

SANTÉ

SANTÉ PUBLIQUE

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

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Direction générale de la santé

Sous-direction de la prévention
des risques infectieux

Bureau des maladies infectieuses,
des risques infectieux émergents
et de la politique vaccinale

Département des urgences sanitaires

Bureau alertes et réponses

Instruction DGS/RI1/DUS n° 2014-301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

NOR : AFSP1425656J

Date d'application : immédiate.

Validée par le CNP le 24 octobre 2014. – Visa CNP 2014-150.

Catégorie : mesures d'organisation des services retenues par la ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit.

Résumé : la présente instruction actualise les mesures de prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque ainsi que la conduite à tenir devant une situation inhabituelle ou devant une épidémie.

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

Références : articles L.3113-1, R.3113-1 à R.3113-5, D.3113-6 et D.3113-7 du code de la santé publique.

Texte abrogé : instruction DGS/RI1 n° 2011-33 du 27 janvier 2011 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.

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes à Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé (pour attribution et diffusion).

Objet

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

Les mesures de prophylaxie visent à prévenir la maladie chez les sujets contacts et à interrompre la transmission des souches virulentes, tout en limitant l'antibioprophylaxie aux justes indications dans une optique de lutte contre le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques.

La gravité de ces infections et la nécessité de mise en œuvre de mesures prophylactiques rapides justifient une définition aussi précise que possible du rôle des différents acteurs, des mesures prophylactiques et leurs critères de mise en œuvre. Ces précisions et les informations utiles à la compréhension du sujet sont rassemblées dans le guide annexé à l'instruction.

Les évolutions à prendre en compte depuis la précédente instruction DGS/RI1 n° 2011-33 du 27 janvier 2011

Des vaccins tétravalents conjugués A,C,Y,W135 sont désormais disponibles et indiqués dès l'âge de un ou deux ans selon le cas, modifiant les possibilités de prophylaxie vaccinale.¹ Un cas de résistance à la rifampicine a été observé en 2011, justifiant de nouvelles recommandations concernant les traitements prophylactiques répétés.² Un nouveau vaccin contre les IIM de séro groupe B est disponible et recommandé dans certaines situations.³

Les cellules d'aide à la décision (CAD) ont évolué au profit d'une expertise et d'une décision régionales, la DGS n'intervenant que dans les situations requérant des mesures de niveau national ou en appui et sur demande des ARS. Les évolutions dans la disponibilité des vaccins ne justifient plus la position de recours de la DGS et permettent par ailleurs aux ARS de s'organiser de manière autonome.

Le recours aux antigènes solubles pour le diagnostic des IIM, déconseillé depuis une conférence de consensus en 2008⁴ en raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes, peut désormais être remplacé par la PCR, dont l'usage est en extension et l'inscription à la nomenclature des actes biologiques en cours.

L'organisation des chimio prophylaxies est facilitée, puisque les établissements pharmaceutiques sont désormais contraints à un approvisionnement en rifampicine en urgence des pharmacies, en application d'un nouveau décret.⁵

Les modifications apportées au guide

Le guide précédemment élaboré a été conservé dans sa forme et sa structure.

Les principales modifications concernent :

- les techniques de diagnostic biologique (fiche 2);
- l'actualisation des données épidémiologiques (fiche 4);
- la définition des cas avec la suppression des antigènes solubles (fiche 6 et annexe 4);
- la précision des conditions d'utilisation de la ciprofloxacine, en chimioprophylaxie alternative, chez les enfants et les femmes enceintes (fiche 7-2);
- la mise à jour des vaccins disponibles (fiche 8-1);
- la prise en compte du nouveau vaccin contre les IIM B dans les explorations en cas d'échec vaccinal (fiche 9 et annexe 7);
- l'actualisation et la précision des modalités de gestion des situations de cas groupés (fiches 10-1 et 10-2);
- l'intégration des recommandations de changement d'antibiotique en situation de cure répétée dans une même communauté dans une fiche commune avec les indications relatives aux chimioprophylaxies élargies (fiche 10-3);
- l'introduction des recommandations de vaccination en situation de cas groupés d'IIM B (fiche 10-4);
- l'actualisation des conditions d'accessibilité aux antibiotiques et aux vaccins (fiche 11).

Le document intègre d'autres modifications, comme l'usage du terme de liquide cérebrospinal (LCS) en remplacement du liquide céphalo-rachidien (LCR) conformément à la nomenclature en cours, la mention du type de précautions d'hygiène à prendre par les établissements (fiche 5).

¹ Avis du HCSP du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 Nimenrix[®] et place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués.

² Avis du HCSP du 16 avril 2012 relatif à l'antibioprophylaxie des sujets contacts lors de situations impliquant plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque dans une même communauté.

³ Avis du HCSP du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B.

⁴ Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. 17^{ième} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. SPILF. 19 novembre 2008.

⁵ Décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicament à usage humain.

Vous voudrez bien diffuser cette instruction :

- aux directeurs d'établissements de santé publics et privés de votre région, en leur demandant de la transmettre aux professionnels concernés ;
- aux conseils départementaux des ordres des médecins et des pharmaciens ;
- 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.

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

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
B. VALLET

ANNEXE

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

Ce document actualise le précédent guide de 2011, à partir :

- des propositions d'un groupe de travail piloté par la direction générale de la santé (département des urgences sanitaires et sous-direction de la prévention du risque infectieux) associant des représentants du Centre national de référence des méningocoques, de l'Institut de veille sanitaire, des experts du Haut Conseil de la santé publique ;
- de l'avis en relecture de représentants des agences régionales de santé de Haute-Normandie, des Pays-de-Loire, de Provence-Alpes-Côte-d'Azur ;
- de l'avis en relecture de représentants des Cire Aquitaine, Lorraine-Alsace, Nord, Normandie, Pays-de-Loire, Rhône-Alpes, Sud ;
- des remarques du Haut Conseil de la santé publique.

Ce document a été présenté au Haut Conseil de la santé publique et adopté par cette instance le 10 juillet 2014.

Le CTV a tenu séance le 19 juin 2014 : 15 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 10 juillet 2014 : 11 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

SOMMAIRE

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

FICHE 2 : Techniques du diagnostic bactériologique

FICHE 3 : Caractérisation des souches de méningocoque : phénotypage et géotypage

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 7-1 : Antibio prophylaxie autour d'un cas d'IIM

FICHE 7-2 : Schéma de l'antibio prophylaxie et rappel pratique pour la gestion d'un cas d'IIM

FICHE 7-3 : Récapitulatif de l'antibio prophylaxie autour d'un cas d'IIM

FICHE 8 : Vaccination des sujets contacts autour d'un cas sporadique d'IIM

FICHE 8-2 : 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 10-1 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle – Identification et investigations

FICHE 10-2 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle – Analyse et décision

FICHE 10-3 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle – Antibio prophylaxie

FICHE 10-4 : Conduite à tenir devant une situation inhabituelle – vaccination

FICHE 11 : Mise à disposition et remboursement des prophylaxies

ANNEXE 1. – Réalisation d'une biopsie cutanée ou aspiration d'une lésion cutanée purpurique.

ANNEXE 2. – Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR

ANNEXE 3. – Réalisation d'un test à la vitro pression si suspicion de *purpura fulminans*

ANNEXE 4. – Fiche de notification obligatoire d'un cas d'IIM à transmettre à l'ARS

ANNEXE 5. – Exemples de mise en œuvre de prophylaxie des sujets contacts.

ANNEXE 6. – Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique

ANNEXE 7. – Explorations et formulaires à enseigner en cas d'échec vaccinal

ANNEXE 8. – Questionnaires InVS à renseigner dans les situations de cas groupés.

ANNEXE 9. – Fiche aide-mémoire sur les IIM

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

- ANSM**: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ADN**: Acide désoxyribonucléique
- AMM**: Autorisation de mise sur le marché
- ARS**: Agence régionale de santé
- cc**: complexe clonal/complexes clonaux
- Cire**: 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
- 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
- DMI**: Département des maladies infectieuses (de l'Institut de veille sanitaire)
- 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
- LCS**: liquide cébrospinal
- MLST**: *Multi Locus Sequence Typing*
- PCR**: amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne
- RCP**: résumé des caractéristiques du produit
- SAMU**: service d'aide médicale urgente
- SMUR**: structure mobile d'urgence et de réanimation

FICHE 1

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

1. Agent infectieux et réservoir

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

Le méningocoque est un germe très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur.

2. Transmission du méningocoque

La transmission du méningocoque est aérogène, par les sécrétions rhino-pharyngées (gouttelettes de Flügge). Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition: une exposition à courte distance, moins d'un mètre¹, en face à face et d'une durée de plus d'une heure.

L'infection par *Neisseria meningitidis* se produit par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx².

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

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

La physiopathologie de l'IIM comporte différentes étapes successives:

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

Les IIM démarrent 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 des signes de l'IIM, en particulier du fait de la fréquente association à une infection virale dans les jours précédents. De ce fait, on considère que la période de contagiosité débute dix jours avant l'hospitalisation et se termine 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

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

² 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.

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

FICHE 2

Techniques du diagnostic bactériologique

1. Les prélèvements

Une IIM est confirmée par la présence de méningocoques dans des prélèvements qui doivent corroborer les critères de définition des cas d'IIM (isolement ou détection du méningocoque à partir d'un site normalement stérile). Les prélèvements post mortem doivent être réalisés le plus rapidement possible. Les prélèvements rhinopharyngés ne doivent pas être employés pour confirmer le diagnostic d'IIM. En outre, les prélèvements doivent être réalisés en fonction de la présentation clinique (prélèvement de liquide cébrospinal (LCS), sang, biopsie cutanée³, liquide péricardique, liquide articulaire, liquide péritonéal, liquide pleural, liquide de la chambre antérieure de l'œil). La ponction lombaire peut être contre-indiquée, notamment en cas d'hypertension intracrânienne, de trouble de l'hémostase ou d'instabilité hémodynamique. La confirmation d'IIM peut être établie par bactériologie conventionnelle (l'isolement et l'identification des bactéries par culture ou la mise en évidence de leur présence par l'examen direct) ou par bactériologie moléculaire.

2. Bactériologie conventionnelle

La coloration de Gram 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 (entre 48 % et 62 %). Dans tous les cas, la réalisation d'une hémoculture est indispensable.

L'ensemencement dans les milieux de culture doit être rapide (germe très fragile et sensible à la chaleur et au froid). L'identification est réalisée sur culture fraîche et pure selon les caractéristiques biochimiques du méningocoque. L'identification par spectrométrie de masse du méningocoque est également utilisée en bactériologie clinique. La base de cette méthode est la spécificité du profil spectral d'une espèce bactérienne après comparaison à une base des données⁴.

La recherche des antigènes solubles n'est plus recommandée dans le LCS, mais également dans le sérum et les urines. Cet examen est peu sensible avec des réactions de faux positifs ou faux négatifs possibles qui peuvent représenter jusqu'à 12 % des tests réalisés. Peu d'IIM sont confirmées par agglutination seule (InVS, déclaration obligatoire, environ 1 cas par an).

3. Sérogroupage

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

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

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

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

³ Cf. annexe 1 « Réalisation d'une biopsie cutanée ou de l'aspiration d'une lésion cutanée purpurique ».

⁴ SPILF. 17^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (2008). Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires.

Toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN) doit être envoyé dans les meilleurs délais au CNR⁵ pour typage complet.

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

⁵ Cf. annexe 2 « Intérêt de la PCR *Neisseria meningitidis* et envoi de matériel au CNR des méningocoques »

FICHE 3

Caractérisation des souches de méningocoque : phénotypage et génotypage

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

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

1. Les méthodes immunologiques (phénotypage)

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

L'ensemble sérogroupe, sérototype 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; sérototype = 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 (séquençage de PorA et FetA).

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

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

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

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

Ainsi, quatre cc majeurs (hyper invasifs) prédominaient en France en 2013:

- cc41/44, cc32 et cc269: les souches de ces deux cc sont souvent, mais pas exclusivement, du sérogroupe B;
- cc11: souches souvent, mais pas exclusivement, du sérogroupe C.

Les souches B:14:P1.7,16 de l'hyper endémie de Seine-Maritime appartiennent au cc32.

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

Epidémiologie des IIM en France

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

1. Incidence et caractéristiques des IIM

En France, la majorité des cas d'IIM surviennent de manière sporadique. Depuis plus de vingt ans, le taux d'incidence annuel des IIM est autour de 1,2 cas /100 000 habitants (105) avec entre 500 et 700 cas d'IIM déclarés chaque année.

La plupart des cas sont dus aux sérogroupe B et C (moyenne respective de 71 % et 19 % des cas sur la période 2008-2012). Cependant la fréquence des IIM C connaît des fluctuations cycliques plus marquées. Le sérogroupe W, qui a émergé en France en 2000, et le sérogroupe Y représentent à eux deux environ 10 % des cas. D'autres sérogroupe 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 2008-2012, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les nourrissons de moins de 1 an (10,6/10⁵), les 1-4 ans (3,9/10⁵) et les 15-19 ans (2,3/10⁵).

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 2008 et 2012. La létalité est plus élevée en présence de *purpura fulminans* qu'en absence (22 % vs 4 %, p < 0,001). La létalité est plus élevée pour les IIM C [appartenant principalement au complexe clonal cc11] que pour les IIM B (14 % vs 9 %, p < 0,01).

Parmi les souches caractérisées par MLST au CNR, quatre cc sont prédominants: cc11 (19 % en 2012), cc41/44 (17 %) , cc32 (16 %) et cc269 (11 %).

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, comme par exemple l'hyperendémicité des IIM B:14:P1.7,16 du cc32, en Seine-Maritime.

2. Les cas liés (grappe de cas)

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

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

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

Cas de figure à considérer :

Cas co-primaire qui survient chez un contact dans un délai \leq à 24 h suivant l'installation de la maladie chez le cas index.

Cas secondaire précoce qui survient chez un contact dans un délai $>$ à 24 h et \leq à 10 jours après le dernier contact avec le cas index, pendant sa période de contagiosité⁶.

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 contagiosité⁶.

Cas lié sans contact direct qui survient dans un délai $>$ à 24 h après l'installation de la maladie chez le cas index, dans une même communauté ou collectivité mais sans qu'un contact avec le cas index ne soit identifié.

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

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

⁶ Cf. fiche 1 pour la définition de la période de contagiosité du cas index.

Références ou sites à consulter :

Données épidémiologiques sur les IIM consultables sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques>.

De Wals P *et al.* *Meningococcal disease in Belgium: Secondary attack rates among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts.* J Infect 1981; 3(Supp1):53-61.

Cooke RPD *et al.* *Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7.* BMJ 1989; 298:555-58.

Davison KL *et al.* *Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: what is the risk?* Arch Dis Child 2004; 89(3): 256-60.

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* pression⁷ 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 patient⁸. L'important est d'administrer en urgence un antibiotique: de préférence ceftriaxone ou, en cas d'indisponibilité, céfotaxime ou à défaut amoxicilline⁹.

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

Pour faciliter la prise en charge et dans la mesure où il ne s'agit que d'une première dose, une même posologie est recommandée pour la ceftriaxone, 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 I: Antibiotiques à administrer en urgence (première dose)

ANTIBIOTIQUES	POSOLOGIE – MODE D'ADMINISTRATION	
	Adulte	Nourrisson et enfant
	voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans lidocaïne) ou à défaut voie IM	
ceftriaxone	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g
céfotaxime	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g
amoxicilline	voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans alcool benzylique) ou à défaut voie IM	
	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g (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 SMUR est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes et que l'établissement soit à proximité du lieu d'appel. Dans les autres cas, le transport sera effectué par le moyen le plus rapide, le médecin ayant au préalable alerté les urgences de l'hôpital de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans* afin que son accueil puisse être préparé.

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

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

⁷ Cf. annexe 3, la réalisation d'un test à la vitro pression.

⁸ Avis du Conseil supérieur d'hygiène public de France du 22 septembre 2006 sur la conduite à tenir en cas de suspicion clinique de purpura fuminans (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports3?clef=33>).

⁹ En cas d'antécédent d'hypersensibilité sévère aux bêta-lactamines (antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique), la réintroduction d'une bêta-lactamine n'est pas recommandée, surtout si le patient est en état de choc. D'après les données de pharmacocinétique-pharmacodynamie et compte tenu de l'expérience clinique, les fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine) peuvent constituer un recours dans cette situation.

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 C3G¹⁰ injectable, ceftriaxone ou céfotaxime, doit être administrée au patient, en tenant compte, si un antibiotique a été administré en préhospitalier, de la molécule injectée et de l'heure de son administration.

Dès que l'état clinique le permet : un traitement prophylactique en vue d'éradiquer un portage sera administré au patient s'il n'a pas été traité par ceftriaxone (cf. fiche 7-2 pour le schéma d'antibioprophylaxie).

La prise en charge des malades suspects d'IIM justifie des mesures complémentaires de type gouttelettes (levée des précautions complémentaires 24 heures après le début du traitement antibiotique actif sur le portage nasopharyngé)¹¹.

¹⁰ Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> > répertoire des médicaments ou sur le site du ministère chargé de la santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

¹¹ Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire. Recommandations pour la pratique clinique. SF2H. Mars 2013

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

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

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

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

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

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

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

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

Notification¹²: suivi épidémiologique des IIM

Une fiche de notification¹³ 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.

Référence ou site à consulter:

Avis du CSHPF du 19 mai 2006 relatif à la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire disponible: http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_190506_meningo.pdf

Dossier thématique de l'InVS « Maladies à déclaration obligatoire »: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/30-maladies-a-declaration-obligatoire>

Téléchargement de la fiche de notification d'IIM: https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12201.do

¹² Articles R.3113-1 à 3 du code de la santé publique.

¹³ Cf. annexe 4, la fiche de notification.

FICHE 7-1

Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

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

1. Mise en œuvre de l'antibioprophylaxie

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

Le médecin en charge de la veille sanitaire de l'ARS, en lien avec les services concernés (service 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 à l'adresse suivante : alerte@sante.gouv.fr si le malade a séjourné/résidé dans un pays étranger dans les dix jours précédant le signalement de la maladie ou si des contacts sont partis dans un pays étranger ou s'ils sont dispersés hors de la région.

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

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

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

- la proximité: la transmission des sécrétions rhino-pharyngées est facilitée par une distance de moins d'un mètre;
- le type de contact: il s'agit uniquement de contacts en face à face;
- la durée: à moins d'un mètre, la probabilité de transmission des sécrétions rhino-pharyngées augmente avec la durée du contact¹⁴;
- lors d'un contact « bouche à bouche », la durée importe peu.

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

3. Délai de la prise en charge des sujets contacts

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

4. Choix des antibiotiques

L'antibiotique administré doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour cette bactérie. Son

¹⁴ On considère habituellement que le risque de contamination existe pour une durée dépassant au moins une heure d'affilé. 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 ré-acquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois¹⁵. En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine ou dans le cas de situations d'IIM consécutives au sein d'une même communauté¹⁶, une antibioprofylaxie par ciprofloxacine orale ou ceftriaxone injectable, en dose unique, peut être envisagée. Ces molécules ont une efficacité comparable ou supérieure à la rifampicine, mais présentent pour l'une (ciprofloxacine) la particularité d'appartenir à une famille d'antibiotiques qui est d'usage restreint chez l'enfant, et pour l'autre (ceftriaxone) celle de n'être administrable que par voie injectable. Un changement d'antibiotique est recommandé dans les situations d'IIM répétées dans une même communauté si des sujets contacts ont déjà reçu de la rifampicine depuis plus de 10 jours et moins de 5 mois. La mesure concerne l'ensemble des contacts qu'ils aient ou non reçu antérieurement de la rifampicine et s'applique y compris dans les cas où le sérotype est différent de celui du cas précédent.

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

Référence à consulter :

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

¹⁵ Même si aucune étude randomisée n'a été conduite, une efficacité de l'antibioprofylaxie 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.

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

FICHE 7-2

Schéma de l'antibioprophylaxie et rappel pratique pour la gestion d'un cas d'IIM

1. Schéma de l'antibioprophylaxie¹⁷

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

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

- adulte: 600 mg (2 gélules de 300 mg), deux fois par jour;
- nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans): 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour;
- nouveau-né (moins de 1 mois): 5 mg/kg, deux fois par jour;
- femme enceinte: la rifampicine peut être utilisée. En cas d'utilisation de la rifampicine dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leur apparition, une dose de 0.5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance;
- jeunes filles et femmes en âge de procréer: du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est micro-dosé.

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

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

2. En cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine¹⁸ ou en cas d'infection répétée dans une même communauté¹⁵ (voir détail en fiche 7 *quater* ou fiche 10?)

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: compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la ciprofloxacine peut être utilisée à dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg)¹⁹.

Femme enceinte: compte tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la ciprofloxacine peut être utilisée.²⁰

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.

¹⁷ Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'ANSM: <http://ansm.fr> > répertoire des médicaments.

¹⁸ Quelques cas exceptionnels de résistance de méningocoque à la rifampicine ont été rapportés.

¹⁹ Le bénéfice attendu dans ce contexte particulier de prophylaxie l'emporte notamment sur le risque d'arthropathie connu chez l'enfant et l'adolescent.

²⁰ La ciprofloxacine peut être utilisée chez les femmes enceintes puisque le bénéfice attendu dans ce contexte particulier de prophylaxie l'emporte sur le risque potentiel d'atteintes cartilagineuses qui ne peut être exclu (effets rapportés lors d'exposition aux quinolones sur le cartilage immature de jeunes animaux et en phase prénatale).

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 7-3

Récapitulatif de l'antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM

SITUATIONS	ANTIBIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE	ANTIBIOPROPHYLAXIE NON recommandée sauf exceptions ¹
ENTOURAGE PROCHE		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
COLLECTIVITÉ D'ENFANTS		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies,...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités péri scolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
Ecole maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins du bus scolaire Voisins du réfectoire
Ecole élémentaire ²¹ Collège ²¹ Lycée ²¹ 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
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'entraînement
Soirée dansante Boîte de nuit	Personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en dehors du flirt ou des amis intimes déjà identifiés)	Autres personnes ayant participé à la soirée
Voyage ⇔ avion, bus, train	Personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage Personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade ²²	
Milieu professionnel		Personnes travaillant dans les mêmes locaux
Institutions	Personnes partageant la même chambre	Toutes autres personnes de l'institution
Milieu carcéral	Amis intimes Personnes partageant la même cellule	Personnes ayant des activités partagées
¹ Parmi ces personnes pour lesquelles l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée de principe, l'investigation peut toutefois identifier des individus répondant à la définition des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie (cf. encadré de la fiche 7-1).		

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

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

²¹ 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. fiches 10 « Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM ».

²² Les voisins de voyage ne font pas l'objet d'une indication de prophylaxie systématique. Les notions de proximité et de durée de vol ne suffisent pas à décider d'une prophylaxie, qui repose sur la notion d'exposition aux sécrétions.

FICHE 8-1

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

La vaccination autour d'un cas sporadique d'IIM complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérotype contre lequel existe un vaccin (vaccin conjugué C si sérotype C; vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135 si sérotype A, Y ou W). La vaccination avec le vaccin Bexsero® n'est recommandée autour d'un cas d'IIM B qu'en zone de campagne de vaccination.

1. Population cible de la vaccination

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

D'une manière générale, la vaccination est proposée (même dans le cas où le malade est décédé) aux 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 (sauf si, d'après un avis spécialisé, il existe des arguments permettant de craindre que l'infection n'a pas été immunisante).

2. Délai pour la mise en place de la vaccination

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

3. Rappel concernant la vaccination anti méningococcique C

Dans la mesure où la vaccination anti méningococcique 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)²³.

Cette vaccination de rattrapage autour d'un cas d'IIM C 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 sérotypes A, C, Y et W.

Un vaccin multi composant sous-capsulaire (Bexsero®) a obtenu une AMM en janvier 2013 contre les méningocoques de sérotype B. Il couvre environ 80 % des souches de sérotype B circulant en France. Son utilisation est réservée à des situations particulières (sujets à risque, grappe de cas, épidémie ou hyper endémie)²⁴.

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

Contre les sérotypes A, C, W, Y, les vaccins conjugués doivent être utilisés préférentiellement du fait d'une meilleure immunogénicité²⁵.

²³ Cf. annexe 6: Rappel sur les avis du HCSP relatifs à la vaccination anti méningococcique.

²⁴ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=399>).

²⁵ Avis du Haut Conseil en santé publique du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A,C,Y,W135 Nimenrix® et la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>).

Le vaccin conjugué C peut être administré à partir de l'âge de 2 mois lors d'une vaccination autour d'un cas. 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.

Les vaccins conjugués tétravalents A/C/Y/W135 peuvent être administrés à partir de l'âge de 1 ou 2 ans selon un schéma vaccinal à une dose²⁶.

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

Le vaccin non conjugué bivalent A + C peut être utilisé entre 6 mois et un an pour les prophylaxies autour d'un cas d'IIM de sérogroupe A.

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, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME (2004) *Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction*. Lancet 364: 365-367
- Høek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM (2008). *Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review*. Epidemiol. Infect.136: 1441–1447

²⁶ Le Nimenrix® dispose d'une AMM pour une utilisation à partir de l'âge de 1 an, le Menveo® pour une utilisation à partir de l'âge de 2 ans.

FICHE 8-2

Récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM

SÉROGROUPE du cas index d'IIM	CONTACT SANS ANTÉCÉDENT de vaccination	CONTACT AVEC ANTÉCÉDENT DE VACCINATION contre le séro groupe correspondant au cas index
IIM C	Vaccin conjugué C - Nourrisson de 2 mois à 12 mois: deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année - A 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 ans avec un vaccin non conjugué (bivalent A+ C ou tétravalent A/C/Y/W135): ⇒ Revaccination (une dose de conjugué C)
IIM A	Nourrissons de 6 mois à 11 mois révolus ⇒ une dose de vaccin non conjugué bivalent A+ C	
	A partir de 12 mois ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	A partir de 12 mois ⇒ - Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135) Pas de rappel si vacciné avec un vaccin tétravalent conjugué
IIM Y ou W	A partir de 12 mois ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	A partir de 12 mois ⇒ Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135)
IIM B	Pas de vaccination sauf recommandation particulière ²⁷	Pas de vaccination sauf recommandation particulière

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

²⁷ Avis du HCSP du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avis/rapportsdomaine?clefr=366>).

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 séro groupe en cause. Ces échecs doivent être inventoriés et répertoriés pour un bénéfice à la fois individuel et collectif.

1. Réponse immunitaire après la vaccination antiméningococcique

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

2. Efficacité des vaccins méningococciques

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

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

3. Explorations à réaliser²⁸

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

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

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

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

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

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

4. Suivi épidémiologique des échecs vaccinaux méningococcique C

L'information de survenue d'une IIM chez un patient antérieurement vacciné contre un méningocoque de même séro groupe 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. Le suivi des échecs vaccinaux contre les séro groupes C apporte un bénéfice individuel et collectif à renseigner cet échec vaccinal (les informations recueillies contribuent à l'évaluation de l'efficacité du programme vaccinal mis en œuvre).

²⁸ Algorithmes et fiches en annexe 7.

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

5. Pharmacovigilance

Tout échec vaccinal (confirmé par une sérologie) doit être déclaré au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)²⁹.

²⁹ Les coordonnées des CRPV sont répertoriées sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM): [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)

FICHE 10-1

**Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM –
Identification des situations et investigations**

1. Identification des situations

Survenue de deux cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, survenant dans un délai inférieur ou égal à 6 mois au sein d'une même collectivité ou groupe social.

Survenue de trois cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, sans notion de contact direct entre eux, dans une même communauté spatiale (regroupement géographique) et dans un délai inférieur ou égal à 3 mois.

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

Survenue de plusieurs cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court pouvant être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

Augmentation progressive de l'incidence des IIM d'un même sérotype dans un secteur géographique donné pouvant faire craindre l'émergence d'un foyer d'hyperendémie clonale

La CVAGS et la Cire s'informent mutuellement dans le cadre de la plate-forme dès réception ou identification d'un signal et l'information est transmise au département des maladies infectieuses (DMI) de l'InVS par le biais d'une fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM)-Signalement »³⁰ ou d'une note spécifique.

Ce signalement permet à l'InVS d'informer le CNR et de solliciter ce dernier pour des éventuels typages en urgence. Il est donc crucial que les échantillons soient acheminés au CNR le plus rapidement possible (*cf.* annexe 2).

La CVAGS informe la DGS si l'événement remplit les critères définis dans l'instruction référencée³¹.

2. Investigations

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

Recueil des informations nécessaires (lieux de résidence, lieux de travail, voyages récents, fréquentation écoles, garderies, participations à des manifestations sportives, culturelles ou autres rassemblements de populations, etc.); recherche de liens directs ou indirects entre les cas par l'interrogatoire des cas et/ou des familles, identification de sujets contacts communs...

Recherche active de cas non signalés auprès des services hospitaliers.

Identification de la communauté de survenue; calcul du taux d'attaque en utilisant le dénominateur pertinent (effectif de la population de la communauté dont sont issus les cas).

Caractérisation génétique des souches ou des ADN (CNR): l'ARS vérifie que tous les prélèvements ont bien été adressés au CNR.

Bilan des mesures de chimioprophylaxie mises en œuvre pour les sujets contacts

³⁰ Fiches en annexe 8 et disponibles dans dossier thématique « Infections Invasives à Méningocoque » sur site InVS www.invs.sante.fr

³¹ Cf. instruction DGS/CORRUS n° 2012-432 du 21 décembre 2012 relative au signalement par les ARS d'événements sanitaires au niveau national dans le cadre du développement du système d'information sanitaire des alertes et cirses dénommé SISAC

FICHE 10-2

Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Analyse et décision

1. Analyse

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

Grappe de cas : survenue de deux cas¹ ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées², anormalement rapprochés dans le temps, dans une même collectivité ou groupe social³. On distinguera 1) les cas co-primaires, 2) les cas secondaires précoces, 3) les cas secondaires tardifs, 4) les cas liés sans contact direct, selon les définitions présentées dans la fiche 4.

Epidémie : deux conditions doivent être réunies :

Survenue dans une même communauté⁴, dans un délai inférieur ou égal à trois mois, d'au moins 3 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées² ;

Taux d'attaque primaire au moins égal à 10 cas/100 000.

Hyperendémie : augmentation durable de l'incidence pour un sérogroupe donné par rapport à l'incidence habituellement observée dans un secteur géographique. Par exemple, pour les IIM B, un taux brut d'incidence de 3/100 000 avec au moins 4 cas rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées² dans les 52 dernières semaines ou moins est retenu.

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

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

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

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

En fonction des situations, le bilan est transmis au DMI de l'InVS à l'aide d'un rapport d'investigation ou de la fiche « Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM) – Bilan final »³². L'InVS pourra, en fonction de l'évaluation de la situation, transmettre le signalement à la DGS (fiche d'information ou d'alerte).

2. Expertise et décision

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

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

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

Après évaluation avec l'ARS, la DGS peut organiser un point téléphonique de situation, associant à l'ARS et l'InVS (DMI et Cire), le CNR, l'ANSM et des experts mandatés par le HCSP.

La DGS assure la coordination de l'expertise dans des situations particulières, notamment si :

- une saisine des experts nationaux, au-delà de l'InVS et du CNR, apparaît nécessaire (HCSP, ANSM), comme pour les situations d'hyperendémie dont l'extension géographique concerne ou est susceptible de concerner plus d'une région ou lorsqu'une adaptation des stratégies vaccinales est à envisager ;
- des mesures de portée dépassant le niveau régional ou de portée internationale sont requises ;
- une information des professionnels de santé ou du public dépassant le cadre régional est envisagée ;

³² Fiches en annexe 8 et disponibles dans dossier thématique « Infections invasives à méningocoques » de l'InVS

– la gestion nécessite la mise en œuvre de mesures réglementaires ou instructions spécifiques.

À l'issue de l'expertise régionale ou nationale, l'ARS décide des actions relevant du niveau régional et assure leur mise en œuvre, avec l'appui éventuel de la DGS.

L'ARS informe la DGS des décisions prises et des actions engagées, ainsi que du bilan de leur réalisation (l'ARS peut solliciter la Cire pour les bilans d'impact ou de couverture vaccinale par exemple).

La DGS décide des actions relevant du niveau national et assure leur mise en œuvre.

FICHE 10-3

**Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM –
Antibioprophylaxie**

1. Antibioprophylaxie élargie

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

Cas particulier des 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 ⇒ expertise *ad hoc*.

Cependant ces grappes de cas doivent faire l'objet d'un signalement (fiche 10-1) pour évaluation et éventuelles mesures additionnelles.

**2. Changement d'antibiotique dans les situations de cas successifs
dans une même communauté³³**

Principes :

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

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

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

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

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

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

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

DÉLAI ENTRE le 1 ^{er} et le 2 ^e cas ³⁴	CONTACTS COMMUNS aux 2 cas (traités par rifampicine après le 1 ^{er} cas)	CONTACTS DU SEUL 2 ^e CAS (non traités lors du 1 ^{er} cas)
< 10 jours	Pas de nouveau traitement	Rifampicine (sauf contre-indication)
Entre 10 jours et 5 mois	Ciprofloxacine (Ceftriaxone injectable si contre-indication)	Ciprofloxacine (Ceftriaxone injectable si contre-indication)
> 5 mois	Rifampicine (sauf contre-indication)	Rifampicine (sauf contre-indication)

³³ La communauté s'entend ici comme l'ensemble des contacts autour du cas.

³⁴ Délai écoulé depuis la dernière chimioprophylaxie autour du 1^{er} cas.

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

Références à consulter :

Taha MK, Zarantonelli ML, Ruckly C, Giorgini D, Alonso JM. (2006) Rifampin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis*; 12:859-60.

Cuevas, L. E., P. Kazembe, *et al.* (1995). «Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin.» *J Infect Dis* 171(3): 728-731.

Guttler, R. B., G. W. Counts, *et al.* (1971). «Effect of rifampin and minocycline on meningococcal carrier rates.» *J Infect Dis* 124(2): 199-205.

Stuart, J. M., K. A. Cartwright, *et al.* (1989). «Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease?» *Bmj* 298(6673): 569-570.

FICHE 10-4

Conduite à tenir devant une situation inhabituelle impliquant plus d'un cas d'IIM – Vaccination

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

Cas groupés d'IIM de sérotype B: Les cas groupés d'IIM B doivent faire discuter l'opportunité d'une vaccination par Bexsero® selon l'algorithme décisionnel³⁵.

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

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

Les autres situations nécessitent un avis complémentaire d'experts.

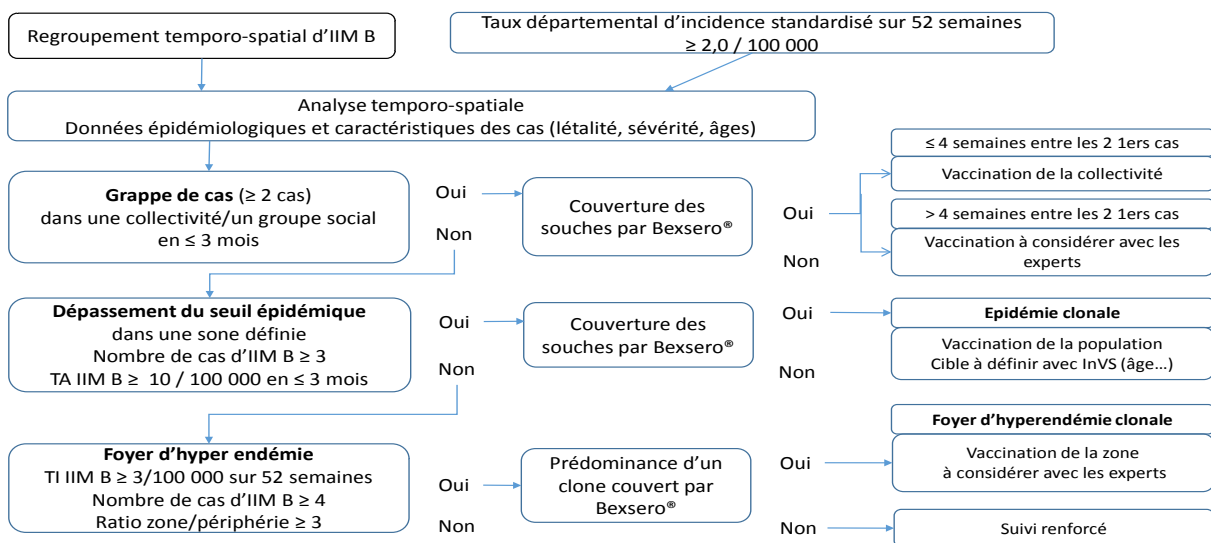
Grappe de cas, si le délai entre les 2 premiers cas est > 4 semaines (< = 3 mois),

Emergence d'un foyer d'hyperendémie d'IIM B. La vaccination de la population à risque par le vaccin Bexsero® à envisager en lien avec un groupe d'experts si les trois conditions suivantes sont réunies: un secteur géographique au sein duquel l'incidence brute des IIM B sur 52 semaines est égal ou dépasse 3/100 000 habitants avec au moins 4 cas rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées est identifié; un ratio d'incidence zone/périphérie >= 3; un clone spécifique est prédominant et couvert par le vaccin. Cette population se définit notamment en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex: lieu de résidence).

Une augmentation des IIM B au niveau départemental conduisant à un taux d'incidence standardisé > = 2/100 000 sur 52 semaines doit conduire à une analyse temporo-spatiale afin d'identifier un éventuel foyer épidémique ou hyperendémique localisé.

Certaines autres situations inhabituelles, bien que ne réunissant pas les conditions ci-dessus, peuvent également être prises en compte. Elles sont à expertiser avec l'appui de l'InVS et du CNR

Algorithme décisionnel pour envisager la vaccination par Bexsero®



³⁵ Avis du HCSP du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (<http://hscsp.fr/explore.cgi:avisrapportsdomaine?clefr=386>)

Cas groupés d'IIM de sérogroupe C: La vaccination contre les IIM C est recommandée depuis 2010 à l'âge de 24 mois avec rattrapage dans l'attente d'une immunité de groupe suffisante jusqu'à l'âge de 24 ans révolus³⁶. Dès qu'une situation inhabituelle d'IIM C est observée, cette situation doit être l'occasion d'une promotion et mise à jour de la vaccination anti-méningococcique C des 1-24 ans en organisant autant que possible le recours à la vaccination selon le cas:

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

Exceptionnellement, la vaccination peut être recommandée à d'autres tranches d'âge que les 1-24 ans concernés par la vaccination systématique. Un avis spécifique du HCSP est alors requis.

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

³⁶ Référence: calendrier vaccinal.

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.

L'ARS doit s'assurer que tous les contacts ont un accès effectif à cette prophylaxie. Si le financement des produits constitue un obstacle l'ARS met en place par tout moyen qu'elle juge adapté, une organisation permettant de garantir l'accès pour tous aux antibiotiques ainsi qu'aux vaccins si une vaccination est indiquée.

Lorsque cette prophylaxie est destinée à des personnes en situation de précarité, la distribution peut être directement organisée et financée par l'ARS (*via* des centres de vaccination par exemple) afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un meilleur suivi du traitement.

Un décret³⁷ impose aux grossistes répartiteurs d'approvisionner PUI et officines de métropole sous 8 heures, samedi et dimanche compris, pour certains médicaments dont la rifampicine.

Les astreintes des ARS doivent disposer du numéro d'astreinte des grossistes.

La DGS peut être sollicitée en cas de difficulté d'approvisionnement et/ou d'urgence, comme un nombre important de personnes à vacciner rapidement.

1. Antibio prophylaxie

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

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

2. Vaccins méningococciques

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

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

Trois vaccins méningococciques du séro groupe C sont disponibles en ville : MENINGITEC®, MENJUGATEKIT®, NEISVAC®.

Ces vaccins sont remboursés à 65 % par l'assurance maladie chez les sujets âgés de 1 à 24 ans.

Deux vaccins tétravalents conjugués A/C/Y/W135 sont agréés aux collectivités et disponibles en officine non remboursés à ce jour : MENVEO® (utilisable à partir de l'âge de 24 mois), NIMENRIX® (utilisable à partir de l'âge de 12 mois).

Un vaccin méningococcique contre les sérogroupes B est disponible : BEXSERO®³⁸. Son usage en prophylaxie est réservé à des indications particulières comme les situations épidémiques ou hyperendémiques.

³⁷ Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain (<http://www.legifrance.gouv.fr/lopdf/common/jopdf.isp?numJO=0&dateJO=20120930&numTexte=7&pageDebut=15401&pageFin=15403>).

³⁸ Les conditions de son remboursement étaient à l'étude lors de la parution de la présente instruction.

ANNEXE 1

RÉALISATION D'UNE BIOPSIE CUTANÉE OU ASPIRATION D'UNE LÉSION CUTANÉE PURPURIQUE

1. Réalisation d'une biopsie cutanée

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

Intérêts de la biopsie :

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

Figure 1: Punch à biopsie



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



2. Aspiration d'une lésion cutanée purpurique

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

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

Référence à consulter :

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

ANNEXE 2

INTÉRÊT DE LA PCR *NEISSERIA MENINGITIDIS* ET ENVOI DE MATÉRIEL AU CNR

1. Indication de la PCR *Neisseria meningitidis*

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

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

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

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

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

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

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

3. Conditions de réalisation de la PCR

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

L'extrême sensibilité de la technique impose que l'échantillon ait été prélevé, conditionné et soit transporté selon des procédures évitant toute contamination exogène (un tube récupéré après avoir subi des manipulations non stériles est absolument proscrit).

Le LCS ainsi que d'autres fluides biologiques, tels que liquide de ponction articulaire ou péricardique, ($\geq 200 \mu\text{l}$) doivent être acheminés dans un tube stérile en plastique, à capuchon étanche, de 5 ml et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).

Les prélèvements sanguins (2 ml) doivent être recueillis dans un tube EDTA stérile et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).

En présence de lésions cutanées purpuriques, la PCR peut être réalisée sur la biopsie cutanée ou le produit d'aspiration des lésions (*cf.* annexe 1).

Les échantillons destinés à la réalisation de la PCR peuvent être envoyés à température ambiante

Si la PCR réalisée par l'hôpital est positive pour le méningocoque, un aliquot d'extrait d'ADN (volume $> 30 \mu\text{l}$) doit être envoyé au CNR pour un génotypage complet.

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

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

Centre national de référence des méningocoques - Institut Pasteur à Paris

<http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadre/cnr/meningo-index.html>

Dr Muhamed-Kheir TAHA (courriel : meningo@pasteur.fr)

Téléphone secrétariat: 01.40.61.31.08 - Fax: 01.40.61.30.34

Contactez préalablement le CNR pour l'informer de l'envoi.

Joindre toutes les informations cliniques et biologiques disponibles sur le ou les cas sans oublier de préciser si une antibiothérapie a été administrée préalablement à la réalisation du prélèvement.

Envoi des souches de *Neisseriae*: il existe un milieu adapté au transport des souches (milieu de Vandekerkove) permettant le transport à température ambiante.

Les échantillons pour réalisation d'une PCR (sang, LCS, biopsie cutanée) peuvent être conservés et envoyés à la température de + 4 °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 3

RÉALISATION D'UN TEST À LA VITROPRESSION 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 étiologie³⁹.

En cas de suspicion de *purpura fulminans* chez un malade présentant des signes infectieux, un test à la vitropression doit être réalisé lors de l'examen clinique, pratiqué chez une personne totalement dénudée.

Un purpura est suspecté en présence d'une tache ne s'effaçant pas à la vitropression.

Attention à l'apparition de taches rouges violacées⁴⁰:

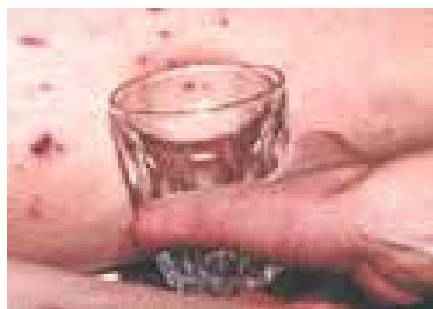


Extension rapide des taches de *purpura*:



Test à la vitropression

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

³⁹ Il est rappelé que le purpura fulminans est très fréquemment mais exclusivement associé au méningocoque.

⁴⁰ Photos publiées avec l'autorisation du Pr Daniel Floret (service de réanimation pédiatrique – hôpital Édouard-Herriot de Lyon).

ANNEXE 4

FICHE DE NOTIFICATION OBLIGATOIRE D'UN CAS D'IIM À TRANSMETTRE À L'ARS
(téléchargeable : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12201.do)

République française		Maladie à déclaration obligatoire Infection invasive à méningocoque N° 12201*04 Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.
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 : _____	

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (À établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (À établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ ou âge : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Confirmation du diagnostic :

- Culture positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
 - Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- PCR positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
 - Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- Présence de diplocoques Gram – au direct :
 - oui non non recherché
- LCS évocateur de méningite bactérienne purulente :
 - oui non non recherché
- *Purpura fulminans* : oui non

Signes de choc : oui non Éléments 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, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique, liquide de la chambre antérieure de l'œil) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique. 2. Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCS. 3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type. 4. Présence d'un purpura fulminant (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).

Sérogroupe : A B C X Y W autre, préciser : _____ non groupé

Hospitalisation (phase aiguë) : Date : _____ Hôpital : _____

Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques : oui non inconnu

Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de *purpura fulminans* : oui non inconnu

Statut vaccinal : le sujet est-il vacciné par un vaccin entéméningococcique : oui non ne sait pas

Si oui : conjugué C Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____

méningocoque B Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____

conjugué ACYW135 Date dernière injection : _____

A+C Date dernière injection : _____

ACYW135 Date dernière injection : _____

Évolution : guérison décès séquelles, préciser : _____

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique/ du vaccin	Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes
Chimio-prophylaxie		_____	_____
Vaccination		_____	_____
Type de contacts		<input type="checkbox"/> crèche <input type="checkbox"/> milieu scolaire <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> 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) : Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

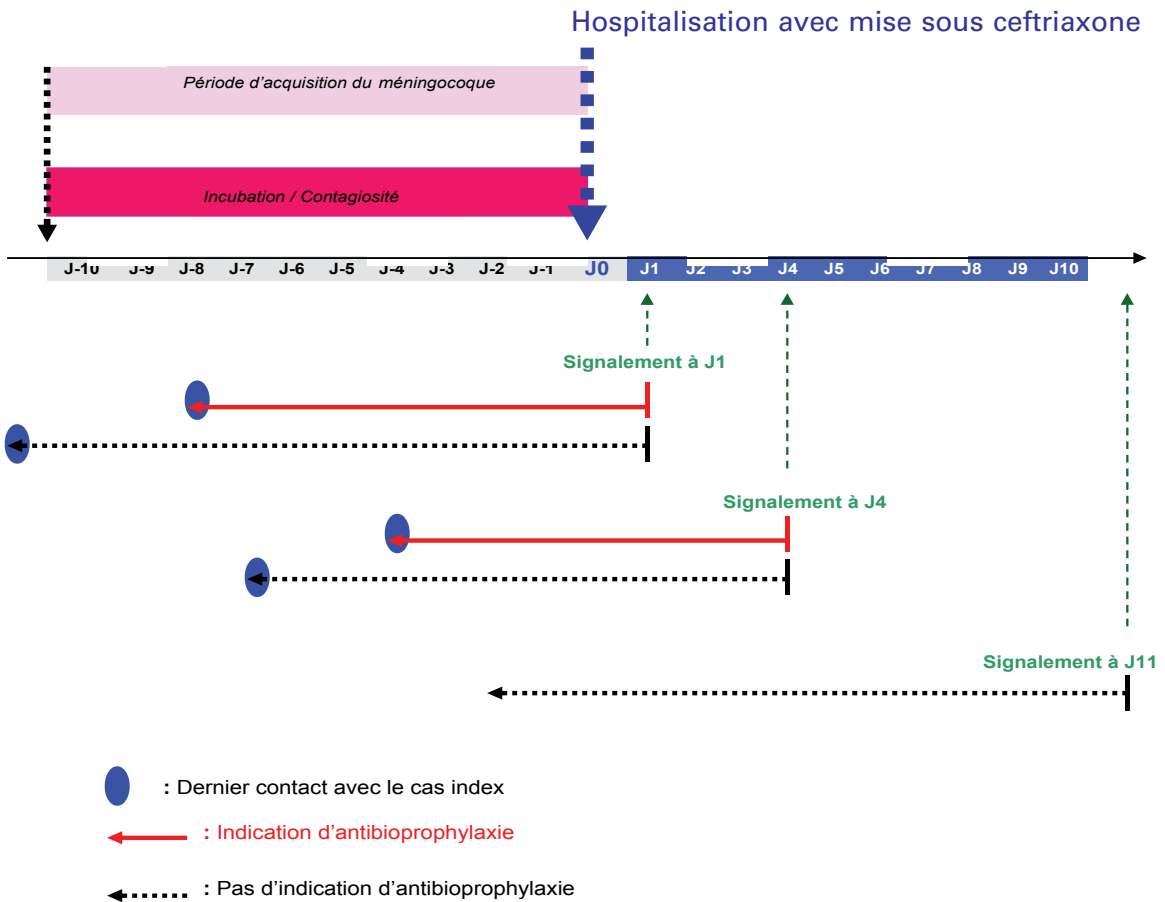
Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut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

ANNEXE 5

EXEMPLES DE MISE EN ŒUVRE DE PROPHYLAXIE DES SUJETS CONTACTS

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

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



ANNEXE 6

RAPPEL SUR LES AVIS DU HCSP RELATIFS À LA VACCINATION ANTIMÉNINGOCOCCIQUE

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

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

Dans cet avis, le HCSP recommande la vaccination systématique des nourrissons à l'âge de 12 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. Dans le cadre de ces recommandations, les trois vaccins sont remboursés par la sécurité sociale.

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

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

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

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

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

Le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 MENVEO® a obtenu en mars 2010 une AMM européenne pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, Y ou W135 pour prévenir la maladie invasive. Le vaccin MENVEO® a obtenu le 24 avril 2012 une extension de son AMM aux enfants de 2 à 10 ans. Le vaccin NIMENRIX® a obtenu une AMM le 20 avril 2012 pour une utilisation à partir de l'âge de 12 mois. En conséquence, le HCSP a émis des recommandations concernant l'utilisation de ces vaccins.

Dans l'avis du 12 juillet 2012, le HCSP :

- rappelle 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 conjugué monovalents, y compris dans la prophylaxie autour d'un cas d'IIM ;
- recommande préférentiellement l'utilisation d'un vaccin conjugué tétravalent MENVEO® ou NIMENRIX® selon les indications d'âge des AMM chez les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W du fait d'un contact avec un cas d'IIM de séro groupe A, Y ou W ;
- observe que seul le vaccin bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé entre 6 mois et 1 an contre les infections invasives à méningocoque du groupe A. Dans cette situation, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures notamment contre le méningocoque C.

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

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

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

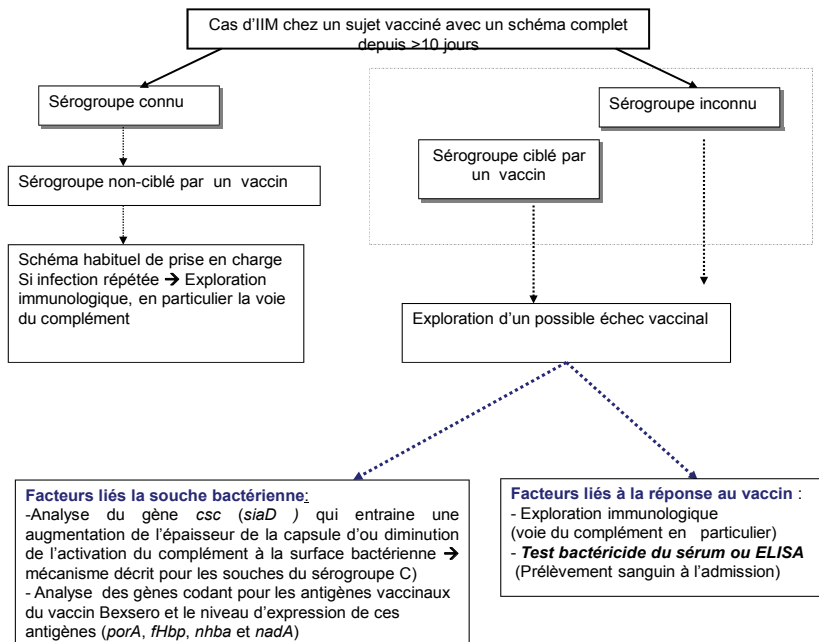
Les résumés des caractéristiques (RCP) de ces vaccins sont disponibles sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>, répertoires des spécialités pharmaceutiques.

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

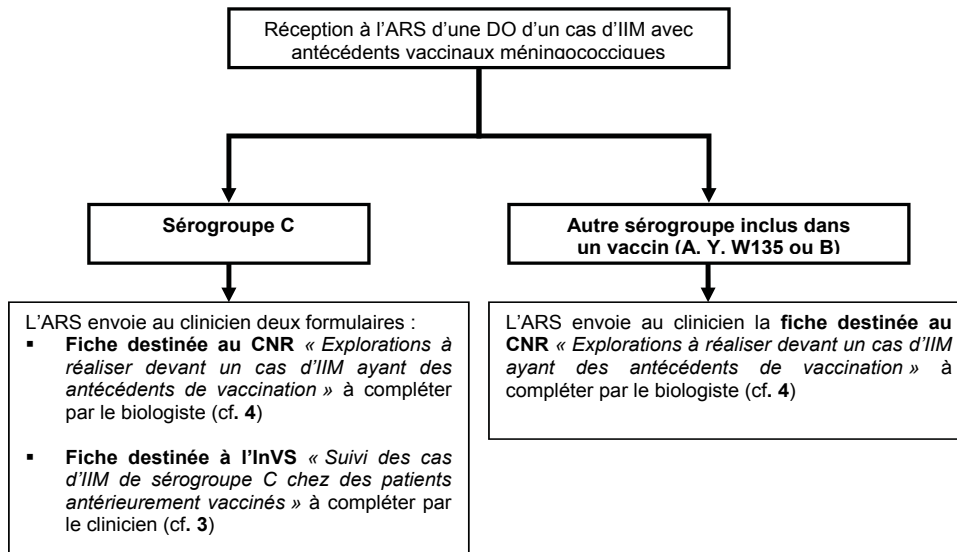
ANNEXE 7

EXPLORATIONS ET FORMULAIRES À ENSEIGNER EN CAS D'ÉCHEC VACCINAL

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



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



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

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

Supports enquête scientifique

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

Données patient (à compléter par l'ARS avant envoi au clinicien)

Code anonymat de la déclaration obligatoire (DO) : _____
 Sexe : F M Date de naissance : _____ Département de résidence du cas : _____
 Date d'hospitalisation : _____ Date d'identification du sérotype C : _____
 ARS/DT ayant réceptionné la DO : _____

Antécédents vaccinaux méningococcique C

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

Quel(s) vaccin(s) a-t-il reçu(s) ?	Nombre de doses reçues**	Date 1 ^{re} dose ou âge*	Date 2 ^e dose ou âge*	Date 3 ^e dose ou âge*
<input type="checkbox"/> Conjugué C Meningitec®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> Conjugué C MenjugateKit®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> Conjugué C Neisvac®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> A+C®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> ACYW135 Ménormune® ou Mencevax®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> Conjugué ACYW135 Menveo®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> Conjugué ACYW135 Nimenrix®	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année
<input type="checkbox"/> Nom du vaccin inconnu	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année	_____/_____/_____ en <input type="checkbox"/> mois <input type="checkbox"/> année

* Préciser en mois ou années. ** Le calendrier vaccinal recommande une dose de vaccin C conjugué à 1 an avec un rattrapage jusqu'à 24 ans. Si la vaccination a eu lieu avant 1 an, le schéma vaccinal repose sur deux 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 Ne sait pas



Nom et coordonnées du clinicien (ou cachet)

Une fois le questionnaire rempli, merci de nous le retourner au choix par courrier postal, par mail ou par fax à :
 INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
 UNITÉ INFECTIONS RESPIRATOIRES ET VACCINATION
 12 rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex France - Fax : 01 41 79 69 72
 Mail : meningococq@invs.sante.fr

ANNEXE 8

QUESTIONNAIRES INVS À RENSEIGNER DANS LES SITUATIONS DE CAS GROUPÉS

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

Supports enquête scientifique

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

PARTIE 1
SIGNALEMENT

Date (jj/mm/aaaa) :

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

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

Situation rapportée par : ARS Cire Autre, précisez : _____

Région concernée : _____ Département : _____

Coordonnées de la personne contact :

Nom : _____ Tél : _____

E-mail : _____

Identification épisode signalé (ID) : _____ (cet ID permettra de faire le lien avec la partie 2 du questionnaire « Bilan final »)

Caractéristiques des cas (données disponibles au moment du signalement)

N°cas	DO reçue oui/non	Date hospitalisation	Lieu hospitalisation	Âge (années)	Purpura fulminans oui/non	Décès oui/non	Séro-groupe si connu	Culture ou PCR positive oui/non	Matériel envoyé au CNR oui/non
1		_____	_____	_____					
2		_____	_____	_____					
3		_____	_____	_____					
4		_____	_____	_____					
5		_____	_____	_____					

Y a-t-il d'autres cas identifiés ou suspectés ? Oui Non Si oui, combien ? _____

Lieu de survenue

Collectivités Préciser : Commune : _____ Code postal : _____

Types de collectivités (plusieurs réponses possibles) :

- Famille
- Crèche
- Collèges, lycée
- Groupe d'amis
- École maternelle
- Université
- Garde à domicile
- École primaire
- Centre de loisirs, classe verte...
- Autre

Si autre, précisez : _____

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

Préciser : _____ Taille population (nombre d'habitants) : _____

Commentaires : _____

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

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

Une fois le questionnaire rempli, merci de nous le retourner par mail, en cliquant sur meningo-invs@invs.sante.fr ou par fax au 01 41 79 68 72.



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

Supports enquête scientifique

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

PARTIE 2 BILAN FINAL

Date (jj/mm/aaaa) : _____

Identification épisode signalé (ID) : _____
 (reporter le numéro ID utilisé pour la partie 1 « Signalement » du questionnaire)

Coordonnées de la personne contact :

Nom : _____ TÉL : _____

E-mail : _____ @ _____

Récapitulatif des cas

N° cas	Date hospitalisation	Si fréquentation établissement, dernière date de présence	Âge (années)	Sexe (M/F)	PF oui/non	Évolution (D/S/G)	Code postal	Séro-groupe si connu	PorA (VR1-VR2)*	FetA*	Complexe clonal*
1	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

PF=Purple fulminans ; D=décès ; S=soignées ; G=guérison
 * Information à récupérer auprès de l'INVS

Liens épidémiologiques entre les cas¹

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 : _____

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

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

Catégorie de cas groupés

- Grappe de cas coprimaires
- Grappe impliquant un cas index et un ou plusieurs cas secondaires
- Dépassement du seuil épidémique²
 Préciser : Communauté spatiale retenue : _____
 Nombre d'habitants : _____ Taux d'attaque : _____/100 000
- Dépassement du seuil d'hyperendémie d'IIM B³
 Préciser : Secteur géographique concerné : _____
 Nombre d'habitants : _____ Taux d'incidence : _____/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 séro-groupe vaccinal) : [] [] [] []

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

Si oui, date d'émission : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

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

Si oui, date(s) : []

Si oui, mesures de contrôles recommandées :

Prophylaxies mises en œuvre au-delà des contacts :

Nombre de personnes ciblées pour la chimioprophylaxie : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Nombre de personnes ciblées pour la vaccination (si séro-groupe vaccinal) : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Un rapport ou bilan d'investigation de cet épisode est-il : Prévu Disponible

Description complémentaire de l'épisode/remarques : (attention : ne pas faire apparaître de données nominatives)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

¹Cas 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.

²Pour une situation épidémique, les deux conditions suivantes doivent être réunies :

- survenue dans une même communauté dans un délai inférieur ou égal à 3 mois d'au moins 3 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées ;
- taux d'attaque sur trois mois dans la communauté égal ou supérieur à 10 cas pour 100 000 personnes.

³Pour un foyer d'hyperendémie d'IIM B, les trois conditions suivantes doivent être réunies :

- Survenue dans un même secteur géographique en 52 semaines ou moins d'au moins 4 cas sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées ;
- Taux d'incidence égal ou supérieur à 3 cas pour 100 000 personnes ;
- Ratio zone/périphérie >=3.

Une fois le questionnaire rempli, merci de nous le retourner par mail, en cliquant sur meningo-invs@invs.sante.fr ou par fax au 01 41 79 68 72

ANNEXE 9

FICHE AIDE-MÉMOIRE SUR LES IIM

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 W [B et C les plus fréquents en France]
- Bactérie fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur

Transmission du méningocoque, maladie et diagnostic bactériologique

- Transmission par les sécrétions rhinopharyngées
- 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 survie liés à la virulence de la souche et/ou à la susceptibilité de l'hôte*]
- IIM → principalement méningites et méningococcémies (septicémies) pouvant se compliquer de *purpura fulminans* et de choc septique mortel
- La période de contagiosité débute 10 jours avant l'hospitalisation et se termine à la première administration parentérale de *ceftriaxone* ou d'un autre antibiotique efficace sur le portage
- IIM → présence du méningocoque dans un site anatomique normalement stérile. La confirmation est établie par l'isolement en culture ou une PCR positive. La détermination du séro groupe 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, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique] **OU** d'une lésion cutanée purpurique
2. Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCS
3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) **ET** présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type
4. Présence d'un *purpura fulminans* (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Définition des sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie

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

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

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

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

- Complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérotype A, C, W ou Y [vaccin conjugué C si IIMC ; vaccin tétravalents A, C, Y, W135 si IIM A, IIM Y ou IIM W, dans le cadre de l'AMM des vaccins et des recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)]
- Vaccination des sujets contacts se retrouvant de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du cas, même si le malade est décédé (communauté de vie du cas : famille et personnes vivant sous le même toit, amis, etc.)
- Réalisation le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai de 10 jours après le dernier cas contact avec le cas index (acquisition d'une immunité ~10 jours)
- **La survenue d'une IIM C doit être l'occasion de la mise à jour des vaccinations de l'entourage selon les recommandations du HCSP. Cette vaccination de rattrapage peut être effectuée sans considération de délai.**

Situation inhabituelles impliquant plusieurs cas d'IIM

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

Avis du HCSP relatifs à la vaccination antiméningococcique

Avis 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 des vaccins méningococciques conjugués tétravalents A/C/Y/W135 (12 juillet 2012)

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

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

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

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

Mesures, inefficaces et inutiles, à proscrire :

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

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

Instructions à consulter site du CNR : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/chap/envois/accueil.html>

Documents et sites à consulter

- Instruction DGS N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 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>

