 ans au Royaume-Uni +++



Taux de couverture vaccinale : > 90% pour la vaccination de routine et autour de 85% pour le rattrapage

# Distribution globale des principaux sérogroupes pathogènes de *Neisseria meningitidis*

(selon les données disponibles dans la littérature scientifique)



(17) PHAC. *Canada Comm Dis Rep.* 2009;36:1-40; (18) CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2008; (19) Informe Regional de SIREVA II, 2008. Washington, DC: OPS; 2009; (20) Czumbel I, et al. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden. 2009; (21) Nicolas P, et al. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5129-5135; (22) Von Gottberg A, et al. *Clin Infect Dis.* 2008;46:377-386; (23) Chiou CS, et al. *BMC Infect Dis.* 2006;6:25; (24) Takahashi H, et al. *J Med Microbiol.* 2004;53:657-662; (25) Australian Meningococcal Surveillance Programme. *CDI.* 2009;33:259-267; (26) Martin D, et al. Wellington, New Zealand: Ministry of Health; 2008.



# Haut Conseil de la santé publique

---

## AVIS

---

relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent  
A, C, Y, W135 Menveo®

25 juin 2010

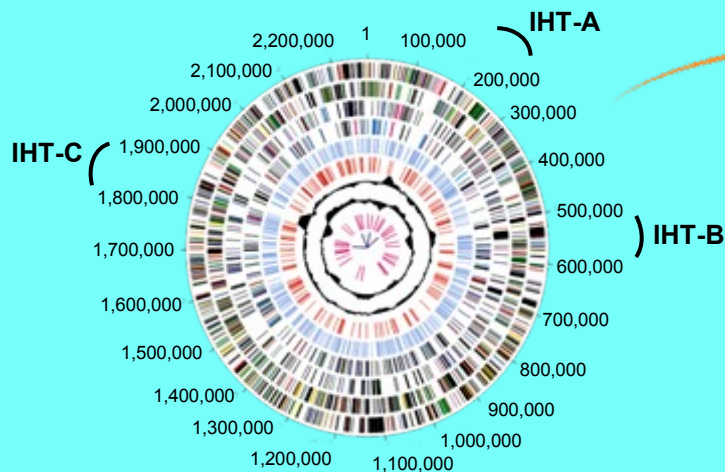
---

- **Immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition**
  - les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque [7-9],
  - les + de 11 ans exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135
    - contact avec un cas dans les 10j,
    - Voyage en zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135 (au moins 10 jours avant le départ),
    - au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah). La vaccination doit être pratiquée au moins 10 jours avant le départ.
  
- **Immunisation des sujets âgés de 2 ans et plus,**
  - porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A,
  - porteurs d'un déficit en properdine,
  - ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle

# Vaccin anti-méningocoque B

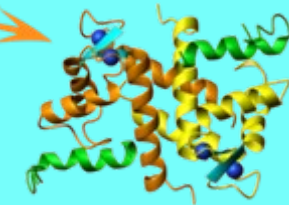
## Vaccinologie Inverse

Séquence génomique,  
ORFs identifie les nouvelles protéines de  
surface potentielles



Les protéines exprimées chez  
*Escherichia coli* sont purifiées et  
utilisées pour immuniser la souris

Expression  
et  
purification



Protéines  
Purifiées

Serum utilisé pour  
confirmer les nouvelles  
protéines de surface



Immunisations

Identification d'une  
nouvelle protéine  
antigénique avec  
activité bactericide



ORF=open reading frame.

D'après Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-91; Tettelin H, et al. *Science*. 2000; 287:1809-15.