SANTÉ

SANTÉ PUBLIQUE

Protection sanitaire, maladies, toxicomanie, épidémiologie, vaccination, hygiène

MINISTÈRE DU TRAVAIL,
DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Secrétariat d'État à la santé

Direction générale de la santé

Sous-direction prévention
des risques infectieux

Bureau risques infectieux
et politique vaccinale

Instruction DGS/RI1 nº 2011-33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

NOR : *ETSP1102779C*

Validée par le CNP le 17 décembre 2010 – Visa CNP 2010-291.

Date d'application : immédiate.

Résumé : la présente circulaire a pour objet d'une part de préciser la prise en charge d'un cas d'infection invasive à méningocoque ainsi que la prophylaxie autour de ce cas et d'autre part de définir la conduite à tenir devant une situation inhabituelle.

Mots clés : infection invasive à méningocoque – signalement – notification – sujets contacts – prophylaxie – antibioprophylaxie – vaccination – situation inhabituelle – épidémie.

Références :

Les articles L. 3113-1 ; R. 3113-1 à R. 3113-5 et D. 3113-6 et 7 du code de la santé publique ;

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 19 mai 2006 sur la définition des cas d'infection invasive à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire ;

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 22 septembre 2006 sur la conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* ;

Circulaire DGS/RI1/DUS nº 2009-58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des IIM B:14:P1,7,16 en Seine-Maritime et dans la Somme.

Texte abrogé : circulaire DGS/5C nº 2006-458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Annexe : Guide pratique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque.

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé à Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé (pour exécution et diffusion).

La présente instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (IIM) remplace la précédente circulaire dont l'actualisation était nécessaire, notamment du fait de la modification des recommandations de la vaccination antiméningococcique.

Cette instruction poursuit les mêmes objectifs que la précédente circulaire, c'est-à-dire :
– réduire la létalité des IIM ;
– empêcher l'apparition de la maladie chez les sujets contacts ;
– rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente ;
– rationaliser la prophylaxie, notamment en maîtrisant l'antibioprophylaxie afin d'éviter l'apparition de résistance aux antibiotiques utilisés.

Cette instruction se présente sous la forme d'un guide pratique « Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque » comportant onze fiches techniques dans lesquelles sont intégrées les références essentielles et les sites à consulter, accompagnées d'annexes.

Chaque fiche aborde un thème différent permettant ainsi une consultation facilitée du texte, en fonction des informations recherchées par le lecteur.

Ce guide a été élaboré à partir des travaux d'un groupe d'experts chargé par la direction générale de la santé de l'actualisation de la circulaire DGS/5C n° 2006-458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Après un rappel sur l'histoire naturelle de l'infection à *Neisseria meningitidis* (méningocoque) et sur les techniques du diagnostic bactériologique, le guide précise la conduite à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* en préhospitalier et vis-à-vis du malade suspect d'IIM à l'hôpital.

Le guide rappelle ensuite les critères de définition d'un cas d'IIM et les modalités de la déclaration obligatoire. Il définit les modalités d'identification des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie, antibioprophylaxie et vaccination, et formalise les procédures d'intervention à leur niveau.

Dans les fiches suivantes, le guide décrit les explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination. Il détermine ensuite les actions à mettre en place par les différents acteurs devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM. Enfin, il expose les modalités de prise en charge et de remboursement des prophylaxies.

L'actualisation concerne plus particulièrement les points suivants :
– les techniques diagnostiques ;
– les données épidémiologiques ;
– l'antibioprophylaxie autour d'un cas ;
– la stratégie de prophylaxie par la vaccination autour d'un cas.

Cette instruction ne traite pas des recommandations relatives à la prophylaxie vaccinale à mettre en œuvre autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16.

À partir de 2003, le département de Seine-Maritime a connu une situation d'hyperendémie d'IIM de sérogroupe B, liées à une souche particulière : le clone B:14:P1.7,16. La situation épidémiologique et l'existence d'un vaccin efficace, MenBvac®, développé par l'Institut de santé publique de Norvège (NIPH), ont conduit à la mise en œuvre par les autorités sanitaires de campagnes de vaccination contre la souche B:14:P1.7,16 pour éradiquer ces foyers. Ces campagnes ont démarré en 2006 en Seine-Maritime et en 2009 dans la Somme.

Il est souligné que le vaccin MenBvac® protège uniquement contre les infections dues à *Neisseria meningitidis* de phénotype B:14:P1.7,16. Il ne protège pas contre les autres types de méningocoques de sérogroupe B.

La stratégie vaccinale est régulièrement réexaminée et adaptée selon le contexte épidémiologique et selon la disponibilité des doses de vaccin produites par le NIPH.

Les mesures de prophylaxie vaccinale avec le vaccin MenBvac® à mettre en œuvre autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 figurent dans la circulaire DGS/RI1/DUS n° 2009/58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque en Seine-Maritime, dans la Somme et sur l'ensemble du territoire national. Ce texte est en cours d'actualisation du fait de l'évolution de la situation épidémiologique.

Enfin, il est important de rappeler que pour être efficaces les mesures de prophylaxie autour d'un cas d'IIM doivent être entreprises le plus rapidement possible. Ceci impose une mobilisation de tous les acteurs : les médecins et les biologistes qui font le diagnostic clinique ou biologique, les services de l'ARS et des collectivités concernées, en particulier les services de la protection maternelle et infantile (PMI), les crèches, les établissements de l'éducation nationale, etc. Il revient à ces services d'organiser en interne la permanence du dispositif.

Sur l'initiative de l'ARS, en collaboration avec les différents partenaires concernés, des procédures de gestion seront préétablies et validées.

Vous voudrez bien diffuser cette instruction dans les plus brefs délais :
– aux directeurs d'établissements de santé publics et privés de votre région, en leur demandant de la transmettre aux professionnels concernés (service des urgences, réanimation, service des maladies infectieuses et de pédiatrie, pharmacie et laboratoire) ;
– aux conseils départementaux des ordres des médecins et des pharmaciens ;
– au service de promotion de la santé en faveur des élèves ;
– aux conseils généraux, 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'éducation nationale, de la jeunesse et de la vie associative ;
– et toutes autres structures que vous jugeriez utile d'informer.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
Pr D. Houssin

ANNEXE

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

SOMMAIRE

FICHE 1 : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION À MÉNINGOCOQUE *(NEISSERIA MENINGITIDIS)*
FICHE 2 : TECHNIQUES DU DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE
FICHE 3 : CARACTÉRISATION DES SOUCHES DE MÉNINGOCOQUE : PHÉNOTYPAGE ET GÉNOTYPAGE
FICHE 4 : ÉPIDÉMIOLOGIE DES IIM EN FRANCE
FICHE 5 : PRISE EN CHARGE D'UN CAS D'IIM EN PRÉHOSPITALIER ET À L'HÔPITAL
FICHE 6 : DÉFINITION ET DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES CAS D'IIM
FICHE 7 : ANTIBIOPROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'IIM
FICHE 7 *bis* : SCHÉMA DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE ET RAPPEL PRATIQUE POUR LA GESTION D'UN CAS D'IIM
FICHE 7 *ter* : RÉCAPITULATIF DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'IIM
FICHE 8 : VACCINATION DES SUJETS CONTACTS AUTOUR D'UN CAS D'IIM
FICHE 8 *bis* : RÉCAPITULATIF DE LA VACCINATION ANTIMÉNINGOCOCCIQUE AUTOUR D'UN CAS D'IIM
FICHE 9 : EXPLORATIONS À RÉALISER DEVANT UN CAS D'IIM AYANT DES ANTÉCÉDENTS DE VACCINATION
FICHE 10 : CONDUITE À TENIR DEVANT UNE SITUATION INHABITUELLE IMPLIQUANT PLUS D'UN CAS D'IIM
FICHE 11 : MISE À DISPOSITION ET REMBOURSEMENT DES PROPHYLAXIES
Annexe I. – Réalisation d'une biopsie cutanée ou aspiration d'une lésion cutanée purpurique
Annexe II. – Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR
Annexe III. – Réalisation d'un test à la vitro pression si suspicion de *purpura fulminans*
Annexe IV. – Fiche de notification obligatoire d'un cas d'IIM à transmettre à l'ARS
Annexe V. – Exemples de mise en œuvre de prophylaxie des sujets contacts
Annexe VI. – Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique
Annexe VII. – Explorations et formulaires à enseigner en cas d'échec vaccinal
Annexe VIII. – Questionnaires InVS à renseigner dans les situations de cas groupés
Annexe IX. – Fiche aide-mémoire sur les IIM
Annexe X. – Composition du groupe de travail ayant élaboré le document

Abréviations et acronymes

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
ADN : acide désoxyribonucléique.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
ARS : agence régionale de santé.
CAD : cellule d'aide à la décision.
CC : complexe clonal/complexes clonaux.
Cire : cellules interrégionales d'épidémiologie.
CMI : concentration minimale inhibitrice (d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche bactérienne).
CNR : Centre national de référence des méningocoques.
CORRUSS : Centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales (DUS-DGS).

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France.
CsMT : Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP.
CTV : comité technique des vaccinations du HCSP.
CVAGS : cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires.
C3G : céphalosporine de troisième génération.
DGS : direction générale de la santé.
DO : déclaration obligatoire.
DUS : département des urgences sanitaires de la DGS.
HCSP : Haut Conseil de la santé publique.
IDE : infirmier diplômé d'État.
IIM : infection invasive à méningocoque.
IM : voie intramusculaire.
InVS : Institut de veille sanitaire (Saint-Maurice).
IV. : voie intraveineuse.
LCR : liquide céphalo-rachidien.
MLST : *Multi Locus Sequence Typing.*
PCR : amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne.
RCP : résumé des caractéristiques du produit.

FICHE 1

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION 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 polyosidique qui détermine son sérogroupe. Parmi les douze sérogroupes décrits, les souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135 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 aérogène, par les sécrétions rhino-pharyngées (gouttelettes de Flügge). Le risque de transmission est fonction de la nature de l'exposition, c'est-à-dire une exposition à courte distance, moins d'un mètre (1), en face à face et d'une durée de plus d'une heure.

L'infection par *N. 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 rhinopharynx (2).

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 LCR.

Les IIM démarrent donc par un processus infectieux inaugural. Les complications menaçant le pronostic vital imposent un algorithme diagnostique rigoureux et urgent pour l'instauration du traitement spécifique et la mise en œuvre de mesures prophylactiques dans l'entourage du malade.

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 donc présenter des altérations de sensibilité aux antibiotiques et/ou des changements de leurs antigènes de surface (variants d'échappement à la réponse immune).

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, telles que des arthrites et des péricardites ou des pneumonies invasives.

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 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 à la première administration parentérale de ceftriaxone ou d'un autre antibiotique efficace sur le portage (*cf.* fiche 5).

4. **Réceptivité à la maladie**

Les facteurs de sensibilité liés à l'hôte sont essentiellement ceux responsables de l'altération des défenses immunologiques et 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.

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.*

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

(2) 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.

Taha M.-K., Deghmane A.-E., Antignac A., Zarantonelli M.-L., Larribe M., et al. (2002), *The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis,* Trends Microbiol 10 : 376-382.
Stuart J.-M., Cartwright K.-A., Robinson P.-M., Noah N.-D. (1989), *Effect of smoking on meningococcal carriage,* Lancet 2 : 723-725.
Stuart J.-M., Middleton N., Gunnell D.-J. (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.

FICHE 2

TECHNIQUES DU DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

Il est important d'établir le diagnostic étiologique des IIM lequel comporte l'isolement et l'identification de la bactérie, la détermination du sérogroupe et le typage des souches.

Une IIM est confirmée par la présence de méningocoques dans un site anatomique normalement stérile. Cette confirmation peut être établie par l'isolement des bactéries par culture ou la mise en évidence de leur présence par des méthodes moléculaires ou immunologiques.

1. **Les prélèvements et la mise en culture**

Les prélèvements testés doivent corroborer les critères de définition des cas d'IIM (isolement ou détection du méningocoque à partir d'un site normalement stérile). La culture peut être faite à partir de LCR, d'un prélèvement de sang, d'une biopsie cutanée ou d'un élément purpurique (1), de liquide de ponction articulaire. Cependant, la ponction lombaire peut être contre-indiquée, notamment en cas d'hypertension intracrânienne, de trouble de l'hémostase ou d'instabilité hémodynamique. D'autres liquides biologiques peuvent être prélevés en fonction de la présentation clinique (liquide péricardique ou liquide pleural par exemple).

Dans tous les cas, la réalisation d'une hémoculture est indispensable.

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

Les prélèvements *post mortem* doivent être réalisés le plus rapidement possible.

L'ensemencement dans les milieux de culture doit être rapide (germe très fragile et sensible à la chaleur et au froid). La coloration de Gram permet parfois 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.

La recherche des antigènes solubles peut être effectuée dans le LCR, mais également dans le sérum et les urines. Cependant, cet examen est peu sensible avec des possibles réactions croisées (*Escherichia coli* K1 et *Haemophilus parainfluenzae*).

2. **Sérogroupage**

La détermination du sérogroupe de méningocoque isolé d'un patient atteint d'IIM est le complément indispensable de l'identification pour pouvoir instaurer la prophylaxie vaccinale des sujets contacts. Le sérogroupage est effectué par agglutination des corps bactériens avec des immun-sérums spécifiques qui sont les anticorps anti-capsulaires.

3. **Diagnostic et groupage moléculaire par amplification génique (PCR)**

L'isolement du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste délicat à cause 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 sérogroupe 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 (A, B, C, Y, W135 et X).

La PCR ne remplace pas la mise en culture qui est indispensable à 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 CNR (2) pour typage complet.

4. **Étude 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

(1) *Cf.* annexe I : Réalisation d'une biopsie cutanée ou de l'aspiration d'une lésion cutanée purpurique.

(2) *Cf.* annexe II : Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR des méningocoques.

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.

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.

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 émergeant.

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 (sérogroupe), les protéines de la membrane externe (les porines) PorB (sérotype) et PorA (sérosous-type) et le lipo-oligosaccharide, LOS (immunotype).

L'ensemble sérogroupe, 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. : Sérogroupe = 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). 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.

L'analyse d'isolats de patients montre que les souches qui peuvent être considérées comme « virulentes » (fréquemment impliquées dans 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 pour la « virulence » de *Neisseria meningitidis.*

Ainsi, cinq cc majeurs (hyperinvasifs) sont responsables de plus de 75 % des cas d'IIM en France :

- *sT-41/44, ST-32 et ST-269 : les souches de ces trois cc sont souvent, mais pas exclusivement, du sérogroupe B ;*
- *sT-11 et ST-8 : les souches de ces deux cc sont souvent, mais pas exclusivement, du sérogroupe C.*

Les souches B:14:P1.7,16 de l'hyper endémie de Seine-Maritime appartiennent au cc ST-32.

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.

Références 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

ÉPIDÉMIOLOGIE 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 surviennent de manière sporadique. Depuis plus de vingt ans, le taux d'incidence annuel des IIM est estimé entre 1 et 2 cas/100 000 habitants (10^5). Depuis le changement de définition de cas survenu en 2002, entre 600 et 700 cas d'IIM sont déclarés chaque année.

La plupart des cas sont dus aux sérogroupe B et C (moyenne de 63 % et 29 % des cas sur la période 1985-2009). Cependant la fréquence des IIM C connaît des fluctuations cycliques plus marquées avec des pics d'incidence observés en 1992 et en 2002. Le sérogroupe W135 a émergé en France en 2000 et représente depuis environ 5 % des cas. La proportion du sérogroupe Y est inférieure à 5 %. D'autres sérogroupes restent exceptionnels (A, X, 29^E, etc.).

La majorité des IIM surviennent chez des sujets jeunes, non immuns, venant d'acquérir une souche invasive. Sur la période 2003-2008, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les nourrissons de moins de 1 an (13,4/10^5), les 1-4 ans (4,8/10^5) et les 15-19 ans (2,9/10^5).

Il existe une saisonnalité des IIM, le pic annuel étant généralement observé en février ou mars.

Les formes cliniques sévères sont représentées principalement par le *purpura fulminans*, rapporté pour près de 30 % des cas déclarés entre 2003 et 2008. La létalité est plus élevée en présence de *purpura fulminans* qu'en absence (27 % vs 5 %, $p < 0{,}001$). La létalité est plus élevée pour les IIM C (appartenant principalement au complexe clonal [cc] ST-11) que pour les IIM B (16 % *vs* 9 %, $p < 0{,}01$).

Parmi les souches caractérisées par MLST au CNR (1), trois cc sont prédominants : ST-41/44 (env. 30 %), ST-11 (env. 25 %) and ST-32 (env. 20 %).

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 et persister plusieurs années, par exemple l'hyperendémicité des IIM B:14:P1.7,16 du cc ST-32, en Seine-Maritime.

2. **Les cas liés**

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 communauté).

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 heures suivant l'installation de la maladie chez le cas index ;
- cas secondaire précoce qui survient chez un contact dans un délai $>$ à 24 heures et $\leq$ 10 jours après le dernier contact avec le cas index, pendant sa période de contagiosité (2) ;
- 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 heures 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.

Depuis les années 1990, les cas secondaires représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés, soit entre trois et dix cas par an. Plus de 80 % des cas secondaires surviennent chez les moins de 25 ans.

Références ou sites à consulter :

- « Les infections invasives à méningocoque en France en 2008 », *BEH* n° 46-47, du 8 décembre 2009, disponible : http://www.invs.sante.fr/beh/default.htm ;
- Points épidémiologiques consultables sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/actu.htm ;
- De Wals P *et al. Méningococcal disease in Belgium : Secondary attack rates among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts*. J Infect 1981 ; 3(Supp1):53-61 ;

(1) *Cf.* fiche 3 : Caractérisation des souches de méningocoque : phénotypage et génotypage.

(2) *Cf.* fiche 1 pour la définition de la période de contagiosité du cas index.

– 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.

FICHE 5

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 (1) 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 patient.

L'important est d'administrer en urgence un antibiotique : de préférence ceftriaxone ou, en cas d'indisponibilité, céfotaxime ou à défaut amoxicilline (2).

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. Par rapport à ces critères, et aucune résistance n'ayant 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, le céfotaxime et l'amoxicilline. Quel que soit l'antibiotique utilisé, il importe ultérieurement de respecter les doses recommandées pour les méningites et septicémies.

Tableau 1
Antibiotiques à administrer en urgence (première dose)

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE – MODE D'ADMINISTRATION	
	Adulte	Nourrisson et enfant
Voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans lidocaïne) ou à défaut voie IM		
Ceftriaxone	1 g	50 mg/kg sans dépasser 1 g
Céfotaxime	1 g	50 mg/kg sans dépasser 1 g
Voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans alcool benzylique) ou à défaut voie IM		
Amoxicilline	1 g	50 mg/kg sans dépasser 1 g (dose adulte)

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 SAMU 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**

À l'admission : les prélèvements indispensables au diagnostic étiologique doivent être effectués (ponction lombaire en absence de contre-indication, prélèvement sanguin ou de lésion purpurique

(1) *Cf.* annexe III : la réalisation d'un test à la vitro pression.

(2) 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, fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine) ou rifampicine peuvent constituer un recours dans cette situation.

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 C3G (1) injectable, ceftriaxone ou céfotaxime, doit être administrée au patient qu'il ait reçu ou non un antibiotique avant son admission.

Si un antibiotique a été administré en préhospitalier, la prescription tiendra compte de la molécule injectée et de l'heure de son administration.

Dès que l'état clinique le permet : un traitement prophylactique sera administré au patient s'il n'a pas été traité par ceftriaxone (*cf.* fiche 7 *bis* pour le schéma d'antibioprophylaxie).

FICHE 6

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 l'un au moins 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, 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 :

– soit présence d'éléments purpuriques cutanés, quel que soit leur type ;

– soit présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le 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 millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Tout cas répondant à 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.

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

Les acteurs de la déclaration sont :

– les déclarants : les cliniciens et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent un cas ;

– le médecin en charge de la veille sanitaire à l'agence régionale de santé (ARS) ;

– les épidémiologistes de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

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 plate-forme de veille et de gestion sanitaires de l'ARS, avant transmission écrite. Le signalement s'effectue 24 heures/24, y compris les week-ends et jours fériés.

Pour la transmission écrite, une fiche de notification peut être faxée à l'ARS même si tous les items ne peuvent être encore renseignés.

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.

Les signalements sont transmis rapidement à l'InVS (le support peut-être le formulaire de notification) et analysés chaque semaine.

Notification (2) : suivi épidémiologique des IIM

Une fiche de notification (3) 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 l'InVS.

(1) 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'AFSSAPS : www.afssaps.frrépertoire des spécialités pharmaceutiques.

(2) Articles R. 3113-I à 3 du code de la santé publique.

(3) *Cf.* annexe IV : Fiche de notification.

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 ;
– « Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire » de l'InVS : http://www.invs.sante.fr/ (dossier thématique « Maladies à déclaration obligatoire ») ;
– téléchargement de la fiche de notification et données hebdomadaires du signalement d'IIM : http://www.invs.sante.fr/ (dossier thématique « Infections invasives à méningocoque »).

FICHE 7

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 des cas secondaires et de prévenir la diffusion d'une souche virulente dans la population. En l'état actuel des connaissances, cette antibioprophylaxie concerne tous les 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 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 retrouver 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 le département des urgences sanitaires (DUS) de la direction générale de la santé (DGS) 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 contact (1) ;
– lors d'un contact « bouche à bouche », le temps 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. **Antibioprophylaxie**

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

(1) 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.

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 réacquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois (1).

En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine, une antibioprophylaxie par ciprofloxacine orale ou ceftriaxone par voie 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.

Le schéma de l'antibioprophylaxie est présenté dans la fiche 7 *bis* et un tableau récapitulatif de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM dans la fiche 7 *ter* ; des exemples de mise en œuvre d'antibioprophylaxie figurent en annexe V.

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

FICHE 7 *BIS*

SCHÉMA DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE ET RAPPEL PRATIQUE POUR LA GESTION D'UN CAS D'IIM

1. **Schéma de l'antibioprophylaxie (2)**

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, 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.

2. En cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine (3) :
- 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 ;

ou
- ciprofloxacine par voie orale, en dose unique :
  - adulte : dose unique de 500 mg ;
  - enfant : dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg) compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie ;
  - femme enceinte : compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la ciprofloxacine 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.

(1) 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.

(2) 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'AFSSAPS : www.afssaps.frrépertoire des spécialités pharmaceutiques.

(3) Quelques cas exceptionnels de résistance de méningocoque à la rifampicine ont été rapportés.

Certaines mesures, inefficaces et inutiles, sont à proscrire :
– désinfection rhino-pharyngée et/ou réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé chez les sujets contacts ;
– éviction 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 %) ;
– 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 les soins quotidiens ou le personnel entrant dans la chambre du malade.

FICHE 7 *TER*

RÉCAPITULATIF DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'IIM

SITUATION	ANTIBIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE	ANTIBIOPROPHYLAXIE NON RECOMMANDÉE sauf exceptions (*)
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 périscolaires.	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		
École maternelle.	Amis intimes. Tous les enfants et personnels de la classe.	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités. Voisins du bus scolaire. Voisins du réfectoire.
École élémentaire (**). 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 sans masque de protection 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.

SITUATION	ANTIBIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE	ANTIBIOPROPHYLAXIE NON RECOMMANDÉE sauf exceptions (*)
Sports.	Partenaire(s) du malade (uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolongés en face à face : judo, rugby, lutte).	Autres personnes présentes à l'entrainement.
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.	
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.

(*) Parmi ces personnes pour lesquelles l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée, l'investigation peut toutefois identifier des personnes répondant à la définition des sujet contacts devant bénéficier d'une prophylaxie (*cf.* encadré de la fiche 7).
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 », le temps importe peu (baiser intime, bouche à bouche).
(**) Écoles 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.* fiche 10 « Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM ».

FICHE 8

VACCINATION DES SUJETS CONTACTS AUTOUR D'UN CAS D'IIM

La vaccination autour d'un cas d'IIM complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérogroupe contre lequel existe un vaccin (vaccin conjugué C si IIMC ; vaccin non conjugué bivalent A + C ou tétravalents A/C/Y/W135 si IIM A, IIM Y ou IIM W135).

Les mesures de prophylaxie vaccinale avec le vaccin MenBvac® à mettre en œuvre autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 figurent dans la circulaire DGS/RI1/DUS n° 2009-58 du 19 février 2009 (1).

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 sujets contacts 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.

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 antiméningococcique, la vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérogroupe 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 vacciner du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

3. **Rappel concernant la vaccination antiméningococcique C**

Dans la mesure où la vaccination antiméningococcique C fait l'objet d'une recommandation pour tous les sujets âgés de 1 à 24 ans révolus, la survenue d'une IIM C doit être l'occasion de la mise à jour des vaccinations de l'entourage, selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (2).

(1) Circulaire DGS/RI1/DUS n° 2009-58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque en Seine-Maritime, dans la Somme et sur l'ensemble du territoire national (circulaire en cours d'actualisation). Disponible : http://www.sante.gouv.fr/liste-des-dossiers-de-a-a-z.html.

(2) *Cf.* annexe VI : Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination anti méningococcique.

Cette vaccination de rattrapage autour d'un cas d'IIMC peut être effectuée sans considération de délai.

4. **Les vaccins méningococciques**

C'est à partir des antigènes capsulaires (polyosides) que sont fabriqués les vaccins actuels contre les méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W135. Il est rappelé qu'il n'existe pas de vaccin polyosidique contre le méningocoque du sérogroupe B dont l'antigène capsulaire est similaire à un antigène du soi présent sur les cellules neuronales (le NCAM : *Neural Cell Adhesion Molecule*).

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

Deux vaccins de type non conjugué et deux vaccins de type conjugué (1) sont disponibles actuellement en France :

– les vaccins non conjugués, bivalent A + C et tétravalent A/C/Y/W135 : ces deux vaccins peuvent être administrés à partir de l'âge de 24 mois. En cas de contact avec un malade atteint d'IIM A, cette limite peut être ramenée à 6 mois. La durée de protection est d'environ trois, quatre ans.

Pour la prophylaxie autour d'un cas d'IIMC, l'utilisation d'un vaccin conjugué monovalent doit être privilégiée ;

– le vaccin conjugué C : il peut être administré à partir de 2 mois. Le schéma vaccinal comporte deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année chez le nourrisson de moins de 12 mois, une seule injection chez les sujets âgés de plus de 12 mois ;
– le vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135 : actuellement, il peut être administré à partir de l'âge de 11 ans selon un schéma vaccinal à une dose.

Pour la prophylaxie autour d'un cas d'IIMY ou W135, le vaccin tétravalent conjugué doit être privilégié, dans les limites de l'AMM.

Un récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM est présenté dans la fiche 8 *bis*.

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.

FICHE 8 *BIS*

RÉCAPITULATIF DE LA VACCINATION ANTIMÉNINGOCOCCIQUE AUTOUR D'UN CAS D'IIM (2)

SÉROGROUPE du cas index d'IIM	CONTACT SANS ANTÉCÉDENT de vaccination	CONTACT AVEC ANTÉCÉDENT de vaccination contre le sérogroupe correspondant au cas index
IIM C	Vaccin conjugué C : À partir de 2 mois : – nourrisson de moins de 12 mois : deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année ; – à partir de 12 mois : une seule injection.	Si vacciné depuis plus de cinq ans avec un vaccin conjugué : – rappel si l'âge était de moins de 5 ans à la première vaccination ; – pas d'injection si l'âge était de plus de 5 ans à la première vaccination.
		Si vacciné depuis moins de cinq ans avec un vaccin conjugué : pas de rappel
		Si vacciné depuis plus de trois avec un vaccin non conjugué (bivalent A + C ou tétravalent A/C/Y/W135) : revaccination (une dose de conjugué C).
IIM A	De 6 mois à 10 ans : une dose de vaccin non conjugué bivalent A + C.	De 6 mois à 10 ans : revaccination si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de non conjugué bivalent A + C).
	À partir de 11 ans : une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135.	À partir de 11 ans : rappel si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135).
IIM Y ou W135	De 2 ans à 10 ans : une dose de vaccin non conjugué tétravalent A/C/Y/W135.	De 2 ans à 10 ans : revaccination si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de non conjugué tétravalent A/C/Y/W135).

(1) Par rapport aux vaccins non conjugués, les vaccins conjugués offrent l'avantage d'une réponse immune de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel.

(2) Concernant la vaccination avec le vaccin MenBvac® autour d'un cas d'IIM B:14:P1,7,16 ; voir la circulaire DGS/RI1 n° 2009-58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque en Seine-Maritime, dans la Somme et sur l'ensemble du territoire national (circulaire en cours d'actualisation).

SÉROGROUPE du cas index d'IIM	CONTACT SANS ANTÉCÉDENT de vaccination	CONTACT AVEC ANTÉCÉDENT de vaccination contre le sérogroupe correspondant au cas index
	À partir de 11 ans : une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135.	À partir de 11 ans : rappel si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135).
NB : les données sur la réponse immunitaire chez le nourrisson vacciné suggèrent qu'il n'est pas certain que la réponse immune antiméningococcique chez un nourrisson de moins d'un an soit durable.		

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.

FICHE 9

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 sérogroupe en cause. Différentes causes pouvant en être responsables, 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 antiméningocoque est essentiellement corrélée à la présence des anticorps bactéricides dans le sérum. L'immunité conférée par les vaccins polyosidiques (conjugués ou non) se développe dans les dix jours suivant l'injection et dépend de la synthèse des anticorps bactéricides qui agissent principalement en activant la voie lytique du complément. Cependant, la réponse immunitaire est spécifique du ou des sérogroupe(s) inclus dans le vaccin utilisé.

2. **Efficacité des vaccins méningococciques**

L'estimation de l'efficacité des vaccins contre le méningocoque repose essentiellement 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 ≥ à 4 (dilution au 1/4) en utilisant le complément humain.

3. **Explorations à réaliser**

Lorsqu'une IIM due à un sérogroupe 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 : l'insertion d'une séquence dans la région promotrice du gène 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.

La réponse induite par le vaccin : un prélèvement sanguin à l'admission, si possible avant l'antibiothérapie, est indispensable pour déterminer l'activité bactéricide du sérum. Un deuxième prélèvement quinze jours plus tard permettra de suivre la réponse immunitaire due à l'infection.

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

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 sérogroupe 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. Les informations épidémiologiques recueillies pour les cas vaccinés d'IIM C contribuent à l'évaluation de l'efficacité du programme vaccinal mis en œuvre. Pour le sérogroupe C il y a donc un bénéfice individuel et collectif à renseigner cet échec vaccinal. Pour les autres sérogroupes, il y a un bénéfice individuel à explorer cet échec vaccinal.

En pratique, devant un cas antérieurement vacciné, l'ARS envoie au clinicien deux formulaires spécifiques :

– un formulaire d'investigation biologique « Explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination » qui doit être complété par le biologiste et envoyé en accompagnement du prélèvement au CNR ;
– un formulaire épidémiologique « Suivi des cas d'IIM C chez des patients antérieurement vaccinés » qui doit être complété par le clinicien si l'IIM est de sérogroupe C et renvoyé à l'InVS.

L'annexe IV présente :
– un algorithme décisionnel des explorations à réaliser en cas d'échec vaccinal ;
– la conduite à tenir pour l'ARS lors de la survenue d'une IIM chez un sujet vacciné ;
– la fiche de suivi des cas d'IIM C chez des patients antérieurement vaccinés, destinée à l'InVS (1).
– la fiche biologique des explorations à réaliser devant un cas d'IIM ayant des antécédents de vaccination, destinée au CNR.

FICHE 10

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE SITUATION INHABITUELLE IMPLIQUANT PLUS D'UN CAS D'IIM

1. **Reconnaissance du signal par la plate-forme de veille et de gestion sanitaire de l'ARS**

La CVAGS informe la Cire dans le cadre de la plate-forme dès réception du signal. On entend par « cas groupés d'IIM » la survenue de cas anormalement regroupés dans le temps ou dans l'espace. Il convient d'informer le département des maladies infectieuses (DMI) de l'InVS de toute situation répondant aux critères suivants pouvant évoquer une grappe de cas ou une épidémie :
– survenue de 2 cas ou plus, de sérogroupe identique ou non différencié, survenant à moins de quatre semaines d'intervalle au sein d'une même collectivité ou groupe social ;
– survenue de 3 cas ou plus, de sérogroupe 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 trois mois.

Certaines autres situations inhabituelles, bien que ne réunissant pas les conditions ci-dessus, peuvent également être prises en compte. En effet, la survenue de plusieurs cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court peut être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

L'information est transmise par le biais d'une fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) – Signalement » (2). Le recueil des caractéristiques des cas groupés est un élément important du suivi de l'épidémiologie des IIM en France.

2. **Actions à mettre en place par l'ARS devant ces situations**

L'investigation de l'épisode est mise en œuvre par la CVAGS, en partenariat avec la Cire, et bénéficie d'un appui du niveau national (InVS et CNR). Il est donc crucial que les échantillons soient acheminés au CNR le plus rapidement possible (*cf.* annexe II).

Validation du signal et vérification des mesures mises en œuvre : identification de tous les contacts ; mise en place effective de la prophylaxie (*cf.* fiche 7) ; vérification de la réalisation des prélèvements et de l'envoi effectif des souches ou échantillons au CNR ; 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 contacts directs ou indirects entre les cas par l'interrogatoire des cas et/ou des familles.

Investigation : recherche active de cas 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).

Information de la DGS : *cf.* instruction DGSNº DGS nº 2010-312 du 17 juin 2010 relative à la relation entre les ARS et le niveau national dans le cadre d'alertes sanitaires (3).

À l'issue de cette investigation, l'épisode pourra être défini selon les définitions ci-dessous.

Grappe de cas : survenue de deux cas (4) ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées ; (5), anormalement rapprochés dans le temps et qui touchent une même collectivité ou un même groupe social (6). On distinguera à l'intérieur d'une grappe : 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 communauté (7), dans un délai inférieur ou égal à trois mois, d'au moins 3 cas sans contact direct entre eux, qui sont rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées ;

(1) Téléchargeable sur le site InVS : http ://www.invs.sante.fr/ (dossier thématique « Infections invasives à méningocoque »).

(2) *Cf.* fiches en annexe VIII disponibles sur http :/www.invs.sante.fr/ (dossier thématique « Infections invasives à méningocoque »).

(3) Disponible sur l'Intranet ministériel : http://www.intranet.jeunesse-social.sante-sports.gouv.fr/TO/TextesOfficiels/Circulairesrecentes/Circulairesparannee/index.htm?&page=16.

(4) Cas confirmés biologiquement ou non, répondant à la définition de cas de la DO.

(5) Pour la caractérisation des souches, la détermination du sérogroupe ne suffit pas et l'expertise du CNR est indispensable.

(6) Collectivité d'enfants ou d'adultes, population restreinte, etc.

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

– et taux d'attaque primaire au moins égal à 10 cas/105 personnes.

Hyperendémie : augmentation durable de l'incidence par rapport à l'incidence habituellement observée dans une zone, un département ou une région.

Le bilan est transmis au DMI de l'InVS à l'aide d'une fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) – Bilan final » (1).

3. **Mise en place de la cellule d'aide à la décision méningocoque (CAD)**

En fonction de l'expertise épidémiologique de la Cire et de l'InVS, la DGS décide de l'opportunité de réunir la CAD méningocoque devant toute situation inhabituelle pouvant nécessiter des mesures exceptionnelles. La CAD comprend la DGS, le DMI de l'InVS, l'AFSSAPS, le CNR des méningocoques, des experts du CTV et du HCSP, en particulier infectiologue et pédiatre, l'ARS concernée (dont la Cire), les cliniciens et les biologistes locaux si nécessaire. Elle formule des recommandations concernant les mesures à mettre en œuvre (antibioprophylaxie, vaccination, sensibilisation des professionnels, information du public).

FICHE 11

MISE À DISPOSITION ET REMBOURSEMENT DES PROPHYLAXIES

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.

1. **Antibioprophylaxie**

Une prescription de l'antibioprophylaxie permet le remboursement par la sécurité sociale. De façon exceptionnelle, lorsque cette antibioprophylaxie est destinée à des personnes en situation de précarité, la distribution peut être directement organisée et financée par l'ARS afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un meilleur suivi du traitement.

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.

La vaccination peut être organisée en milieu hospitalier ou dans une collectivité : les ARS peuvent alors commander les vaccins directement auprès des laboratoires pharmaceutiques.

Lorsque les vaccins sont commandés par des structures de soins, les factures seront adressées à l'ARS pour prise en charge.

Lorsque la prescription est faite directement par le médecin traitant, les factures seront adressées à l'ARS par les personnes ayant bénéficié de la vaccination.

Il peut être utile de rappeler aux personnes non identifiées comme sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie que le vaccin méningococcique conjugué C est remboursé par la sécurité sociale dans le cadre des recommandations du HCSP (*cf.* annexe V).

3. **Cas des vaccins tétravalents A/C/Y/W135**

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France :

Vaccin non conjugué tétravalent Mencevax : il peut être administré à partir de 24 mois.

Ce vaccin n'étant pas disponible directement en officine, il doit être commandé par l'intermédiaire de la DGS (*cf.* paragraphe suivant).

Vaccin conjugué tétravalent Menveo : il peut être utilisé chez les sujets âgés de 11 ans et plus. Ce vaccin est disponible directement en officine (*cf.* annexe V).

4. **Mise à disposition de vaccins par la DGS**

Dans l'attente d'une instruction spécifique sur la mise à disposition des produits de santé inclus dans les stocks nationaux de l'Etat, les services de l'ARS peuvent adresser leur demande par message électronique à l'adresse « alerte@sante.gouv.fr » en indiquant :

– les coordonnées de l'établissement hospitalier où les vaccinations seront effectuées, ainsi que le lieu et l'adresse exacte de livraison ;
– le nom et les coordonnées du pharmacien de la pharmacie à usage intérieur ;
– le nombre de doses de vaccin nécessaires.

Toute demande en urgence en dehors des heures ouvrables doit être doublée par un appel téléphonique au 01-40-56-57-84.

ANNEXE I

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 biopser une lésion nécrotique, de taille supérieure à 1 cm si possible (*cf.* annexe II 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.

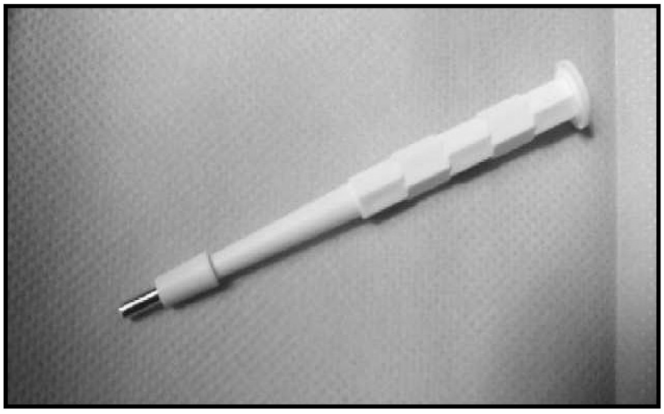


Figure 2 : Réalisation d'une biopsie cutanée à l'aide du punch.

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 Eppendord de 1,5 ml (si le volume aspiré est faible, aspirer d'abord 200 Ólitres 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 II

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 de 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, même lorsque la culture de la souche n'a pu être obtenue et même dans un délai de dix-huit heures suivant l'instauration du traitement antibiotique, 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 LCR ainsi que d'autres fluides biologiques, tels que liquide de ponction articulaire ou péricardique, ($\geq$ 200 μl)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 I).

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 μl) 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, http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/meningo-index.html ; Dr Muhamed-Kheir TAHA (courriel : meningo@pasteur.fr), téléphone secrétariat : 01-45-68-84-38, 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, LCR, biopsie cutanée) peuvent être conservés et envoyés à la température de + 4 °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 : http ://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/accueil.html.

ANNEXE III

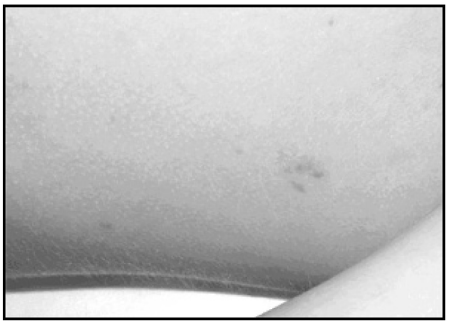
RÉALISATION D'UN TEST À LA VITRO PRESSION SI SUSPICION DE *PURPURA FULMINANS*

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 étiologie (1).

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 infectieux est suspecté en présence d'une tâche ne s'effaçant pas à la vitro pression.

Attention à l'apparition de tâches rouges violacées (2) :



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.

(1) Il est rappelé que le *purpura fuminans* est très fréquemment mais pas exclusivement associé au méningocoque.

(2) Photos publiées avec l'autorisation du Pr Daniel Floret (service de réanimation pédiatrique – hôpital Édouard-Herriot de Lyon).

ANNEXE IV

FICHE DE NOTIFICATION OBLIGATOIRE D'UN CAS D'IIM À TRANSMETTRE À L'ARS

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
cerfa
Infection invasive à méningocoque

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 ☐ LCR ☐ lésion cutanée purpurique
Liquide : ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal
- PCR positive dans :
☐ sang ☐ LCR ☐ lésion cutanée purpurique
Liquide : ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal
- Présence de diplocoques Gram – au direct
☐ oui ☐ non ☐ non recherché
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente :
☐ oui ☐ non ☐ non recherché
- Antigènes solubles :
☐ présence ☐ absence ☐ non recherchés
- *Purpura fulminans :* ☐ oui ☐ non Signes de choc : ☐ oui ☐ non Eléments purpuriques cutanés : ☐ oui ☐ non

Infection invasive à méningocoque

Critères de notification
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 :
- soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type ;
- soit présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le 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 [illegible] de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Sérogroupe : ☐ A ☐ B ☐ C ☐ X ☐ Y ☐ W135 ☐ 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 purpura fulminans : ☐ 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 : ☐☐
☐ conjugué ACYW135 Date dernière injection : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐
☐ A+C Date dernière injection : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐
☐ ACYW135 Date dernière injection : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐

Evolution : ☐ guérison ☐ décès ☐ séquelles, préciser : .....

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique Type de vaccin	Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes
Chimioprophylaxie		☐☐☐	☐☐☐
Vaccination		☐☐☐	☐☐☐
Type de contacts		☐ crèche ☐ milieu scolaire ☐ autre, préciser :	☐ famille ☐ amis

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) :	**Si notification par un biologiste**	**ARS (signature et tampon)**
Nom :	**Nom du clinicien :**	
Hôpital/service :		
Adresse :	Hôpital/service :	
Téléphone :	Adresse :	
Télécopie :	Téléphone :	
Signature :	Télécopie :	

Maladie à déclaration obligatoire (Art L. 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, R 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

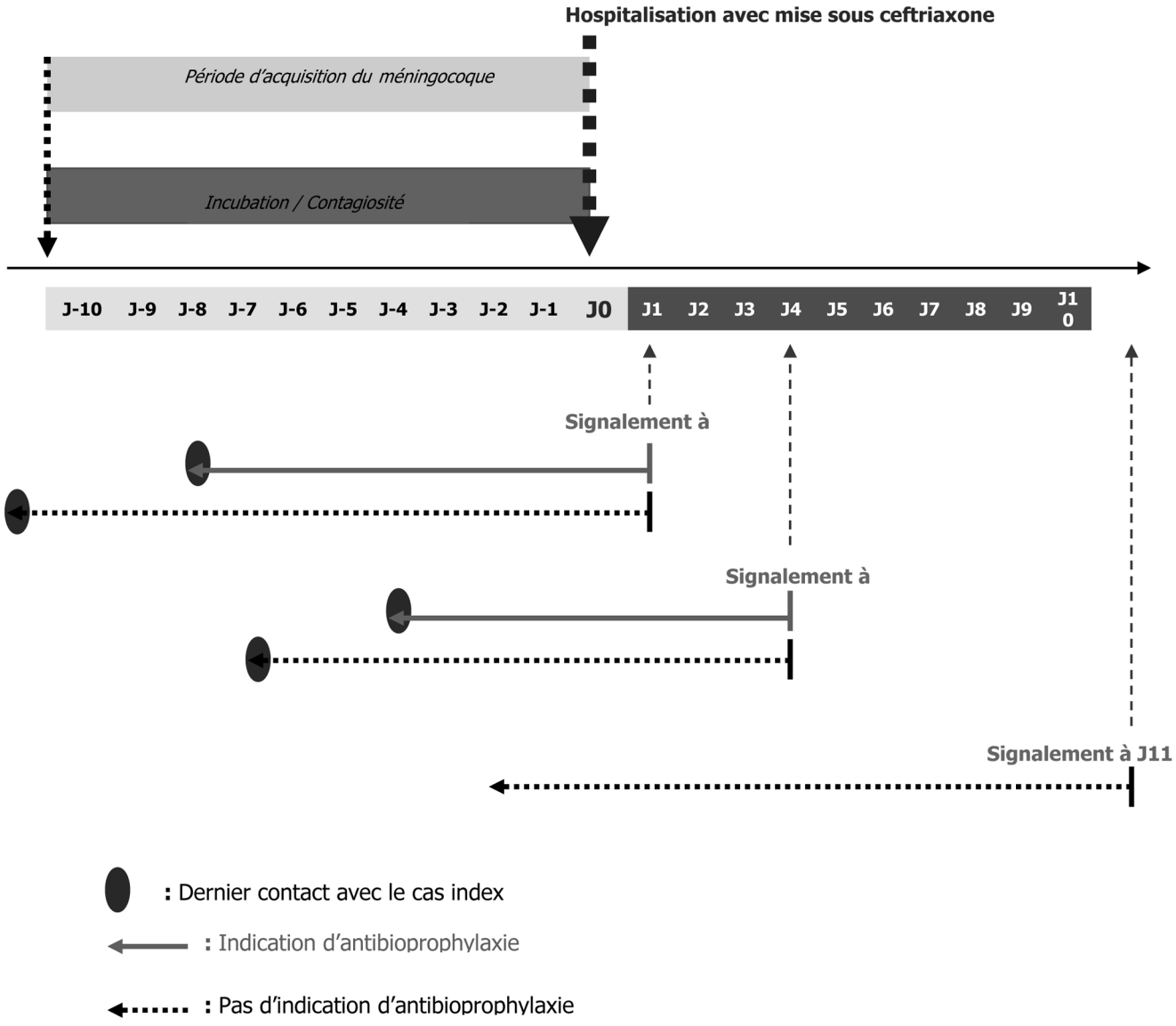
EXEMPLAIRE NON DÉFINITIF

ANNEXE V

EXEMPLES DE MISE EN ŒUVRE DE PROPHYLAXIE 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 dix jours après le dernier cas contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité.

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



ANNEXE VI

RAPPEL SUR LES AVIS DU HCSP RELATIFS À LA VACCINATION ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE

1. **Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué C (26 juin 2009)**

Disponible : http ://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf.

Dans cet avis, le HCSP recommande la vaccination systématique des nourrissons à partir de l'âge de douze mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le HCSP recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

Les vaccins conjugués C, disposant en France d'une AMM et disponibles sur le marché, sont :

MENINGITEC® : contenant 10 μg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C conjugué à la protéine CRM_{197} de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire PFIZER Holding France). Il se présente sous forme d'une suspension en seringue préremplie ;

MENJUGATE kit® : contenant 10 μg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C d conjugué à la protéine CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics).

MENJUGATEKIT® se présente sous forme de flacon contenant la poudre + seringue préremplie contenant le solvant).

NEISVAC® : contenant 10 μg de polyoside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (laboratoire Baxter). Il se présente sous forme d'une suspension en seringue préremplie.

Dans le cadre de ces recommandations, les trois vaccins sont remboursés par la sécurité sociale.

Le schéma vaccinal, identique pour les trois vaccins, est le suivant :

– 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 six mois entre la seconde dose et le rappel ;
– chez l'enfant âgé de plus de un an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

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

Les résumés des caractéristiques (RCP) de ces vaccins sont disponibles sur le site de l'Afssaps : http ://afssaps.sante.fr/, répertoires des spécialités pharmaceutiques.

2. **Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 MENVEO® (25 juin 2010 – avis complémentaire du 17 décembre 2010)**

Disponible : http ://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.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 W135 pour prévenir la maladie invasive. En conséquence, le HCSP a émis des recommandations concernant l'utilisation de ce vaccin.

Dans l'avis du 25 juin 2010, le HCSP :

– souligne l'importance de la vaccination contre les IIM C chez le nourrisson de 12 à 24 mois, avec extension transitoire entre 2 ans et 24 ans, et la nécessité d'utiliser, dans cette indication, des vaccins méningococciques C conjugués monovalents, y compris dans la prophylaxie autour d'un cas d'IIM ;
– recommande préférentiellement l'utilisation du vaccin conjugué tétravalent MENVEO® chez les sujets âgés de 11 ans et plus exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 du fait d'un contact avec un cas d'IIM de sérogroupe A, Y ou W135. La vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les dix jours qui suivent l'hospitalisation du cas index ;
– précise que, en l'absence d'AMM dans la tranche d'âge comprise entre 2 et 11 ans, seul le vaccin tétravalent non conjugué A/C/Y/W135 peut être actuellement utilisé pour la prophylaxie des sujets contacts appartenant à cette tranche d'âge.

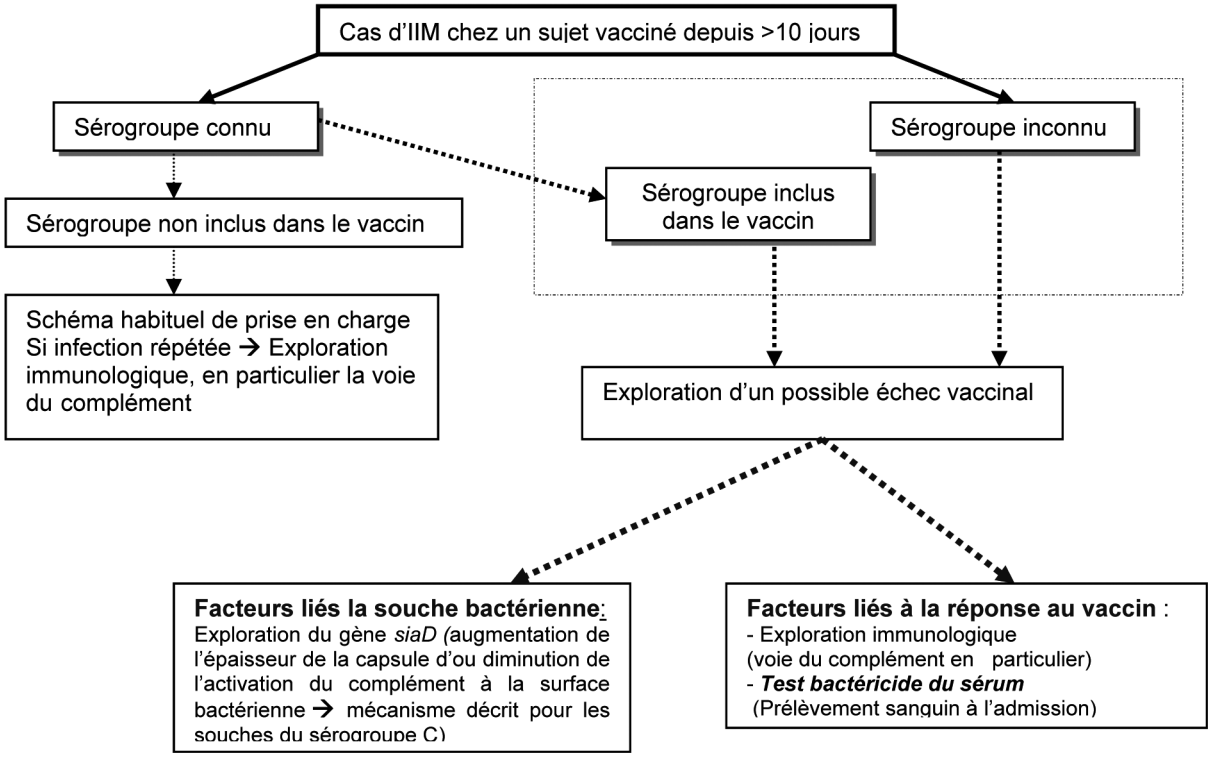
Dans l'avis du 17 décembre 2010, le HCSP recommande que les sujets de 2 ans et plus présentant un risque élevé de survenue d'IIM (c'est-à-dire les enfants porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, d'un déficit en properdine ou d'une asplénie anatomique ou fonctionnelle) soient vaccinés préférentiellement par le vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135 (utilisation du MENVEO® hors AMM à titre exceptionnel) (1).

(1) Afssaps « Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque ».
http ://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Vaccination-des-enfants-de-2-a-11-ans-presentant-des-facteurs-de-risque-d-infections-invasives-a-meningocoque.

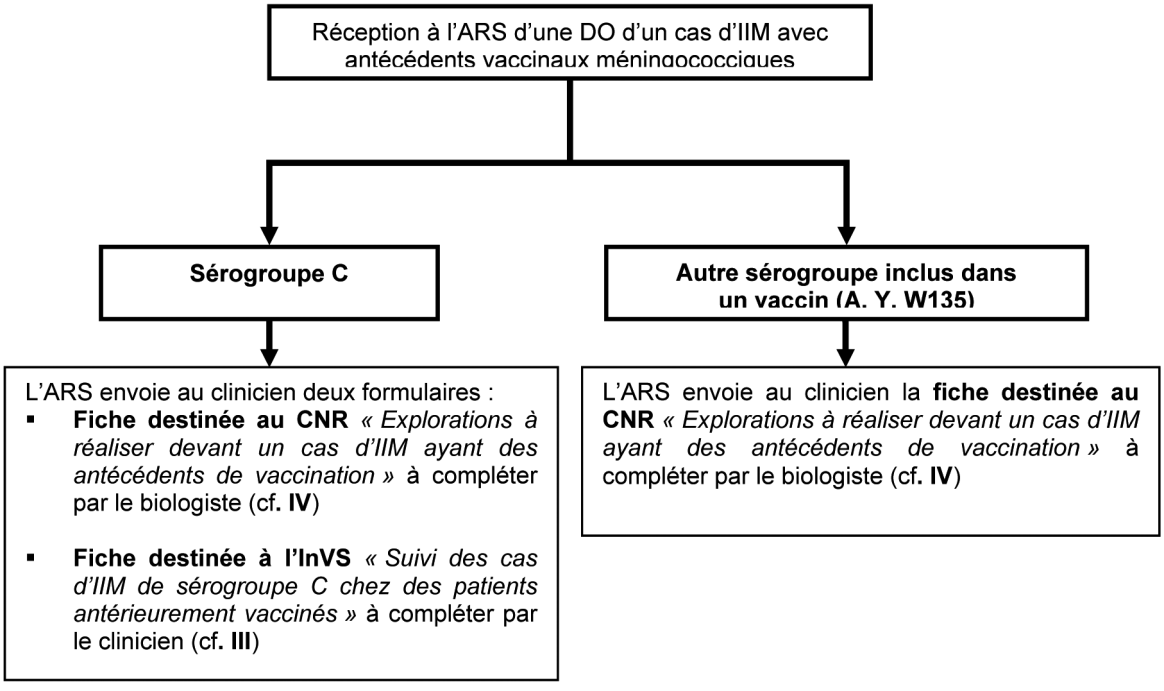
ANNEXE VII

EXPLORATIONS ET FORMULAIRES À ENSEIGNER EN CAS D'ÉCHEC VACCINAL (1)

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**



(1) Vaccination avec le vaccin MenBvac®, *cf.* la circulaire DGS/RI1/DUS nº 2009-58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque en Seine-Maritime, dans la Somme et sur l'ensemble du territoire national.

3. **Fiche de suivi des cas d'IIM C chez des patients antérieurement vaccinés, destinée à l'InVS**

Téléchargeable sur http ://www.invs.sante.fr/ (dossier thématique « Infections invasives à méningocoque »).

Suivi des cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) de sérogroupe C chez des patients antérieurement vaccinés

À COMPLÉTER (EN LETTRES CAPITALES)

DONNÉES PATIENT (A compléter par l'ARS avant envoi au clinicien)

Code anonymat de la déclaration obligatoire (DO) |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Sexe : F ❑ M ❑ Date de naissance (jj/mm/aa) : …/ …./ …. Département de résidence du cas : ……..

Date d'hospitalisation (jj/mm/aaaa) : …. / ….. / ….. Date d'identification du sérogroupe C (jj/mm/aaaa) : …./ …../….

ARS ayant réceptionné la DO : ……

ANTÉCÉDENTS VACCINAUX MÉNINGOCOCCIQUE C

Ce patient a-t-il reçu un vaccin contenant la valence méningocoque C? Oui ❑ Non ❑ NSP ❑

→ Si oui, cette vaccination a eu lieu

Avant les 10 jours précédant son IIM ❑ Pendant les 10 jours précédant son IIM ❑ NSP ❑

→ 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 a-t-il reçu(s) ?	Nombre de doses reçues	Date 1ère dose (ou âge*)	Date 2ème dose (ou âge*)	Date 3ème dose (ou âge*)
Conjugué C Meningitec® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
Conjugué C Menjugate® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
Conjugué C Neisvac ® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
A+C ® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
$ACYW_{135}$ Ménommune® ou Mencevax® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
Conjugué $ACYW_{135}$ MenVeo® ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑
Nom du vaccin Inconnu ❑	….. NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑	…/…/… ou /_/_/ NSP ❑

*préciser en mois ou années

** Le calendrier vaccinal recommande 1 dose de vaccin C conjugué entre 12 et 24 mois avec un rattrapage jusqu'à 24 ans. Si la vaccination a eu lieu avant 1 an le schéma vaccinal repose sur 2 doses et une dose de rappel.

Dans quel contexte le vaccin le plus récent a-t-il été administré ?

Routine ❑ Contact d'un cas ❑ Cas groupés ❑ Autre ❑ (préciser ……)

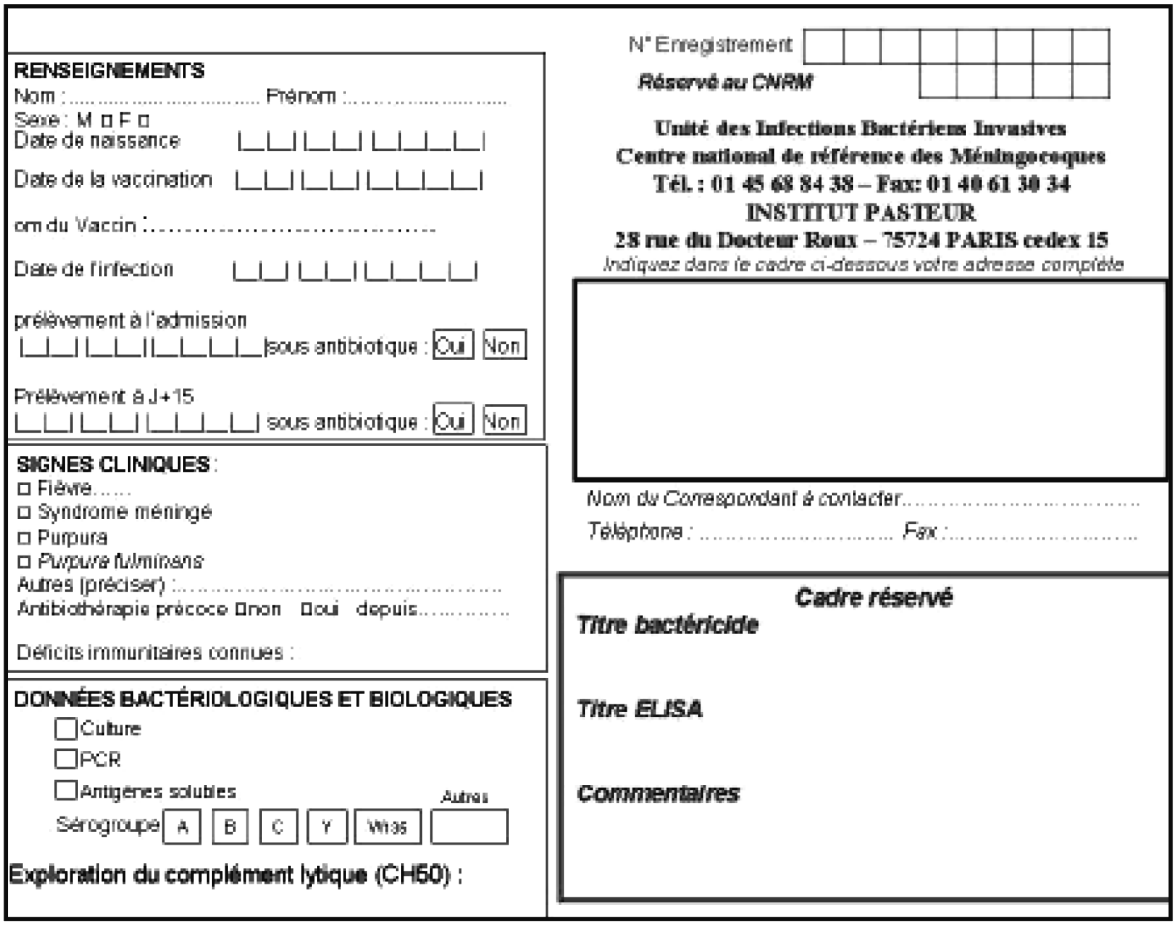
Une investigation biologique explorant l'échec vaccinal est-elle en cours (envoi de prélèvements au Centre national de référence des méningocoques) ? Oui ❑ Non ❑ NSP ❑

NOM ET COORDONNÉES DU CLINICIEN (OU CACHET)

À ENVOYER PAR COURRIER POSTAL, COURRIEL OU FAX À
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
DMI, unité des maladies à prévention vaccinale,
12 rue du val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex
Fax : 01 41 79 68 72
courriel : meningo-invs@invs.sante.fr

EXEMPLAIRE NON DEFINITIF

4. Fiche destinée au CNR des méningocoques



RENSEIGNEMENTS
Nom : ..... Prénom : .....
Sexe : M ☐ F ☐
Date de naissance |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
Date de la vaccination |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
om 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 connues :

DONNÉES BACTÉRIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES
☐ Culture
☐ PCR
☐ Antigènes solubles
Sérogroupe A B C Y W135 Autres

Exploration du complément lytique (CH50) :

N° Enregistrement
Réservé au CNRM

Unité des Infections Bactériens 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
Indiquez dans le cadre ci-dessous votre adresse complète

Nom du Correspondant à contacter.....
Téléphone : ..... *Fax :* .....

Cadre réservé
Titre bactéricide
Titre ELISA
Commentaires

ANNEXE VIII

QUESTIONNAIRES InVS À RENSEIGNER DANS LES SITUATIONS DE CAS GROUPÉS

Téléchargeable sur : http ://www.invs.sante.fr/ [Dossier thématique « Infections invasives à méningocoque »]

Partie I : signalement

invs INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE	Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM)	PARTIE I - Signalement

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

Type d'épisodes concernés par ce questionnaire (toute autre situation inhabituelle devant cependant être évaluée selon les recommandations de la circulaire)

- ☐ 2 cas ou plus de sérogroupe identique ou non différencié à moins de 4 semaines d'intervalle au sein d'une même collectivité ou groupe social
- ☐ 3 cas ou plus de sérogroupe identique ou non différencié, sans notion de contact direct entre eux, dans une même zone géographique (communauté spatiale) et dans un délai <= à 3 mois
- ☐ Autre situation jugée inhabituelle notamment du fait de la gravité des cas

Situation rapportée par : ARS ☐ Cire ☐ Autre ☐ Préciser.....

Région concernée : ..... Département(s) : /_/_/_/

Coordonnées de la personne contact

Nom : .....Adresse courriel : .....@..... Tél : .....

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 (en années)	Purpura fulminans Oui/non	Décès Oui/non	Sérogroupe si connu :	Culture ou PCR positive Oui/non	Matériel envoyé au CNR Oui/non
1		...../...../.....		/_/_/					
2		...../...../.....		/_/_/					
3		...../...../.....		/_/_/					
4		...../...../.....		/_/_/					
5		...../...../.....		/_/_/					

EXEMPLAIRE NON DEFINITIF

Il y a-t-il d'autres cas identifiés ou suspectés ? ☐ 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 ☐

A envoyer par FAX, ou courriel à :
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE - Unité des maladies à prévention vaccinale
Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 68 72, courriel : meningo-invs@invs.sante.fr

Partie II : bilan final

Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM)

PARTIE II - Bilan final

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

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

Coordonnées de la personne contact

Nom : ..... Adresse courriel : .....@..... Tél : .....

Récapitulatif des cas

N°cas	Date hospitalisation	Si fréquentation établissement, dernière date de présence	Age (années)	Sexe (M/F)	PF (Oui/ Non)	Evolution (DIG/S)	Codes Porteur	Sérogroupe	Sérotype*	Sous-type ou PorA*	Complexe clonal*
/__/			/__/__/				/__/__/				
			/__/__/								
			/__/__/								

PF=Purpura fulminans ; D=décès; S=séquelles; G=guérison *Information à récupérer auprès de l'InVS

EXEMPLAIRE NON DEFINITIF

Liens épidémiologiques entre les cas[1]

Des liens ont-ils été retrouvés entre les cas ? ☐ 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 : /__/__/

Il 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....)

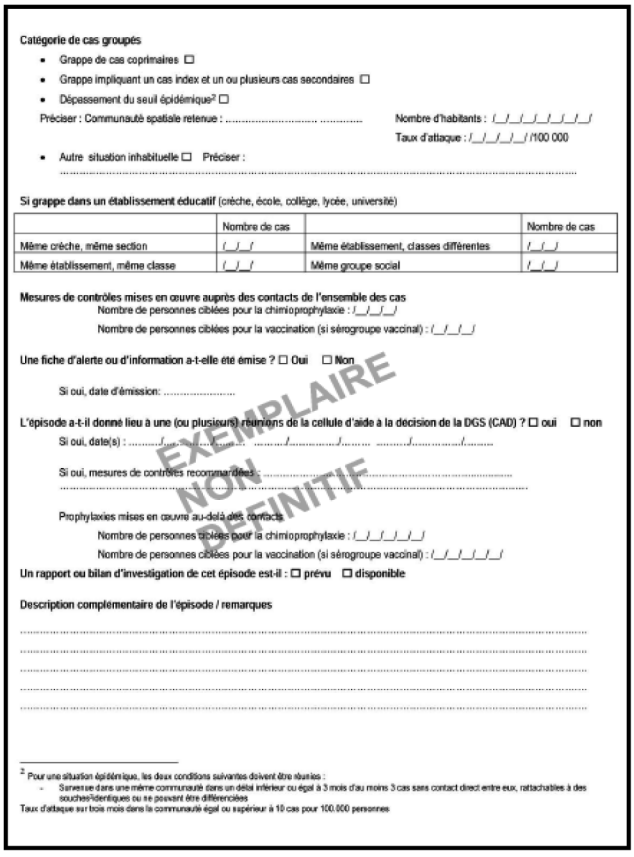
.....

.....

.....

[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.

A envoyer par FAX, ou courriel à :
INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE - Unité des maladies à prévention vaccinale
Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 68 72, courriel : meningo-invs@invs.sante.fr



Catégorie de cas groupés

- Grappe de cas coprimaires ☐
- Grappe impliquant un cas index et un ou plusieurs cas secondaires ☐
- Dépassement du seuil épidémique[2] ☐

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

- 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 sérogroupe 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 une (ou plusieurs) réunions de la cellule d'aide à la décision de la DGS (CAD) ? ☐ 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 sérogroupe vaccinal) : /__/__/__/__/__/

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

Description complémentaire de l'épisode / remarques

.....
.....
.....
.....
.....

[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[1] 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

EXEMPLAIRE NON DÉFINITIF

ANNEXE IX

FICHE AIDE-MÉMOIRE SUR LES IBM

Téléchargeable sur https://www.sante.gouv.fr/liste-des-dossiers-de-a-a-z.html.

Aide mémoire sur les infections invasives à méningocoque (IIM)

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 W135 [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 aérogène par les sécrétions rhinopharyngées
- Risque de transmission fonction de la nature de l'exposition : une exposition à courte distance, moins d'un mètre, en face à face et d'une durée de plus d'une heure
- 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, la présence d'antigènes solubles méningococciques 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* ou à défaut *amoxicilline*
- 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, LCR, 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 LCR

3. LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET
   - Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type
   - Soit, présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le 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 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 », le temps 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, *ceftriaxone* (voie injectable - dose unique) ou *ciprofloxacine* (*per os* - dose unique)

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

- Complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérogroupe contre lequel existe un vaccin [*vaccin conjugué C si IIMC ; vaccin bivalent A + C ou tétravalents A, C, Y, W135 si IIM A, IIM Y ou IIM W135, 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 sérogroupe 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, avec un appui du niveau national, InVS et CNR *(cf. instruction relative à la prophylaxie des IIM du 27 janvier 2011)*

Avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique

Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué C

Disponible : *http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf*

- ***Une seule dose de vaccin de 12 mois à 24 ans révolus***

Trois vaccins disponibles et remboursés par la sécurité sociale : NEISVAC® (Baxter), MENJUGATE KIT® (Novartis Vaccines) et MENINGITEC® (Pfizer Holding France)

Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 Menveo® (25 juin 2010 et 17 décembre 2010)

Disponible : *http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf*

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 : http://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/accueil.html

Documents et sites à consulter

- Instruction DGS N°33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des IIM, sur le site ministériel : http://www.sante.gouv.fr/liste-des-dossiers-de-a-a-z.html
- Dossier thématique « *Infection invasive à méningocoque* » de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : http://www.invs.sante.fr

ANNEXE X

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL AYANT ÉLABORÉ LE DOCUMENT

Robert COHEN (GTA de l'Afssaps)
Véronique DUFOUR (direction de la Famille et de la Petite Enfance – Ville de Paris)
Daniel FLORET (HCSP – CTV)
Emmanuel GRIMPREL (HCSP – CTV)
Sabine HENRY (DGS – bureau Risques infectieux et politique vaccinale)
Daniel LEVY-BRUHL (InVS – DMI)
Philippe MAGNE (DGS-DUS)
Isabelle MORER (Afssaps)
Isabelle PARENT DU CHATELET (InVS – DMI)
Isabelle PELLANNE (Afssaps)
Christian PERRONNE (HCSP – CsMT)
Muhamed-Kheir TAHA (CNR des méningocoques – Institut Pasteur à Paris)
Jeanne-Marie URCUN (Education Nationale)
Président du groupe : Muhamed-Kheir TAHA (CNR des méningocoques)
Coordination : Sabine Henry (bureau Risques infectieux et politique vaccinale de la DGS)
Relecture du guide :
Edouard BINGEN (HCSP – CsMT)
Pascal CAPDEPON, Vulfran CORDELIER, Pascale GRENIER-TISSERAND, Agnès MEILLIER, Dominique POLYCARPE, Sylvie RENARD-DUBOIS et Bruno VION (médecins inspecteurs de santé publique en ARS).