



Université de Strasbourg

**FACULTE DE PHARMACIE**

N° d'ordre :

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

-

INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE : VACCINS  
MENINGOCOCCIQUES ET ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES EN  
FRANCE

Présenté par DANTZER Marie

Soutenu le 9 juin 2023 devant le jury constitué de

Mme SOULAS-SPRAUEL Pauline, Présidente

M. BOUTANT Emmanuel, Directeur de thèse

Mme LOBSTEIN Eva, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et

Par le Président de l'Université de Strasbourg

# *Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de Pharmacie de Strasbourg*



Septembre 2022

**Doyen :** Jean-Pierre GIES

**Directrices adjointes :** Esther KELLENBERGER (enseignement)  
Emilie SICK (enseignement)  
Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)

**Directeur adjoint étudiant :** Gauthier MARCOT

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

### Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Auréli	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimioéconomique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

### Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## *Remerciements*

A mon directeur de Thèse, M. Emmanuel Boutant, qui a rendu ce travail possible. Je vous remercie pour votre accompagnement, vos conseils, votre soutien ainsi que pour le temps accordé à la réalisation de ce mémoire.

A Mme Pauline Soulas-Sprauel, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt porté à mon travail et vous exprime par ces mots ma profonde reconnaissance.

A Mme Eva Lobstein, qui, en plus d'être mon amie, a accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour ton soutien infailible dans cette épreuve et tout particulièrement pour ta présence tout au long de ces dernières années.

A tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, qui m'ont pleinement convaincue sur le monde du médicament et la richesse du métier de pharmacien.

A mes parents, je vous remercie de tout mon cœur pour votre soutien inconditionnel et pour m'avoir appris à donner le meilleur de moi-même. Je vous remercie pour votre présence à mes côtés, vos conseils et votre amour dans les bons moments comme dans ceux remplis de doutes.

A toute ma famille. Mon frère, mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines. Merci pour tout. Me sentir aussi bien entourée m'a donné la force dont j'avais besoin.

A mes amies. Sarah, initialement camarade de classe puis l'une de mes plus belles amitiés au fil des années. Je te remercie pour ta présence et ton soutien au quotidien.

Camille, Chloé, Lucie, Marie et Mathilde. Merci pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour l'amitié que l'on se porte malgré la distance.

A mes amis cavaliers de la Ferme Munsch. A nos chevaux, nos randonnées, nos fous-rires. Au-delà de tous ces moments magiques à arpenter la nature, merci pour vos encouragements.

A mes collègues de la Pharmacie Schaffhauser, qui ont su me donner goût au métier dès mon premier stage. Je vous suis reconnaissante de faire partie d'une équipe aussi unique.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES INFECTIONS INVASIVES A</b>	
<b>MENINGOCOQUE</b> .....	<b>12</b>
<b>1. <i>Neisseria meningitidis</i></b> .....	<b>12</b>
1.1. Historique.....	12
1.2. Classification.....	15
1.3. Caractéristiques microbiologiques.....	16
<b>2. Pouvoir pathogène du méningocoque</b> .....	<b>22</b>
2.1. Transmission.....	23
2.2. Symptomatologie.....	24
2.3. Physiopathologie.....	25
2.4. Facteurs de virulence .....	29
2.5. Facteurs de risque .....	30
<b>3. Épidémiologie en France</b> .....	<b>32</b>
3.1. Système de surveillance.....	33
3.2. Situation épidémiologique en France.....	34
<b>4. Diagnostic</b> .....	<b>43</b>
4.1. Diagnostic clinique .....	43
4.2. Diagnostic bactériologique .....	44
<b>5. Prise en charge d'un cas d'IIM et des cas contacts</b> .....	<b>51</b>
5.1. Prise en charge du malade.....	51
5.2. Traitement à visée préventive des cas contacts.....	55
<b>PARTIE 2 : VACCINATION MENINGOCOCCIQUE</b> .....	<b>59</b>
<b>1. Vaccins polysidiques contre les sérogroupes ACWY</b> .....	<b>61</b>
1.1. Présentation du vaccin polysidique.....	61
1.2. Vaccins méningococciques polysidiques conjugués disponibles en France.....	64
<b>2. Vaccins protéiques contre le séro groupe B</b> .....	<b>71</b>
2.1. Particularités du séro groupe B et intérêt d'un vaccin protéique .....	71
2.2. Bexsero .....	72
2.3. Trumenba.....	74

<b>3. Recommandations vaccinales en France .....</b>	<b>76</b>
3.1. Recommandations générales.....	78
3.2. Recommandations spécifiques.....	79
3.3. Vaccins méningococciques conjugués tétravalents ACWY : en voie de recommandations générales ? .....	83
<b>4. État de la couverture vaccinale en France.....</b>	<b>84</b>
4.1. Chiffres de la vaccination méningococcique C .....	85
4.2. Impact de la vaccination sur l'incidence des IIM C .....	87
4.3. Stratégie et efficacité vaccinale dans les pays voisins .....	89
<b><i>CONCLUSION</i>.....</b>	<b>96</b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i>.....</b>	<b>98</b>
<b><i>ANNEXES</i>.....</b>	<b>109</b>

## *Liste des abréviations*

### **A**

ADN	Acide Désoxyribonucléotide
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé

### **B**

BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
-----	------------------------------

### **C**

C3G	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération
CIRE	Cellules Interrégionales et Régionales d'Épidémiologie
CMI	Concentration Minimale d'Inhibition
CNR	Centre National de Référence
CNRMHi	Centre National de Référence des Méningocoques et <i>Haemophilus Influenzae</i>
CVAGS	Cellule de Veille d'Alerte et Gestion Sanitaire

### **D**

DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DGS	Direction Générale de la Santé
DO	Déclaration Obligatoire
dTca	Diphtérie Tétanos Coqueluche acellulaire

### **E**

ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EMGM	European Meningococcal and <i>Haemophilus</i> Disease Society
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

### **F**

FDA	Food and Drug Administration
FHbp	Factor H binding protein

### **H**

HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique

hSBA      Activité bactéricide du sérum en présence de complément humain

HSH      Homme ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes

## **I**

IIM      Infection Invasive à Méningocoque

IST      Infection Sexuellement Transmissible

## **L**

LCR      Liquide Céphalo-Rachidien

## **M**

MLST    Multilocus Sequence Typing

## **N**

NadA    Neisseria adhesin A

NCAM    Neuronal Cell Adhesion Molecule

NHBA    Neisserial Heparin Binding Protein

## **O**

OMS    Organisation Mondiale de la Santé

## **P**

PCR    Polymerase Chain Reaction

## **S**

SPILF   Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

## **V**

VIH    Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPH    Virus du Papillome Humain



## Liste des figures

Figure 1. Inflammation des membranes méningées, en vert les exsudats purulents (Hooper, 1826) .....	13
Figure 2. Prélèvement de sérum sur le cheval utilisé pour la sérothérapie antidiphthérique, Institut Pasteur du Brabant, Bruxelles en 1909 (8) .....	14
Figure 3. Classification de <i>Neisseria meningitidis</i> (11).....	15
Figure 4. <i>Neisseria meningitidis</i> au microscope : diplocoque Gram négatif (14) .....	17
Figure 5. Colonies de <i>Neisseria meningitidis</i> sur gélose au sang (15) .....	17
Figure 6. Représentation schématique de la membrane cytoplasmique de <i>Neisseria meningitidis</i> (16).....	18
Figure 7. Représentation des marqueurs épidémiologiques de <i>Neisseria meningitidis</i> (d'après Guibourdenche et Riou, 1994) .....	19
Figure 8. Représentation en coupe de l'anatomie des différentes parties du pharynx (18) .....	21
Figure 9. Taux de portage du méningocoque selon l'âge (19).....	22
Figure 10. Présentation de la maladie : évolution et contagiosité .....	23
Figure 11. Représentation des fontanelles et sutures crâniennes chez le nourrisson, vue supérieure (25).....	24
Figure 12. Adulte atteint d'une nécrose cutanée causée par une Infection Invasive à Méningocoque (27).....	25
Figure 13. Mécanismes moléculaires de l'interaction de <i>N. meningitidis</i> avec les cellules endothéliales humaines (29).....	27
Figure 14. Résumé de la physiopathologie de <i>N. meningitidis</i> (34) .....	28
Figure 15. Pays à haut risque d'épidémies d'Infections Invasives à Méningocoque (41).....	31
Figure 16. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019 d'après Santé Publique France 2020 (44).....	34
Figure 17. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44).....	35
Figure 18. Proportion des cas d'IIM en France en 2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44).....	36
Figure 19. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupe, France entière, 2000-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44).....	37
Figure 20. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44) .....	38
Figure 21. Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44).....	39
Figure 22. Taux de létalité et d'incidence de <i>purpura fulminans</i> du méningocoque par sérogroupe (44) .....	40
Figure 23. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par mois, France, 2010-2020 d'après Santé Publique France, 2021 (47).....	41
Figure 24. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2010-2020 d'après Santé Publique France 2021 (47).....	42
Figure 25. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupe, France entière, 2010-2020 d'après Santé Publique France 2021 (47).....	42
Figure 26. Purpura extensif et nécrotique au niveau des membres inférieurs d'un enfant (49).....	44
Figure 27. Représentation schématique de la ponction lombaire (50) .....	45
Figure 28. Mesure de la CMI par la méthode E-Test (52).....	48
Figure 29. Développement des vaccins méningococciques .....	60

Figure 30. Chronologie des principales recommandations vaccinales contre les IIM .....	77
Figure 31. Conduite à tenir en situation de cas groupés d'IIM .....	81
Figure 32. Ceinture de la Méningite en Afrique (98) .....	82
Figure 33. Évolution du nombre de cas d'IIM W déclarées en France par saison épidémiologique, 2006-2018 d'après Santé publique France et le CNR, 2019 (99) .....	84
Figure 34. Évolution des couvertures vaccinales contre le méningocoque C chez les nourrissons, 1 dose (8 mois) et deuxième dose (21 mois), cohortes 2017-2021, France, d'après Santé Publique France (101).....	86
Figure 35. Évolution des couvertures vaccinales contre le méningocoque C par tranche d'âge, France, 2017-2021 d'après Santé Publique France, 2021 (102).....	86
Figure 36. Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, 2006-2020 d'après Santé Publique France, 2020 (47) ..	88
Figure 37. Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'un an, 2006-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (47).....	88
Figure 38. Incidence des IIM C en Angleterre ( <b>courbe bleue</b> ) et au Pays-Bas ( <b>courbe rouge</b> ), 1992-2010 d'après Knol et al., 2017 (73).....	90
Figure 39. Évolution du nombre de cas d'IIM W par groupe d'âge et par années épidémiologiques, Angleterre, 2014-2020 d'après Public Health England (105).....	91
Figure 40. Évolution de l'incidence des IIM B par groupe d'âge et par années épidémiologiques, Angleterre, 2005-2019 d'après Public Health England (86) .....	92
Figure 41. Nombre de cas et incidence des IIM W, Pays-Bas, 2010-2020 d'après Santé Publique France, 2021 (73).....	94
Figure 42. Incidence des IIM W par groupe d'âge, Pays-Bas, 2015-2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (107) .....	94
Figure 43. Incidence des IIM par séro groupe sur la période 1992-2020 (juin 2020) aux Pays-Bas d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (107).....	95

## *Liste des tableaux*

Tableau 1. Principales espèces strictement humaines du genre <i>Neisseria</i> .....	16
Tableau 2. Profil des caractères biochimiques de <i>Neisseria meningitidis</i> sur galerie simplifiée (17) .....	21
Tableau 3. Facteurs de virulence liés à la pathogénicité de <i>N. meningitidis</i> .....	29
Tableau 4. Valeurs cytologiques et biochimiques du LCR pour orientation étiologique (51) .....	46
Tableau 5. Concentrations critiques par E-Test de certains antibiotiques d'intérêt clinique pour une infection à <i>N. meningitidis</i> , selon l'EUCAST (53) .....	49
Tableau 6. Traitement d'attaque d'une méningite en cas d'examen direct et PCR négatifs (SPILF, 2018 (58))....	52
Tableau 7. Antibiothérapie après identification du méningocoque au microscope (SPILF, 2018 (58)).....	53
Tableau 8. Adaptation thérapeutique du traitement d'attaque d'une méningite bactérienne en cas d'insuffisance rénale (SPILF, 2018 (58)).....	53
Tableau 9. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60)).....	54
Tableau 10. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60)).....	56

Tableau 11. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indications à la rifampicine (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60)).....	57
Tableau 12. Avantages et inconvénients d'un vaccin inactivé sous-unitaire .....	63
Tableau 13. Caractéristiques des vaccins méningococciques polysaccharidiques conjugués C ou ACWY disponibles en France (73).....	65
Tableau 14. Modalités de vaccination pour le vaccin Bexsero en fonction de l'âge, selon le Ministère de la Santé, 2022 (96).....	79

## *Liste des annexes*

Annexe 1. Taux de mortalité associés aux méningites bactériennes et développement des traitements au cours des 90 dernières années (112).....	109
Annexe 2. Structure chimique des unités répétitives des polysaccharides capsulaires des principaux sérogroupes du méningocoque (113) .....	110
Annexe 3. Formation de la plaque corticale puis franchissement de la BHE par <i>N. meningitidis</i> (114) .....	110
Annexe 4. Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes (31) .....	111
Annexe 5. Fiche de déclaration obligatoire d'un cas d'IIM à l'ARS (60) .....	112
Annexe 6. Techniques réalisées au CNRMHi et modalités des prélèvements à envoyer (43).....	113
Annexe 7. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019 d'après Santé Publique France (44).....	115
Annexe 8. Évolution des nombres estimés de méningites et bactériémies isolées par bactérie, Réseau Epibac, France métropolitaine 2003-2020 (115) .....	116
Annexe 9. Logigramme de prise en charge des suspicions de méningites bactériennes (58) .....	117
Annexe 10. Tableau. Traitement de 1 <sup>re</sup> intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCS chez les patients allergiques graves aux bêta-lactamines (en cas de LCS trouble ; initier l'antibiothérapie sans attendre les résultats de l'examen direct) (58).....	118
Annexe 11. Mise en œuvre de la vaccination autour d'un cas d'IIM (60) .....	119
Annexe 12. Calendrier vaccinal simplifié 2023 (70,95).....	121
Annexe 13. Questionnaires Santé Publique France à renseigner dans les situations de cas groupés – Partie 1 : Signalement (60).....	122
Annexe 14. Questionnaires Santé Publique France à renseigner dans les situations de cas groupés – Partie 2 : Bilan final (60).....	123

# ***INTRODUCTION***

Au fil des siècles, les infections invasives bactériennes regroupant les méningites et les bactériémies demeurent un réel enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. Parmi les principaux agents étiologiques, nous retrouvons *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. Cette dernière, associée à un fort potentiel épidémique ainsi qu'à une importante mortalité, est responsable d'infections invasives à caractère endémique et constitue la principale cause bactérienne de méningites chez les enfants ainsi que chez les adolescents en France.

Malgré l'existence de solutions thérapeutiques efficaces, les Infections Invasives à Méningocoque (IIM) présentent un tableau clinique initial difficile à reconnaître souvent responsable d'un retard de diagnostic et par conséquent d'un pronostic défavorable. C'est pourquoi la vaccination joue un rôle primordial dans la lutte de cette maladie potentiellement mortelle ainsi qu'aux lourdes séquelles physiques et neurologiques. Pour cela, plusieurs vaccins sont au centre de la stratégie vaccinale européenne et font l'objet de recommandations essentielles au contrôle épidémique des principaux sérogroupes évoluant sur le territoire.

Afin de faire état de la situation en France, ce travail écrit s'articulera autour de deux parties majeures et abordera les IIM sous une vision globale.

Tout d'abord, la première partie nous permettra de nous familiariser avec la bactérie ainsi que de comprendre son potentiel pouvoir invasif chez l'Homme alors que l'on considère qu'environ 10% de la population en est porteur asymptomatique à un instant donné. Y sera également abordée l'évolution épidémiologique au cours de ces dernières années ainsi que l'état actuel en France afin de mieux appréhender les enjeux de la stratégie vaccinale. Pour clore le chapitre, après avoir exposé les techniques de diagnostic à caractère urgent imposé par l'évolution foudroyante de la maladie, nous verrons les modalités ainsi que la nature de la prise en charge thérapeutique du sujet malade et des sujets contacts.

La deuxième partie sera consacrée à la vaccination méningococcique en France. Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux caractéristiques des vaccins disponibles telles que leur immunogénicité ainsi que leur innocuité d'usage. Puis, nous étudierons la stratégie vaccinale en parcourant les différentes recommandations et en analysant l'impact sur l'incidence des IIM à l'échelle nationale. Pour finir, nous verrons comment les autorités de santé françaises se sont inspirées des expériences successives de nos pays voisins afin d'appréhender de façon optimale les évolutions épidémiques.

# PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

## 1. *Neisseria meningitidis*

### 1.1. Historique

Les infections du système nerveux central est un sujet qui intéresse les scientifiques et médecins depuis plusieurs siècles et bien avant l'ère commune. D'anciens textes d'Hippocrate (460-356 avant J.-C.) décrivent une combinaison de symptômes associant des maux de tête aigus, une importante fièvre ainsi qu'une raideur de la nuque (1) ; symptômes caractéristiques de la méningite telle que l'on l'a décrit aujourd'hui.

Ce n'est qu'au 17<sup>ème</sup> siècle qu'émergeront des travaux au sujet de cette maladie et permettront ainsi l'avancée des connaissances. Thomas Willis (1621-1675), médecin anglais reconnu pour ses nombreux écrits en neuroanatomie, est le premier à établir le lien de causalité entre la neuropathologie et les signes cliniques (2). En effet, il associe un état de confusion mentale ainsi qu'une forte fièvre à une inflammation des méninges. Peu de temps après, le Professeur Robert Whytt (1714-1766) décrit la méningite tuberculeuse et les différentes phases la caractérisant, observées chez des enfants malades (2).

La première épidémie est décrite par le médecin Gaspard Vieusseux à Genève en 1805, causant 33 décès sur une période de trois mois (1,2). S'en suit une épidémie en Amérique observée par Elisa North (1807) ainsi qu'en Afrique en 1840.

Employé pour la première fois par le chirurgien de l'armée française François Herpin en 1803, le terme « méningite » deviendra commun suite aux travaux du médecin John Abercrombie (1781-1844) (2) :

*“... the term Meningitis to express the disease, meaning thereby the inflammation of the arachnoid, or pia mater, or both ...” (Abercrombie, 1828)*

Cette inflammation fût illustrée par le médecin et écrivain Robert Hooper, illustrant les exsudats purulents à la surface des membranes méningées (Figure 1).

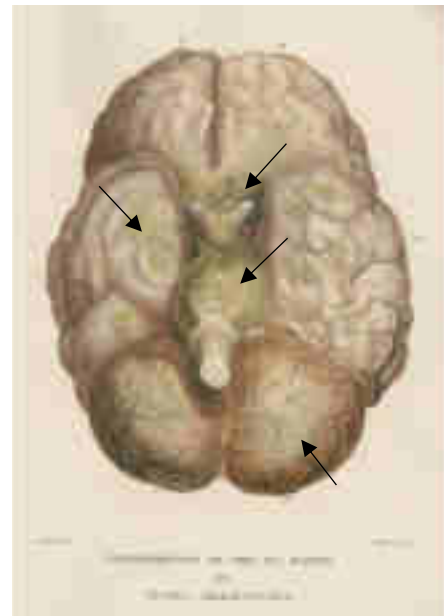


Figure 1. Inflammation des membranes méningées, en vert les exsudats purulents (Hooper, 1826)

En 1887, le bactériologiste autrichien Anton Weichselbaum, lors de l'autopsie de huit patients décédés de méningite, parvient à isoler et identifier *Diplococcus intracellularis meningitidis* (2). Connue au 21<sup>ème</sup> siècle sous le nom de *Neisseria meningitidis*, cette bactérie était à l'origine de la majorité des cas de méningites avec *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*, également découverts à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle.

Jusqu'à présent identifié à partir de patients décédés de la maladie, c'est en 1891 que le médecin Heinrich Quincke introduit une nouvelle technique permettant d'analyser le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) de patients malades, la ponction lombaire (2). Outil devenu courant et permettant encore aujourd'hui de confirmer le diagnostic d'une méningite.

Plusieurs travaux ont permis par la suite d'en apprendre davantage sur *Neisseria meningitidis*. En 1896, Kiefer isole le méningocoque à partir du nasopharynx de patients atteints d'une infection et démontre également le portage asymptomatique chez des individus sains. Quelques années plus tard, les différents sérogroupes sont évoqués par le médecin et épidémiologiste français Dopter et la première classification est proposée par Gordon et Murray en 1915 (I, II, III et IV) (3). Tandis qu'une deuxième classification est prédominante en Europe (A, B, C, D par Nicolle, Debains et Jouan), il faut attendre 1950 afin qu'un comité international se prononce et recommande une nomenclature standardisée : A, B, C et D. Plus tard, les sérogroupes X, Y, Z, W-135 ainsi que H, I, K et L sont identifiés (4).

Tandis que les épidémies se multiplient aux quatre coins du monde et présentent un taux de mortalité d'environ 75% en l'absence de traitement, le médecin américain Simon Flexner

début les travaux sur la sérothérapie méningococcique en 1905 (5). Basée sur un sérum d'origine équine contenant des anticorps suite à l'inoculation de *Neisseria meningitidis*, cette technique devient le traitement de référence et permet de réduire la mortalité à 30-35% (6) (Figure 2).

Jugés plus efficace et moins dangereux, les sulfonamides marquent le début de l'ère antibiotique dans le traitement des infections à méningocoque dès 1937 (6). Suivis par la pénicilline en 1943, ces molécules permettent d'abaisser davantage la mortalité (environ 15%), notamment au sein des camps militaires où les infections à méningocoques étaient courantes. Cependant, les résistances émergentes ont nécessité la transition vers de nouveaux antibiotiques, à savoir les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération. Dotées d'un large spectre ainsi que d'une meilleure capacité à traverser la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération (C3G) sont toujours considérées dans le traitement des IIM à l'heure actuelle.

Il est intéressant de noter que, de façon concomitante, ces traitements ont également été étudiés et utilisés contre les méningites causées par *H. influenzae* et *S. pneumoniae* (7) (Annexe 1).

Figure 2. Prélèvement de sérum sur le cheval utilisé pour la sérothérapie antidiphthérique, Institut Pasteur du Brabant, Bruxelles en 1909 (8)



Plus tard, les résistances grandissantes contre les antibiotiques ont conduit à d'importants efforts afin de développer un vaccin capable de protéger les individus ainsi que de contrôler la transmission de la maladie. L'équipe du médecin chercheur Emil Gotschlich démontre le pouvoir immunogène des polysaccharides de la capsule (9) et permet le développement du premier vaccin méningococcique, dirigé contre le sérotype C, en 1969. Plusieurs vaccins polysaccharidiques monovalents ou plurivalents ont ensuite été développés contre les

sérogroupe dominant jusqu'à la fin du siècle, où leur pouvoir immunogène est remis en cause, notamment chez les jeunes enfants. Le vaccin conjugué est alors une véritable innovation et a déjà permis une belle prouesse en faisant quasiment disparaître le sérogroupe A, responsable d'épidémies à travers le monde et plus particulièrement dans la ceinture africaine de la méningite (région qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie). En effet, l'introduction du vaccin monovalent conjugué A MenAfriVac® en 2010 a réduit considérablement l'incidence de ce sérogroupe. Aucun cas de méningites à *N. meningitidis* sérogroupe A n'a été enregistré en 2020.

Malgré ces efforts, le profil bactériologique des infections à méningocoque évolue et cinq principaux sérogroupe, à savoir B, C, W, X et Y, continuent de sévir dans le monde entier avec une incidence de 500 000 cas par an (dont approximativement 500 en France). Basée sur ces faits, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a d'ailleurs entrepris l'initiative d'éradiquer la méningite d'ici 2030, toutes causes bactériennes confondues (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* et streptocoque B) (10).

## 1.2. Classification

Les IIM sont provoquées par une bactérie du genre *Neisseria* (11). Appartenant à la famille des *Neisseriaceae* (Figure 3), les *Neisseria*, strictement humaines, sont commensales des muqueuses et non pathogènes pour la majorité. Cependant, deux espèces sont potentiellement responsables d'infections invasives chez l'Homme : *Neisseria meningitidis*, colonisant le rhinopharynx et pouvant être à l'origine de méningites ou de septicémies ainsi que *Neisseria gonorrhoeae*, à l'origine d'une Infection Sexuellement Transmissible (IST), la gonorrhée. Cette dernière, comme la majorité des IST, est en nette recrudescence depuis les années 1990, notamment chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) (12).

Figure 3. Classification de *Neisseria meningitidis* (11)





Les espèces restantes sont généralement inoffensives pour l'Homme mais peuvent tout de même présenter un caractère pathogène opportuniste, provoquant ainsi une infection sur un terrain immunodéprimé (Tableau 1).

Tableau 1. Principales espèces strictement humaines du genre *Neisseria*

<b>Espèces pathogènes</b>	<i>N. meningitidis</i> (méningocoque) <i>N. gonorrhoeae</i> (gonocoque)
<b>Espèces commensales potentiellement opportunistes</b>	<i>N. cinerea</i> <i>N. polysaccharea</i> <i>N. lactamica</i> <i>N. mucosa</i> <i>N. oralis</i> <i>N. sublava</i>

Il est intéressant de noter que ces bactéries apparaissent nombreuses au sein du microbiote oropharyngé et présentent une corrélation avec le début ou la progression de certaines maladies (mucoviscidose, athérosclérose...) (13).

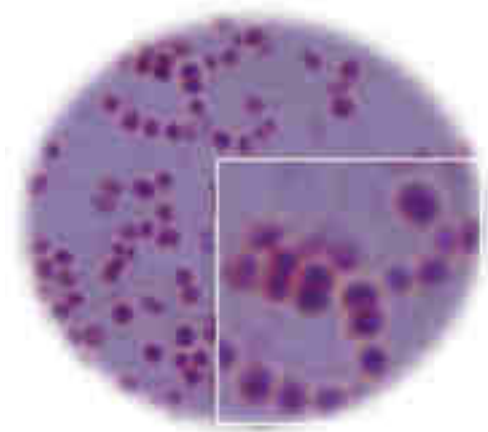
D'autres espèces, strictement animales, peuvent être isolées chez l'humain en conséquence d'une morsure telles que *N. weaveri* et *N. canis* (chien) ou encore *N. animalis* et *N. denitrificans* (cobaye).

### **1.3. Caractéristiques microbiologiques**

#### **1.3.1. Conditions de culture et morphologie**

Au microscope, le méningocoque apparaît diplocoque à Gram négatif (Figure 4).

Figure 4. *Neisseria meningitidis* au microscope : diplocoque Gram négatif (14)



Le méningocoque est une bactérie fragile et exigeante quant au milieu de culture. Elle doit rapidement être ensemencée sur un milieu enrichi (gélose au sang ou gélose chocolat) et incubée sous atmosphère aérobie et de préférence complétementée d'un enrichissement en CO<sub>2</sub> (8 à 10%). Soumise le plus souvent à une température d'incubation de 37°C, elle croît en 18 à 24 heures.

Sur le milieu, se forment alors des colonies rondes de 1 à 1,5 millimètres, non pigmentées (grisâtres), brillantes, convexes, lisses et avec des bords bien définis (Figure 5).

Figure 5. Colonies de *Neisseria meningitidis* sur gélose au sang (15)

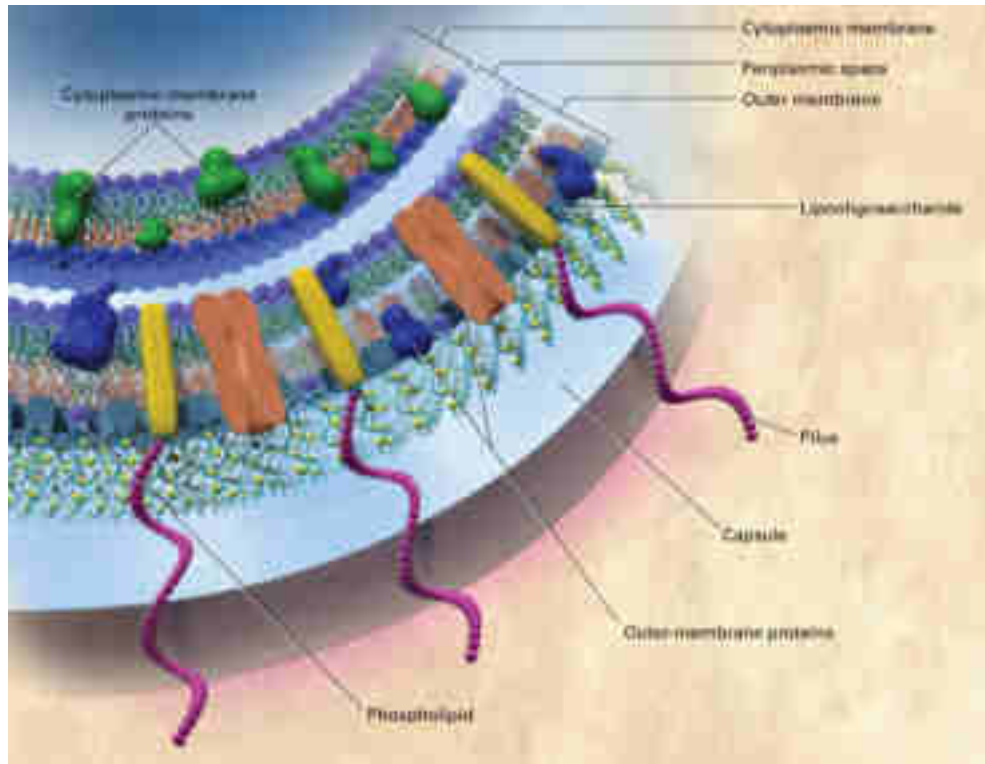


Le milieu utilisé pour le transport des souches est le milieu gélosé « VDK » (Vandekerkove *et al.*, 1967), permettant une conservation de courte durée (18 à 72 heures). La conservation à long terme est obtenue par congélation à -70°C en présence de cryoprotecteurs (glycérol) ou par lyophilisation.

### 1.3.2. Structure

*Neisseria meningitidis* possède les caractéristiques structurales des bactéries Gram négatif et peut présenter, de façon non systématique, une capsule (Figure 6). Cependant, les souches responsables d'infections invasives sont presque toujours encapsulées (facteur de virulence).

Figure 6. Représentation schématique de la membrane cytoplasmique de *Neisseria meningitidis* (16)

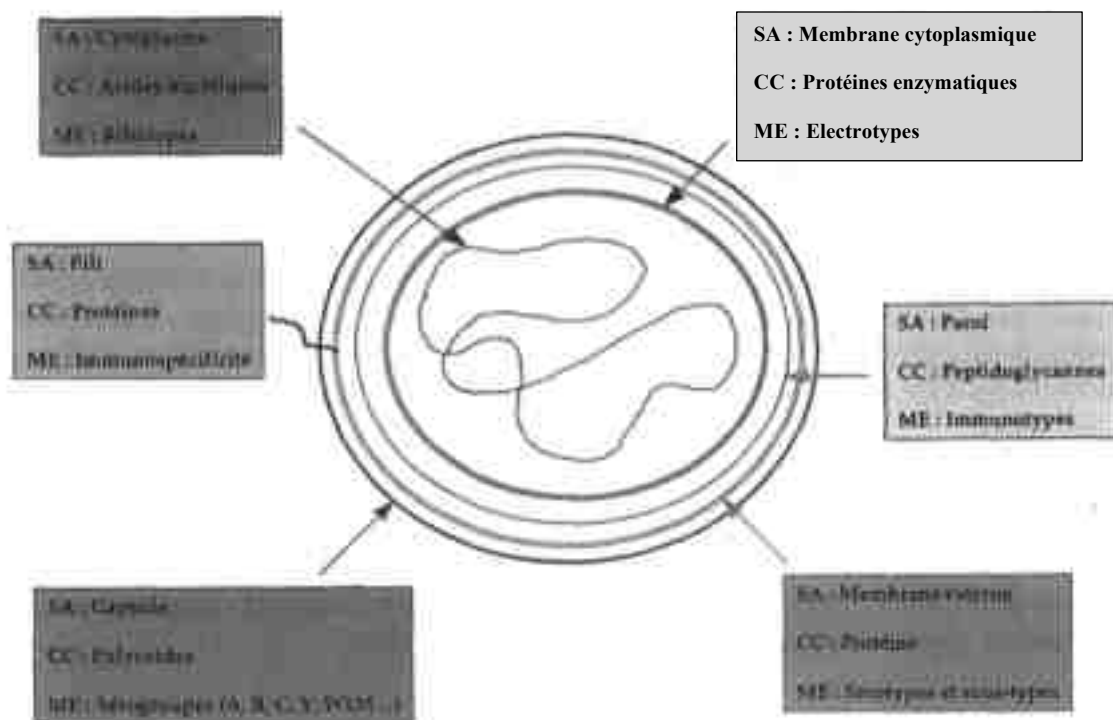


Les différences structurales de la capsule, de nature polysaccharidique à unités répétitives variables, permettent de classifier le méningocoque en 12 sérogroupes distincts. Parmi les sérogroupes les plus rencontrés lors d'infections invasives (B, C, W, X, Y et anciennement A), la capsule est composée de dérivés d'acide sialique liés à des sucres (glucose ou galactose) sauf pour le séro groupe A, où il s'agit d'unités de N-acétyl mannosamine-1-phosphate (Annexe 2). Cette capsule, grâce à son pouvoir immunogène, constitue l'antigène des vaccins polysaccharidiques méningococciques (à l'exception du vaccin contre le séro groupe B).

Des éléments de la membrane cellulaire sont également soumis à d'importantes variations génétiques et représentent des marqueurs du méningocoque (Figure 7) :

- Lipooligosaccharide (LOS) : structurellement différent du lipopolysaccharide retrouvé généralement chez les bactéries Gram négatif, il est composé de lipide A, d'un core oligosaccharidique Kdo (2-kéto-3-déoxyoctonate) et de courts résidus oligosaccharidiques très variables. Ces derniers déterminent l'immunotype de la souche (L1 à L12).
- Porines : protéines de la membrane externe, les porines permettent le passage de petits solutés hydrophiles (sucres, acides aminés...). Elles sont de deux types, PorB et PorA, et permettent de définir respectivement le sérotype ainsi que le sous-type.
- Isoenzymes : composantes de la membrane interne, elles définissent l'électrotype.
- Divers éléments tels que les pilis (immunospécificité) ou encore les acides nucléiques présents dans le cytoplasme (ribotype).

Figure 7. Représentation des marqueurs épidémiologiques de *Neisseria meningitidis* (d'après Guibourdenche et Riou, 1994)



SA = Structure Anatomique, CC = Constitution Chimique, ME = Marqueurs Épidémiologiques

Le suivi de ces marqueurs phénotypiques permet d'établir le lien entre différents cas d'IIM afin de détecter d'éventuelles épidémies de clones enregistrés ou émergents et d'en contrôler ainsi l'expansion. Le sérotype (capsule), le sérotype (PorB) et le sous-type (PorA) sont les principaux marqueurs et sont à l'origine de la formule antigénique (Frasch et coll., 1985) :

C : 2a : P1.5,2

Sérogroupe = C, Sérotype = 2a, Sous-type = P1.5,2

Au-delà du phénotype, les souches de méningocoque sont également caractérisées par leur patrimoine génétique. Le génotypage, réalisé par MLST<sup>1</sup> (Multi Locus Sequence Typing) ou par séquençage du génome entier, permet d'étudier le polymorphisme de plusieurs gènes afin d'identifier des complexes clonaux (cc). Ces derniers regroupent ainsi différentes souches ayant des séquences voisines ou même identiques, leur supposant une origine commune.

### 1.3.3. Propriétés biochimiques

L'analyse des propriétés biochimiques à partir de milieux de culture est un outil d'identification bactérienne. En effet, chaque bactérie peut être caractérisée par son activité enzymatique ou par sa capacité à fermenter divers sucres (glucose, maltose, ...).

Les *Neisseria* sont oxydase-positives et catalase-positives, propriétés révélées par les techniques courantes de recherche de cytochrome oxydase et de catalase à partir de la culture bactérienne. Davantage de caractères biochimiques sont étudiés dans le cas de diplocoques à Gram négatif, oxydase-positives et catalase-positives, isolés dans un contexte clinique évoquant une *Neisseria* pathogène, cela grâce à la galerie dite « simplifiée » (Tableau 2).

Le méningocoque présente les caractéristiques suivantes, ces dernières permettant de le distinguer de *N. gonorrhoeae*, *N. lactamica* et *N. polysacchara*.

---

<sup>1</sup> Séquençage de gènes codant des enzymes métaboliques utilisé dans la caractérisation d'isolats d'espèces microbiennes.

Tableau 2. Profil des caractères biochimiques de *Neisseria meningitidis* sur galerie simplifiée

(17)

	Croissance sur milieu HIA	Hydrolyse des sucres					GGT	Milieu hypersaccharosé (SA)
		Glucose	Maltose	Lactose	Saccharose	Fructose		
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	-	-	-	+	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>N. lactamica</i>	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>N. polysaccharea</i>	+	+	+	-	-/+	-	-	+

+ : réaction positive

- : réaction négative

HIA : Heart Infusion Agar

GGT : Gamma-Glutamyl-Transférase

### 1.3.4. Réservoir et portage

Le méningocoque est une bactérie au réservoir exclusivement humain, commensale des muqueuses du rhinopharynx (Figure 8). De par sa fragilité, il présente une survie très courte dans le milieu extérieur.

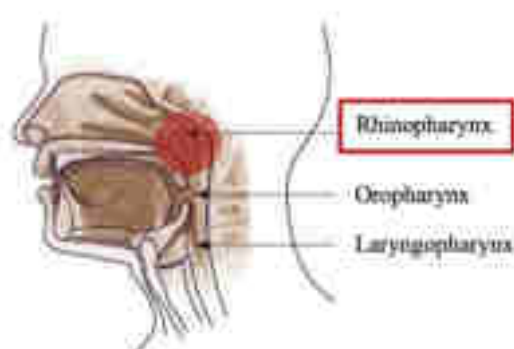
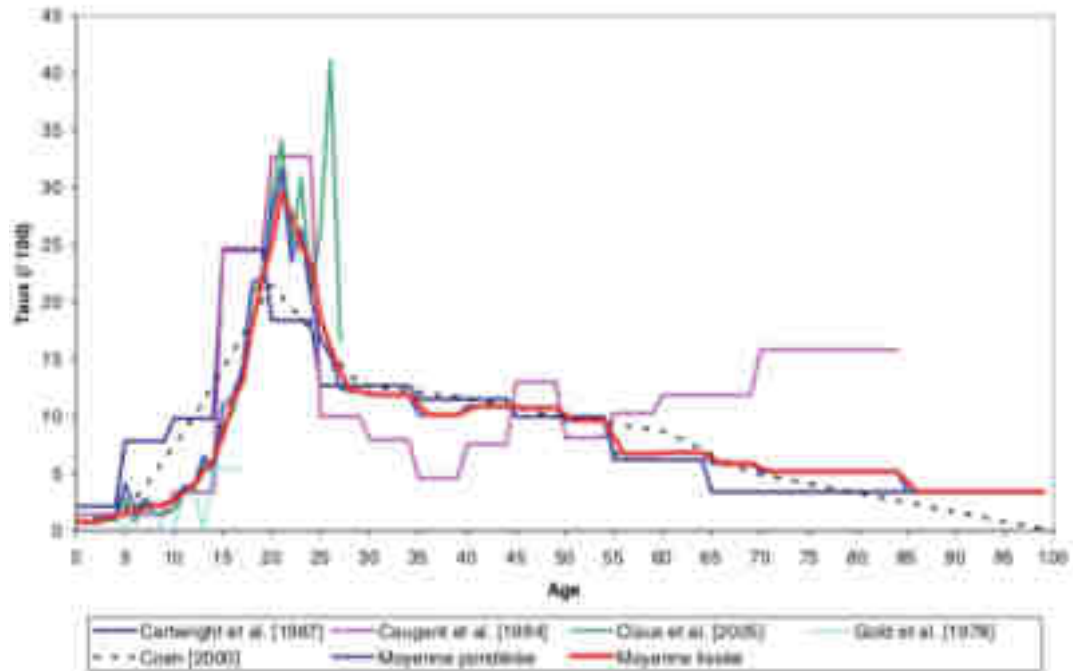


Figure 8. Représentation en coupe de l'anatomie des différentes parties du pharynx (18)

Concernant le portage, 10 à 30% de la population générale abritent le méningocoque de façon asymptomatique au niveau du rhinopharynx à un instant donné, pour une durée de quelques jours à quelques mois. Plusieurs facteurs influent ce pourcentage, notamment l'âge ; en effet des études démontrent que le taux de portage est faible dans l'enfance puis augmente considérablement à l'adolescence et à l'âge adulte (jusqu'à 30% chez les 20-25 ans), avant de décroître chez les personnes plus âgées (Figure 9) (19). D'autres facteurs tels que le tabagisme, la promiscuité ou encore d'importants contacts sociaux peuvent avoir une incidence sur le portage (20).

Figure 9. Taux de portage du méningocoque selon l'âge (19)



Il est intéressant de noter que les souches de portage diffèrent généralement des souches invasives (21), et que par réaction croisée, le portage d'une souche inoffensive pourrait conférer une protection contre d'autres souches plus problématiques.

#### A retenir :

- *Neisseria meningitidis* : Diplocoque Gram négatif,
- 12 sérogroupes distincts dont B, C, W, X et Y les plus fréquents. Définis par la structure polysaccharidique de la capsule bactérienne,
- Réservoir strictement humain. Commensale du rhinopharynx avec portage sain (10 à 30%) asymptomatique.

## 2. Pouvoir pathogène du méningocoque

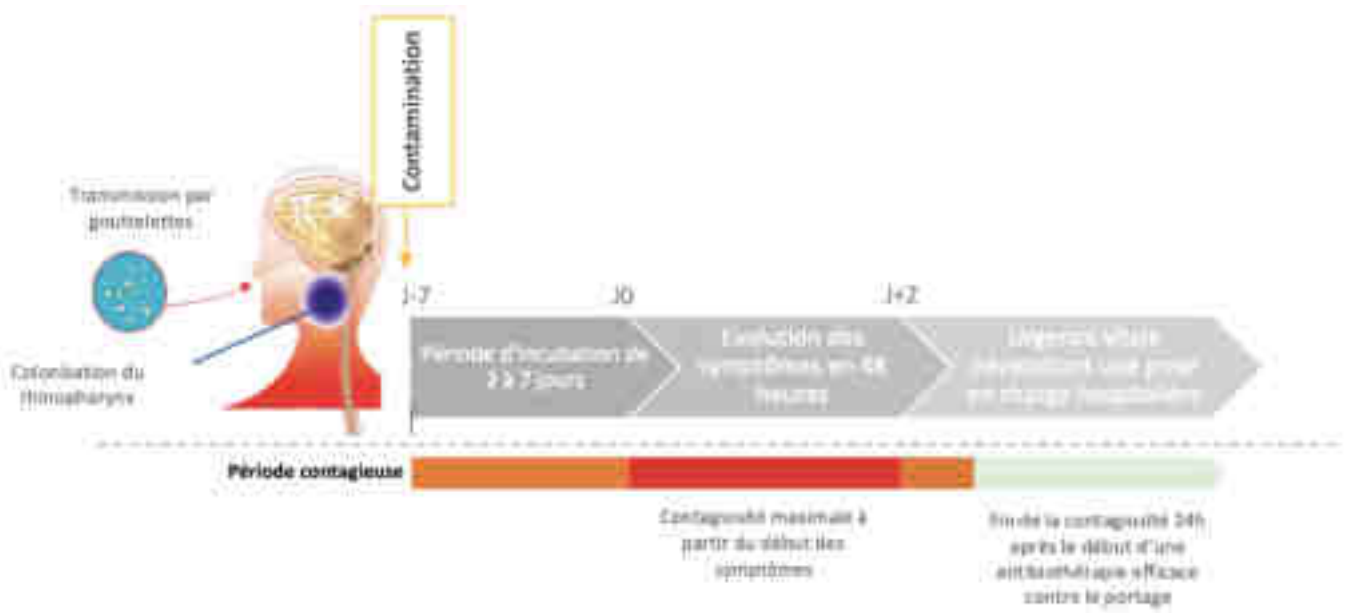
Bien que son portage soit asymptomatique dans la majorité des cas, le méningocoque peut tout de même conduire à une pharyngite isolée ou, de façon rare, se propager dans le reste du corps et évoluer vers une infection invasive de différents types : méningite (45% des cas), septicémie (20%) ou bien septicémie avec méningite (35%) (22).

## 2.1. Transmission

La transmission du méningocoque s'effectue principalement par l'intermédiaire des sécrétions rhino-pharyngées lors de contacts rapprochés, de moins d'un mètre, et répétés. Le risque de transmission augmente alors avec la durée du contact ou encore s'il y a production de toux ou d'éternuements. L'acquisition du méningocoque se traduit par la colonisation du rhinopharynx, le plus souvent asymptomatique.

On estime que la contagiosité débute 7 jours avant l'apparition d'éventuels symptômes et est maximale durant les 7 jours suivants. Cependant, en cas d'administration d'un antibiotique efficace contre le portage, la contagiosité disparaît en 24 heures (Figure 10).

Figure 10. Présentation de la maladie : évolution et contagiosité



Des études ont également démontré qu'une transmission sexuelle était possible (23). En effet, de rares cas d'infections méningococciques urogénitales et ano-rectales ont été rapportés, généralement suite à un contact bucco-génital avec un individu porteur du méningocoque au niveau du rhinopharynx.



## 2.2. Symptomatologie

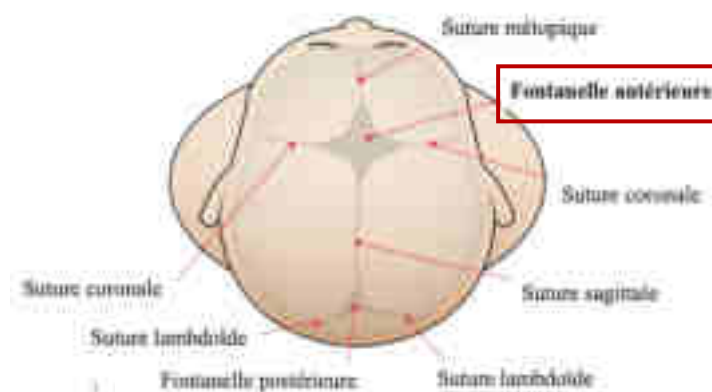
Les IIM présentent une période d'incubation de 2 à 7 jours avant l'apparition des premiers symptômes. Ces derniers sont d'apparition brutale mais ne sont pas tous systématiques et peuvent varier en fonction du type d'infection.

### ➤ Tableau clinique

La méningite à méningocoque, provoquant une inflammation des méninges, associe un syndrome infectieux et un syndrome méningé, dont les symptômes les plus communs sont de la **fièvre** élevée, d'importants **maux de tête** et une **raideur de la nuque**. Toutefois, nous pouvons également observer d'autres signes cliniques tels que des **nausées** et **vomissements**, une **photophobie** et des **troubles de la conscience**.

Les nouveau-nés et nourrissons présentent un tableau clinique peu spécifique, pouvant conduire à sous-estimer les premiers signes ; accès brutal de fièvre, refus d'alimentation, irritabilité, agitation, somnolence anormale, vomissements, convulsions, .... Ils présentent rarement une raideur de la nuque (ou difficilement détectable) mais l'élévation de la pression intracrânienne peut être à l'origine d'un bombement de la fontanelle antérieure (espace mou entre les os du crâne) chez 33 à 50% des nouveau-nés et nourrissons atteints de méningite (24) (Figure 11).

Figure 11. Représentation des fontanelles et sutures crâniennes chez le nourrisson, vue supérieure (25)



La bactérie peut également se multiplier dans le sang et être la cause d'une septicémie. Les symptômes évocateurs sont de la fièvre, des extrémités froides, une altération de l'état général, des maux de tête, des vomissements, d'intenses douleurs, de la diarrhée ou encore une peau anormalement pâle et marbrée.

Plus rarement, d'autres formes cliniques peuvent apparaître telles que des arthrites, des pleurésies ou encore des péricardites (26).

### ➤ **Complications et séquelles**

Les complications les plus redoutées sont le développement d'un choc septique et d'un *purpura fulminans*, formes sévères de septicémie. Le *purpura fulminans*, développé par environ 25% des patients, est caractérisé par la présence de lésions purpuriques violacées au niveau du corps qui ne s'effacent pas à la vitropression. L'évolution, outre mortelle, peut conduire à de graves séquelles cutanées telles que des nécroses (Figure 12) ou des amputations.

Figure 12. Adulte atteint d'une nécrose cutanée causée par une Infection Invasive à Méningocoque (27)



D'autres séquelles secondaires à une IIM ont été rapportées dans les études. Il s'agit principalement de surdité (la plus fréquente), de séquelles neurologiques diverses (épilepsie, troubles de l'apprentissage, retard mental...) ou encore d'insuffisance rénale (22).

En totalité, et ce malgré la disponibilité d'antibiotiques efficaces, l'évolution de l'infection est fulgurante et les IIM détiennent une mortalité d'environ 10%, la majorité des décès survenant dans les 24 à 48 heures. Chez les survivants, plus d'un tiers sont victimes de séquelles (22).

## **2.3. Physiopathologie**

La BHE protège le système nerveux central des agents pathogènes présents dans la circulation générale. Cependant certaines bactéries, majoritairement extracellulaires, sont capables de

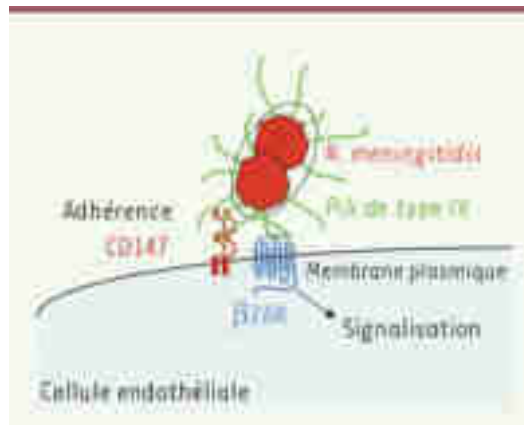
traverser cette barrière et ainsi d'infecter les méninges : *H. influenzae* de type b, *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* chez les enfants et les adultes.

*N. meningitidis* est commensale du rhinopharynx et dans certains cas seulement, favorisé par divers facteurs liés à l'individu, à la bactérie ou à l'environnement (cf Partie 1, chapitre 2.5), elle traverse la muqueuse rhino-pharyngée dans des circonstances encore mal élucidées et se multiplie dans le sang. Cela peut évoluer jusqu'à la septicémie ou la méningite s'il y a franchissement de la BHE. L'exclusive interaction avec les cellules humaines rend la compréhension des mécanismes physiopathologiques difficile par l'absence de modèle animal. Cependant, de nombreux travaux ont permis l'avancement des connaissances à ce sujet.

L'infection à méningocoque est composée de plusieurs étapes successives. En premier lieu, la colonisation de la muqueuse oro-pharyngée et la translocation vers la circulation sanguine. Divers facteurs sont connus pour être impliqués dans cette colonisation (IgA protéases, facteurs d'adhésion ou facteurs inhibiteurs de la fonction ciliée), cependant les mécanismes expliquant le phénomène de franchissement de la muqueuse sont encore méconnus et ne seront donc pas abordés.

Dans le sang, la résistance de la bactérie aux défenses immunitaires de l'organisme ainsi que sa capacité à se multiplier sont des points clés de la physiopathologie (28). En effet, *N. meningitidis* présente des facteurs de virulence (cf Partie 1, chapitre 2.4) lui permettant de survivre dans cet environnement pourtant pourvu de défenses immunitaires. D'autre part, le pili IV, composant de la surface bactérienne, permet l'adhésion aux cellules endothéliales en interagissant avec le récepteur CD-147 récemment identifié (29) et favorise l'interaction bactérie-bactérie, permettant ainsi la formation de micro-colonies à la surface apicale de ces cellules (Annexe 3). Ces colonies résistent à la force de cisaillement générée par le flux sanguin grâce à la formation de protubérances membranaires autour des bactéries, induites par une cascade de signalisation intracellulaire déclenchée par l'activation du récepteur  $\beta$ 2-adrénergique (Figure 13).

Figure 13. Mécanismes moléculaires de l'interaction de *N. meningitidis* avec les cellules endothéliales humaines (29)



Le tropisme que détient *N. meningitidis* pour les cellules endothéliales, reflété par ces mécanismes d'infection, représente un problème physiopathologique majeur dans le cadre des IIM. Il est à l'origine des événements qui suivent tels que la traversée de la BHE ou, au niveau systémique, la formation de lésions purpuriques pouvant aboutir à un *purpura fulminans*, associé à un choc septique sévère.

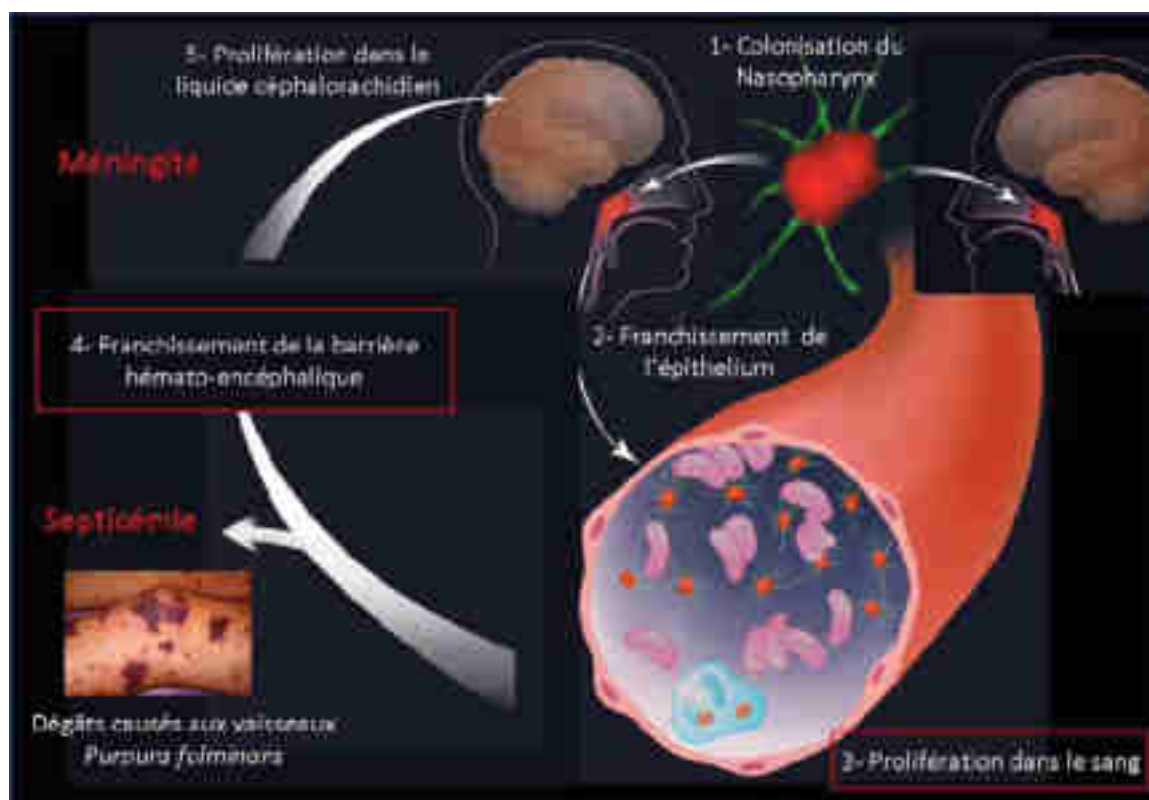
La diffusion jusqu'au LCR se fait donc par voie hématogène, associé à un franchissement secondaire de la BHE par voie para-cellulaire (28,30) (Annexe 3). Une fois dans ce milieu, pauvre en éléments bactéricides (complément, immunoglobulines, ...), l'agent pathogène peut s'y développer sans trop de difficultés. Par la suite, il sécrète des endotoxines entraînant une inflammation avec production de cytokines (TNF  $\alpha$ , interleukine 1 et 6) avec deux principales conséquences : l'afflux de polynucléaires dans le LCR et l'augmentation de la perméabilité de la BHE. Cette cascade physiopathologique est à l'origine des événements observés lors des méningites bactériennes, à savoir un œdème cérébral aboutissant à une hypertension intracrânienne responsable de la majorité des symptômes observés (Annexe 4). L'inflammation peut également affecter les vaisseaux méningés et donc participer à l'anoxie cérébrale par la formation de thromboses (31).

Dans les vaisseaux périphériques, l'interaction avec les cellules endothéliales s'associe à des phénomènes d'inflammation et de coagulation dérégulés pouvant aboutir à une altération des vaisseaux sanguins et la dissémination de la bactérie dans les tissus périvasculaires. Les lésions hémorragiques peuvent rapidement évoluer vers la forme la plus grave et souvent mortelle de la maladie malgré un traitement antibiotique précoce, le *purpura fulminans* associé à un choc septique (32,33).

Pour finir, certaines données suggèrent que les formes cliniques de l'IIM sont corrélées au niveau de bactériémie. Lorsque le taux de bactéries circulantes dans le sang est faible, la méningite est le signe clinique prédominant de la maladie. Tandis qu'en présence d'une forte bactériémie, l'évolution tendra davantage vers un choc septique associé à un *purpura fulminans* (importante colonisation et perméabilisation des vaisseaux sanguins périphériques) (28).

Un résumé de la physiopathologie des IIM est représenté dans la Figure 14.

Figure 14. Résumé de la physiopathologie de *N. meningitidis* (34)



Longtemps méconnus, l'élucidation progressive des mécanismes d'infection de *N. meningitidis* permettent d'entrevoir le développement de traitements ciblant les facteurs de virulence afin de réduire la létalité associée aux IIM, encore bien trop importante malgré les programmes de vaccination. Par exemple, le pili IV représente une cible intéressante afin de combattre l'infection et fait l'objet de nombreuses études (35).

## 2.4. Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence sont des molécules sécrétées par la bactérie ou encore des composants présents à sa surface qui ont un rôle dans la résistance aux mécanismes de défense de l'organisme ainsi que dans le processus infectieux (invasion, multiplication, survie, ...).

Divers facteurs de virulence impliqués dans le pouvoir invasif de *N. meningitidis* sont actuellement identifiés et présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Facteurs de virulence liés à la pathogénicité de *N. meningitidis*

Facteur de virulence	Rôle dans la pathogénie
IgA protéases	Échappement aux anticorps neutralisants en clivant les immunoglobulines de classe A
Vésicules de la membrane externe ou « Blebs » (36)	Accentuation du phénomène inflammatoire (vésicules chargées de LOS, protéines de la membrane externe, ...)
Pilis	Présents à la surface bactérienne, rôle important dans l'adhésion aux cellules de l'hôte
Capsule	Activité anti-phagocytaire et d'échappement aux anticorps de l'hôte
Protéines de la membrane externe	Interaction avec les cellules de l'hôte et variations antigéniques (Molécules d'adhésion Opa, Opc, porines PorA, PorB, ...)
LOS	Endotoxine impliquée dans la réponse pro-inflammatoire
FHbp <sup>1</sup> (37)	Liaison au facteur H et inhibition de la voie alterne du complément
Récepteurs hémoglobine, transferrine et lactoferrine	Système d'acquisition du fer essentiel à la croissance bactérienne lors de la colonisation

<sup>1</sup>FHbp : Facteur-H binding protein

## 2.5. Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque augmentant la probabilité de développer une IIM. Ces derniers peuvent être liés à la bactérie, à l'individu ou encore à l'environnement.

### 2.5.1. Liés à la bactérie

Toutes les souches de *N. meningitidis* ne possèdent pas le même potentiel pathogène. L'analyse par génotypage d'isolats de malades et de porteurs sains permet de grouper les souches en complexes clonaux distincts, dont un nombre limité est davantage retrouvé chez les malades que les porteurs sains (38). Souvent impliquées dans les IIM et épidémies, on parle de souches « hyper-invasives ». Nous ignorons pourquoi ces complexes clonaux sont plus susceptibles d'induire une IIM mais l'hypothèse qu'ils possèdent des facteurs de virulence essentiels impliqués dans le pouvoir pathogène paraît évidente.

L'un des facteurs de risque relatif à la bactérie est donc l'acquisition d'une souche hyper-invasive.

### 2.5.2. Liés à l'hôte

Certaines conditions d'ordre physiologique ou médical ainsi que certains modes de vie exposent les individus à un risque plus élevé de développer une IIM.

- Age : Les enfants en bas âge ainsi que les personnes âgées sont particulièrement à risque de développer une IIM du fait de leur faible immunité.  
En raison d'importants contacts sociaux, les adolescents et les jeunes adultes sont fortement exposés à la bactérie et représentent également des populations à risque.
- Déficits immunitaires : Ils peuvent être congénitaux (déficit en protéines du complément, déficit en properdine ou en mannose-binding lectin ou encore une asplénie), acquis (SIDA <sup>2</sup> ) ou consécutifs à un traitement (traitements immunosuppresseurs tels que les anticorps monoclonaux anti-C5).
- Infection virale concomitante : Une infection des voies respiratoires supérieures augmenterait le risque d'IIM en affectant l'intégrité fonctionnelle et mécanique de la

---

<sup>2</sup> Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise, associé au Virus de l'Immunodéfiance Humaine (VIH)

muqueuse. Une étude a mis en évidence un lien entre les infections grippales et la survenue d'une méningite (39).

- Tabac : Des études ont démontré que le tabagisme actif ou passif augmentait le risque de développer une IIM (40). Bien que les mécanismes exacts soient encore mal connus, le tabagisme inhibant la clairance mucociliaire et altérant l'intégrité de la muqueuse respiratoire, cela favoriserait l'acquisition de la maladie.

D'autres facteurs de risque tels que de nombreux contacts sociaux (notamment chez les jeunes), des voyages en zones endémiques (Figure 15) ou encore un travail dans un laboratoire sur le méningocoque sont également identifiables.

Figure 15. Pays à haut risque d'épidémies d'Infections Invasives à Méningocoque (41)



### **2.5.3. Liés à l'environnement**

Les conditions climatiques telles que le froid, un air sec ainsi que des vents chargés en poussières est à l'origine de lésions au niveau de la muqueuse oro-pharyngée et donc favoriserait le développement d'une méningococcémie (présence du méningocoque dans le sang). Le pic d'incidence est observé en hiver dans les zones tempérées et durant la saison sèche (novembre à juin) dans les zones tropicales.

Le contexte climatique particulier de l'Afrique subsaharienne (sècheresse, tempêtes de sable) est l'un des facteurs expliquant la forte incidence d'épidémies dans cette région.



La transmission se faisant par l'intermédiaire de sécrétions rhino-pharyngées, le risque est également élevé en situation de promiscuité. C'est le cas par exemple dans les camps militaires, les écoles ou encore les logements surpeuplés.

Les rassemblements de masse sont également la cible d'épidémies de par les contacts étroits entre milliers d'individus. Nous pouvons notamment citer le pèlerinage de la Mecque, un des plus grands rassemblements religieux mondiaux qui rassemble chaque année plus de 1,5 million de personnes et ayant déjà été le foyer épidémique de méningites par le passé. En l'an 2000, il a été responsable de la diffusion d'une souche invasive (W-135 :2a :P1,2,5 du complexe clonal ET-37) ayant causé 25 cas d'IIM en France, touchant ainsi des pèlerins ainsi que leur entourage, avec un taux de mortalité de 18% (42).

#### A retenir :

- Infection bactérienne grave. Favorisée par des facteurs de risque liés à l'individu, la bactérie ou l'environnement,
- Évolution fulgurante avec mortalité élevée en l'absence de traitement,
- Séquelles chez un tiers des cas,
- Représente 30% des infections bactériennes aiguës (Chiffres 2018 (17)).

### 3. Épidémiologie en France

La surveillance épidémiologique est un outil permettant de collecter des données relatives à la santé afin d'en réaliser un suivi spatio-temporel, identifier les populations à risque et en mesurer la gravité. Les principaux objectifs sont de décrire les tendances épidémiologiques et de permettre la mise en place d'actions préventives ciblées ainsi que d'évaluer l'impact des politiques et programmes de santé publique (campagnes de prévention, vaccination, ...).

En France, la surveillance des IIM s'établit au travers des données recueillies par la Déclaration Obligatoire (DO) ainsi que les données de caractérisation (phénotypage et génotypage) des souches par le Centre National de Référence (CNR) des Méningocoques et *Haemophilus influenzae* (43).

## 3.1. Système de surveillance

### 3.1.1. Dispositif des maladies à déclaration obligatoire

Afin de mettre en œuvre les mesures de prophylaxie nécessaires et ainsi de limiter les risques d'épidémies, certaines maladies infectieuses, au nombre de 36 en 2021 (d'après Santé Publique France), sont soumises à la DO. Les médecins et biologistes doivent donc notifier tous les cas suspects ou avérés d'IIM auprès des Agences Régionales de Santé (ARS), par téléphone dans un premier temps puis par transmission écrite (Annexe 5). Cette fiche est spécifique à chaque maladie infectieuse et rassemble diverses informations telles que les données géographiques, les éléments de diagnostic ou encore le statut vaccinal du patient.

Les épidémiologistes de Santé Publique France recueillent également les données auprès de l'ARS afin d'assurer le suivi épidémiologique, apporter leur expertise scientifique et transmettre des recommandations au sujet des mesures ou actions à mettre en place.

### 3.1.2. Le Centre National de Référence des Méningocoques et *Haemophilus influenzae* (CNRMHi)

Le CNR des Méningocoques et *Haemophilus influenzae*, ou CNRMHi, se situe à l'Institut Pasteur à Paris et a pour missions « l'expertise microbiologique, la contribution à la surveillance épidémiologique (en lien avec Santé Publique France), les alertes et les expertises auprès des autorités de santé » (Institut Pasteur) (43).

Cela implique notamment la caractérisation des souches invasives par phénotypage et génotypage. En effet, tout diagnostic positif au méningocoque nécessite l'envoi d'un échantillon (échantillon clinique ou extrait d'ADN<sup>3</sup>) au CNRMHi afin d'identifier la souche, déterminer le sérotype et effectuer une amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction) (Annexe 6).

Un antibiogramme sera également réalisé ainsi que le séquençage du génome entier ou le typage par MLST. Le séquençage du génome entier est pratiqué en routine depuis 2015 et permet d'obtenir les données sous 10 à 15 jours tandis que le typage par MLST répond à des besoins d'urgence en 2 à 4 jours.

---

<sup>3</sup> Acide DésoxyriboNucléique

## 3.2. Situation épidémiologique en France

En France, les IIM sont des infections à incidence rare et survenant de manière sporadique. Cependant, malgré des traitements antibiotiques efficaces, elles sont associées à un fort taux de morbi-mortalité et représentent donc un véritable fléau de la santé publique.

### 3.2.1. Incidence globale

Après une recrudescence des cas dans les années 2000, le taux de déclaration des IIM a connu une diminution jusqu'à se stabiliser sur la dernière décennie, il est alors compris entre 0,66 et 0,90 cas sur 100 000 habitants depuis 2011 (44). En 2019, 459 cas ont été déclarés dans la France entière (soit 0,69/100 000 habitants) (Figure 16).

Quant aux taux d'incidence, en France métropolitaine, il est de 0,76/100 000 habitants en 2019 (compris entre 0,74 et 0,99 depuis 2011).

Figure 16. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019 d'après Santé Publique France 2020 (44)

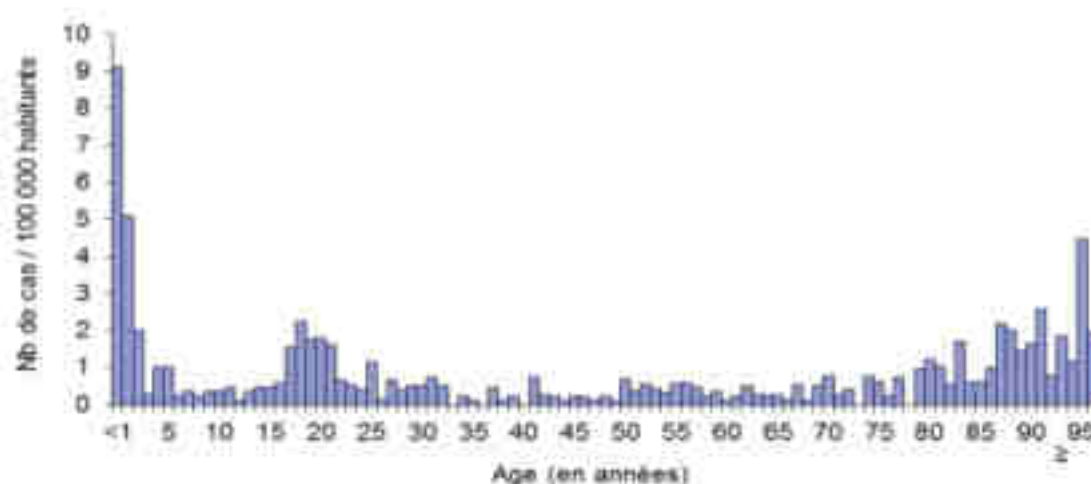


Les IIM reposent sur une saisonnalité avec un pic habituellement observé en hiver, entre janvier et mars, et un nombre de cas le plus faible en août ou septembre.

### 3.2.2. Incidence par âge et sexe

Les IIM sont connues pour toucher majoritairement les enfants de bas âge, les jeunes adultes ainsi que les personnes âgées. En effet en 2019, 63 des cas concernaient les nourrissons de moins d'un an soit un taux de déclaration de 9,1/100 000 habitants. La distribution des cas diminue ensuite avec l'âge mais leur nombre demeure élevé chez les enfants de 1 à 4 ans avec 62 cas notifiés soit 2,0 cas/100 000 habitants. Puis, nous constatons une nouvelle augmentation à l'adolescence, 93 cas sont comptabilisés chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans, soit 1,2 cas/100 000 habitants. Pour finir, nous observons que le taux d'incidence est faible jusqu'à une recrudescence des cas chez les personnes âgées, soit 1,9 cas/100 000 habitants pour les individus âgés de 90 ans et plus (Figure 17).

Figure 17. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44)

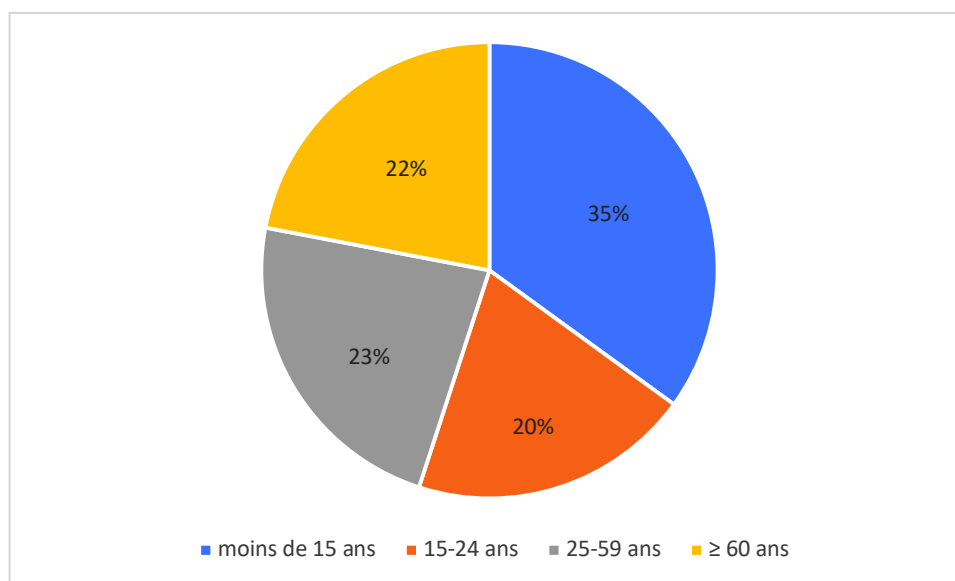


Concernant la distribution par tranche d'âge, les proportions sont similaires à celles observées sur la dernière décennie. D'après la Figure 18, les enfants de moins de 15 ans sont les plus touchés avec 35% de cas puis les proportions sont équivalentes autour de 20% pour les tranches d'âge 15-24 ans, 25-59 ans et au-delà de 60 ans.

Aucune prédominance masculine ou féminine n'est démontrée par analyse du sexe ratio. En effet, il est constant et vacille autour de 1. En 2019, il était de 0,8 (contre 1,1 en 2018).

Figure 18. Proportion des cas d'IIM en France en 2019 d'après Santé Publique France, 2020

(44)



### 3.2.4. Incidence par sérotype

La caractérisation du sérotype a concerné 98% de la totalité des cas déclarés en 2019. Les quatre principaux sérotypes étaient B, C, W et Y.

Le sérotype B est majoritaire depuis le début du 21<sup>ème</sup> siècle avec une proportion vacillant entre 50 et 70% des cas d'IIM. Il est responsable de 53% des cas en 2019 (Figure 19, couleur bleue). Malgré une diminution spontanée du nombre de cas annuels depuis 2014, le sérotype B est associé au taux de déclaration le plus élevé avec 0,36/100 000 habitants, soit 240 cas en 2019 (Figure 20).

La proportion des IIM C a diminué de moitié, passant ainsi de 22% en 2018 à 12% en 2019 (Figure 19, couleur rouge). Le nombre de cas a également connu une importante régression passant de 149 cas en 2018 à 54 cas en 2019 (0,22/100 000 habitants en 2018 contre 0,08/100 000 habitants en 2019) (Figure 20).

La part des IIM W, quant à elle, est en constante progression depuis 2014 et représente 21% des IIM déclarées en 2019 (contre 14% en 2018) en lien avec l'expansion du complexe clonal de type 11 (cc11) en Europe (Figure 19, couleur verte). Après une légère baisse en 2018, le nombre de cas a de nouveau augmenté en 2019 en comptabilisant 93 cas contre 62 en 2018 (74 en 2017). Compte tenu de cette augmentation, et parallèlement à la diminution des IIM C, le sérotype W devient le deuxième sérotype le plus fréquent (Figure 20).

Bien que les souches rattachées au lignage South American/UK (cc11) restent majoritaires, l'expansion d'un nouveau complexe clonal ST-9316 (20% des souches de séro groupe W contre 10% en 2018) fait l'objet d'une surveillance étroite. Par ailleurs les souches UK-2013 ont été la cause de plusieurs foyers d'épidémies ces dernières années, en particulier chez les étudiants, parmi lesquels nous pouvons citer Dijon (2016) (45) ou encore Paris (2017) (46).

Concernant le séro groupe Y, nous observons sur les Figures 19 (couleur violette) et 20 qu'il est en légère progression depuis les années 2000 mais reste minoritaire en représentant 12% des IIM en 2019 (54 cas).

Figure 19. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe, France entière, 2000-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44)

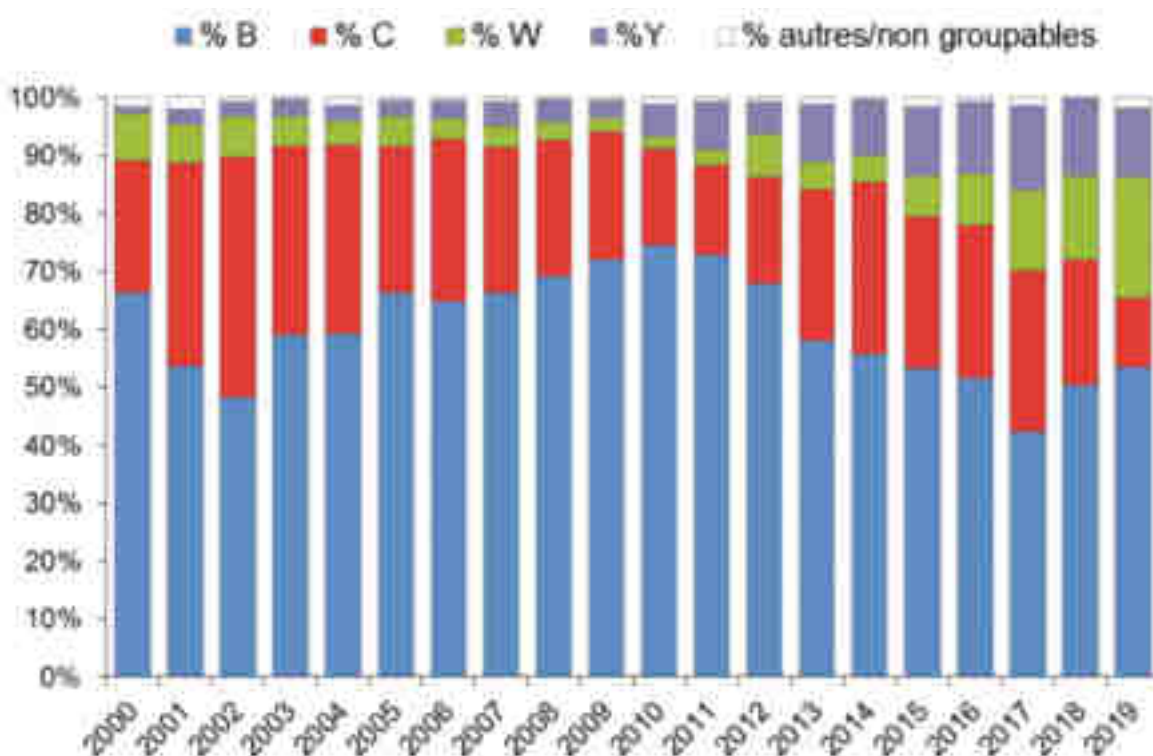
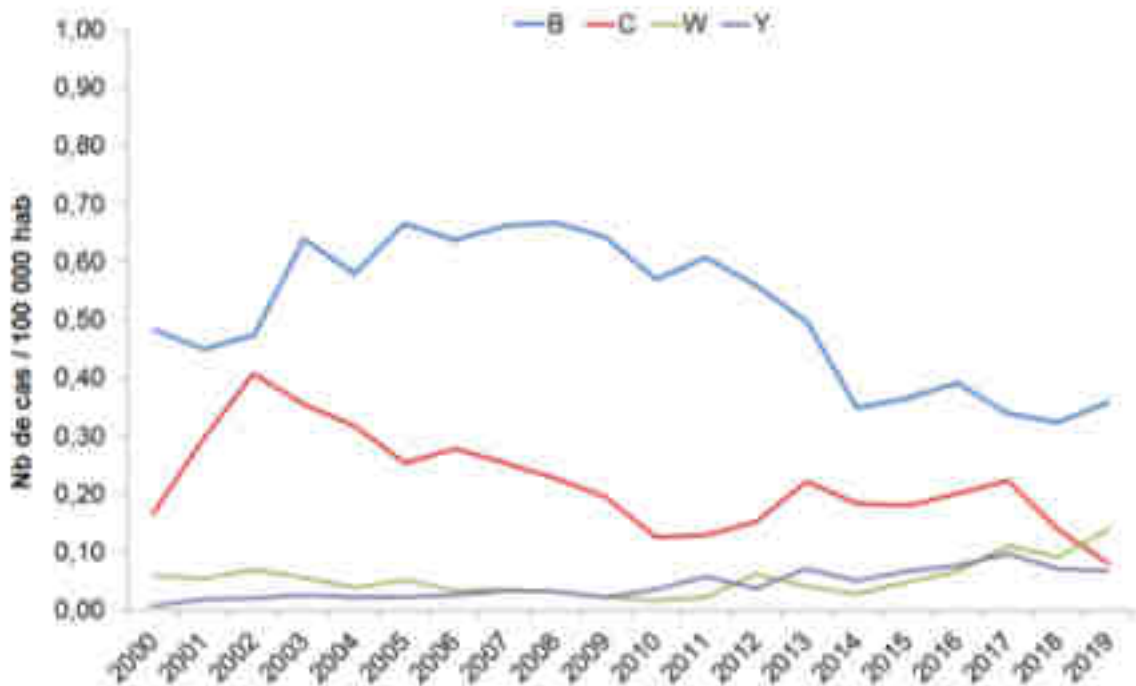
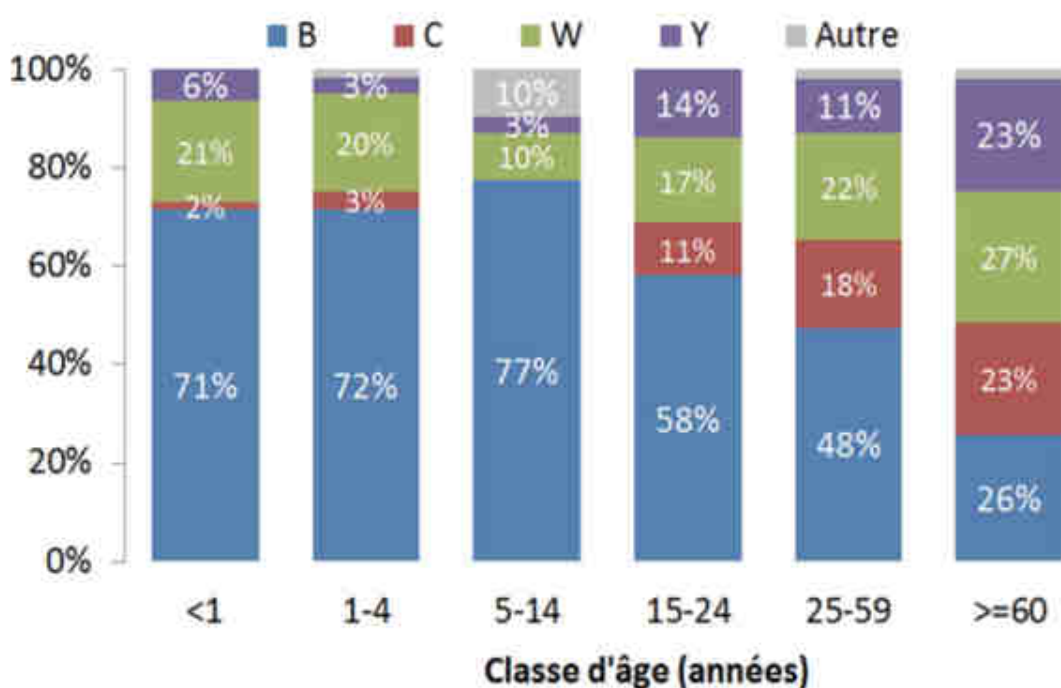


Figure 20. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44)



Concernant la répartition des sérogroupes en fonction de l'âge, une disparité est observable. En effet, le séro groupe B est principalement retrouvé chez les nourrissons ainsi que les enfants de moins de 15 ans (plus de 70% des cas). Le séro groupe W est retrouvé dans toutes les classes d'âge, cependant l'augmentation connue ces dernières années affectent surtout les jeunes enfants (0 à 4 ans), les jeunes adultes ainsi que les personnes âgées de plus de 65 ans. La proportion des cas d'IIM C a diminué pour toutes les classes d'âge mais cela est particulièrement remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants où il représente encore seulement 2 à 3% des cas (environ 15 à 20% en 2017). Quant au séro groupe Y, nous le retrouvons majoritairement chez les jeunes adultes ainsi que chez les individus de plus de 60 ans (Figure 21).

Figure 21. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2019 d'après Santé Publique France, 2020 (44)



### 3.2.5. Répartition géographique

Le taux de déclaration au sein des différentes régions françaises varie également en fonction du sérotype (Annexe 7). Par exemple, en 2019, le sérotype B était particulièrement présent en Bretagne et en Provence-Alpes-Côte d'Azur et le sérotype W en Bourgogne-Franche-Comté ainsi qu'en Hauts-de-France. Tandis que le sérotype C était davantage rapporté au sud de la France (Occitanie et PACA) et le sérotype Y en Ile-de-France.

### 3.2.6. Comorbidités et taux de létalité

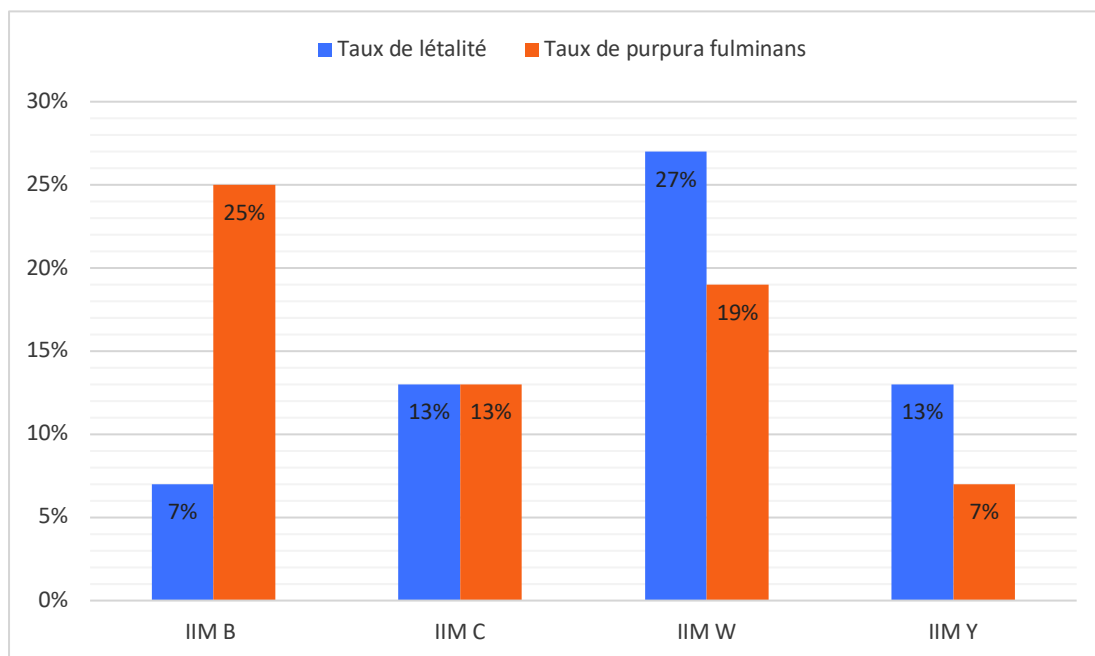
La gravité de l'état clinique du malade fait partie des données retranscrites dans la fiche de DO. Ainsi en 2019, un *purpura fulminans* a été rapporté pour 92 cas, soit 20% des cas d'IIM notifiés. L'incidence variait selon le sérotype, en effet 25% pour les IIM B, 13% pour les IIM C, 19% pour les IIM W et 7% pour IIM Y.

Le taux de létalité des individus touchés par une IIM, stable depuis quelques années, était de 12% en 2019 (55 décès sur 459 cas notifiés). Aussi, il était significativement plus élevé en présence qu'en l'absence d'un *purpura fulminans* (23% contre 9%). Le sérotype B présente



le taux de létalité le plus bas (7%) alors que le sérotype W est associé au plus élevé (27%) (Figure 22).

Figure 22. Taux de létalité et d'incidence de *purpura fulminans* du méningocoque par sérotype (44)

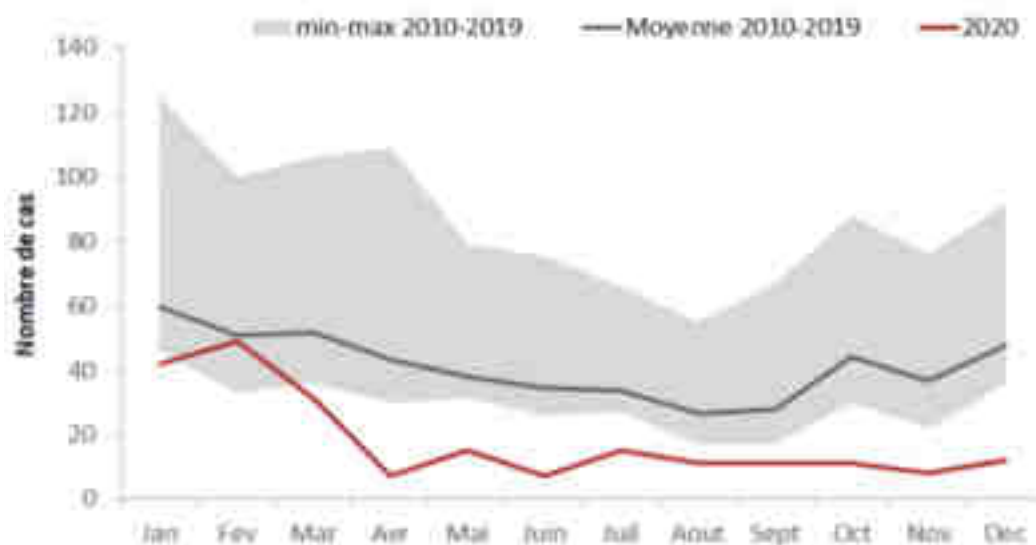


### 3.2.7. États des lieux en 2020

L'année 2020 fut marquée par le début de la pandémie de la COVID-19, causée par un agent pathogène affectant les voies respiratoires et se transmettant principalement par voie aérienne (contact direct, gouttelettes respiratoires, ...). Afin de limiter la propagation du virus, d'inédites mesures ont été mises en place telles qu'un confinement sur l'ensemble du territoire français ainsi que l'application de gestes barrières (port du masque, distanciation physique, désinfection des mains, ...). Parallèlement, l'incidence des infections invasives causées par *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* et *N. meningitidis* a drastiquement chuté, jusqu'à être divisée par deux (Annexe 8). La transmission de ces bactéries se fait également par voie aérienne et a probablement été affectée par les mesures prises à l'égard de la COVID-19.

En 2020, seulement 219 cas d'IIM ont été déclarés dans la France entière contre 459 en 2019. Nous observons une nette diminution du nombre de cas au mois de mars, période à laquelle un confinement a été imposé à la population, puis une stabilisation à des niveaux très bas de déclaration en comparaison aux années précédentes (Figure 23).

Figure 23. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par mois, France, 2010-2020 d'après Santé Publique France, 2021 (47)



La diminution des cas a concerné toutes les classes d'âge, sans en modifier les proportions par rapport à 2019 (Figure 24). De même pour les sérogroupes, l'incidence a chuté pour tous les sérogroupes B, C, W et Y, néanmoins les proportions ont légèrement évolué avec une augmentation de la proportion des IIM B et une diminution des proportions des IIM C et W (Figure 25). La distribution des sérogroupes par classe d'âge est similaire aux années précédentes.

Concernant la morbi-mortalité, le taux de *purpura fulminans* reste inchangé (21% des IIM déclarées). Le taux de létalité a légèrement augmenté mais de manière non significative (13,7 contre 12% en 2019) et il était plus important en présence qu'en l'absence d'un *purpura fulminans*.

Figure 24. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2010-2020 d'après Santé Publique France 2021 (47)

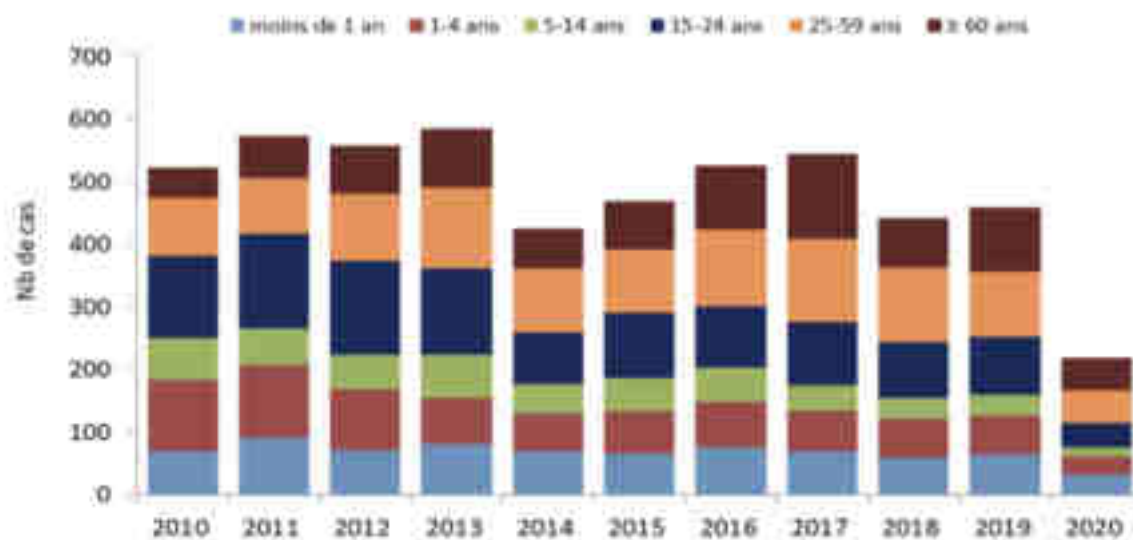
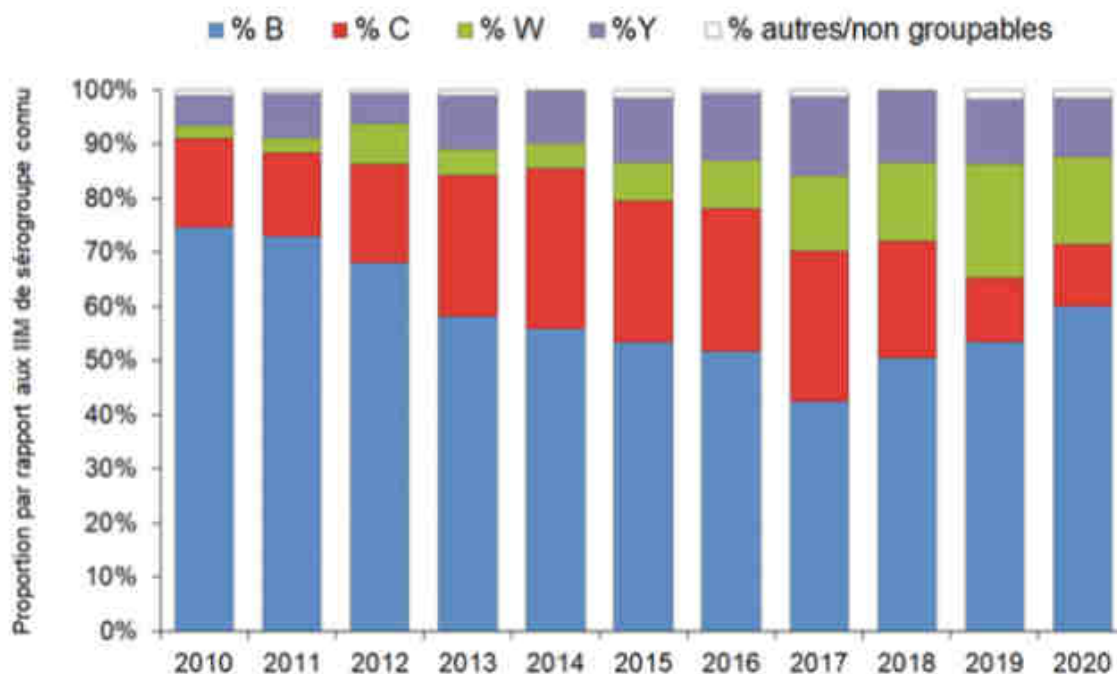


Figure 25. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérotype, France entière, 2010-2020 d'après Santé Publique France 2021 (47)



Comme évoqué précédemment, la diminution des cas d'infections liées au méningocoque est probablement liée aux mesures instaurées pour lutter contre la COVID-19. Compte tenu de ce contexte particulier, les autorités de santé émettent une possible reprise de la transmission

concomitante à la levée des restrictions sanitaires et considèrent donc cette décroissance épidémiologique avec précaution.

#### A retenir :

- Maladie à déclaration obligatoire,
- Environ 500 cas/an en France avec une prédominance du sérotype B,
- Diminution du sérotype C et augmentation en parallèle du sérotype W,
- Faible incidence en 2020, probablement liée à la pandémie COVID-19.

## 4. Diagnostic

Les IIM pouvant être fatales en 24 à 48 heures après l'apparition des premiers symptômes, le délai de diagnostic est un élément crucial dans la prise en charge du malade afin d'instaurer un traitement dans les meilleurs délais possibles. Cependant, le tableau clinique initial est souvent non spécifique et rend le diagnostic difficile. Une étude anglaise menée chez les enfants et adolescents démontre que seuls 51% des enfants malades ont été hospitalisés après la première consultation (48).

Devant un tableau clinique évocateur, les analyses microbiologiques à partir de prélèvements sont donc indispensables au diagnostic et permettent la confirmation bactériologique des IIM.

### 4.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique d'une IIM est évoqué devant une symptomatologie à début brutal associant une fièvre, la triade méningée (céphalées, vomissements, raideur de la nuque) ainsi qu'une photophobie. Il est important de noter que tous les symptômes ne sont pas systématiques et ont un délai d'apparition différent. En cas de septicémie, des signes tels que des marbrures sur le corps et des extrémités froides peuvent être évocateurs d'une altération de la circulation périphérique.

Les complications, plus tardives, seront révélées par une altération de l'état général, une diminution de la tension artérielle ainsi qu'un purpura associé à des signes de choc septique. Le

purpura se caractérise par son évolution extensive en taille et en nombre de lésions ainsi que sa résistance à la vitropression<sup>4</sup> (Figure 26).

Figure 26. Purpura extensif et nécrotique au niveau des membres inférieurs d'un enfant (49)



## 4.2. Diagnostic bactériologique

Le diagnostic étiologique d'une IIM repose sur l'isolement et l'identification de *Neisseria meningitidis* ainsi que son sérogroupage. L'infection est alors confirmée par l'observation de méningocoques à partir d'un site normalement stérile, réalisable par examen direct ou mise en culture. De plus, l'ADN bactérien peut être détecté par technique moléculaire et représente également un outil de diagnostic incontournable en cas d'échec de culture.

### 4.2.1. Prélèvement

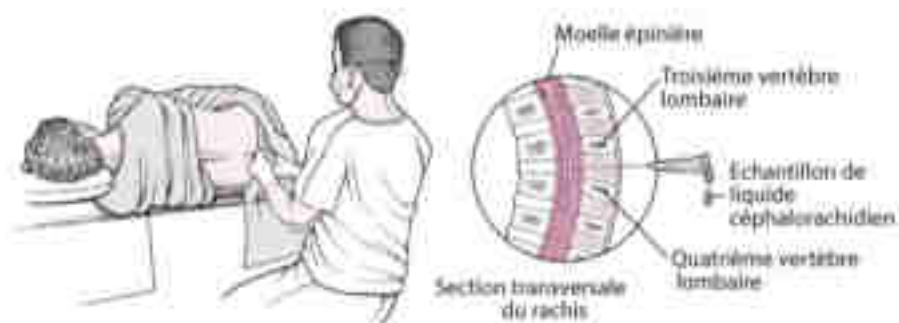
Les prélèvements nécessaires à la mise en évidence d'une IIM comportent une ponction lombaire (Figure 27), des prélèvements sanguins ainsi qu'une biopsie cutanée des lésions purpuriques (suspicion de *purpura fulminans*), réalisés de préférence avant l'administration des antibiotiques. Ces échantillons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire en raison de l'urgence diagnostique et thérapeutique que représente une IIM ainsi que de la fragilité de la bactérie. Afin d'optimiser l'interprétation des résultats, des renseignements complémentaires doivent être fournis tels que le traitement antibiotique en cours, l'âge du patient, la notion de *purpura fulminans*, ....

---

<sup>4</sup> « Manœuvre consistant à appuyer sur une lésion cutanée avec un verre de montre dans le but de différencier les érythèmes, qui se décolorent, des purpuras, dont la couleur ne disparaît pas. » (Définition Office québécois de la langue française)

L'examen macroscopique du LCR peut déjà être capital dans le diagnostic d'une méningite. En effet, un aspect trouble suffit pour orienter le diagnostic vers une méningite, d'origine bactérienne ou virale.

Figure 27. Représentation schématique de la ponction lombaire (50)



Cependant, certaines conditions médicales contre-indiquent la réalisation d'une ponction lombaire. Par exemple, cette dernière augmenterait le risque d'une hernie cérébrale, il est donc possible qu'une imagerie soit indiquée en amont afin d'écarter toute suspicion d'hypertension intracrânienne ou d'un œdème papillaire. Les autres contre-indications comprennent un trouble de la coagulation, une lésion cutanée sur la trajectoire de l'aiguille ou encore une instabilité hémodynamique et/ou respiratoire.

Dans le cas où la ponction lombaire est retardée, une paire d'hémocultures doit être prélevée avant l'initiation d'un antibiotique afin d'optimiser les chances d'isoler l'agent pathogène responsable.

#### **4.2.2. Identification du méningocoque**

##### **a. Examen direct du LCR**

L'examen direct joue un rôle important dans le diagnostic, en effet il permet de confirmer une suspicion de méningite dans un délai très court et ainsi orienter rapidement le traitement antibiotique. Le résultat est rendu au clinicien dans l'heure suivant la réception du prélèvement.

L'analyse cytologique du LCR repose sur la numération des leucocytes (sur cellule de Malassez) ainsi que la formule leucocytaire après centrifugation et coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG), effectuées par lecture microscopique. L'analyse biochimique

réalisée en parallèle permet d'obtenir des valeurs complémentaires et ainsi contribuer à l'orientation étiologique de l'infection (Tableau 4).

Tableau 4. Valeurs cytologiques et biochimiques du LCR pour orientation étiologique (51)

	Valeurs normales	Valeurs en faveur d'une méningite bactérienne	Valeurs en faveur d'une méningite virale
<b>Leucocytes</b>	< 3-5 /mm <sup>3</sup>	> 1 000 /mm <sup>3</sup>	10 à 100 /mm <sup>3</sup>
<b>Formule leucocytaire</b>	-	Prédominance de polynucléaires	Prédominance de lymphocytes
<b>Protéïnorachie</b>	< 0,3 g/l	Très élevée	Modérément élevée
<b>Glycorachie</b>	> 50% de la glycémie	< 50% de la glycémie	> 50% de la glycémie

L'examen direct est complété par une lecture microscopique du frottis de LCR après coloration de Gram. Cette étape permet d'affirmer l'origine bactérienne et d'adapter l'antibiothérapie selon l'agent pathogène observé. En cas de méningite à méningocoque, des diplocoques à Gram négatif intra ou extracellulaires sont observables.

Les prélèvements sanguins font également l'objet d'examens biochimiques (numération formule sanguine, ionogramme, créatinine, glycémie, ...) et cytologiques. L'examen direct n'étant pas réalisable sur le sang en raison d'une quantité trop faible de bactéries, il est rendu possible grâce à des hémocultures permettant la croissance bactérienne. Plusieurs flacons (aérobie/anaérobie) sont alorsensemencés avec une quantité suffisante de sang (10 mL chez l'adulte, 1 à 10 mL chez l'enfant) puis sont mis à incuber dans un automate capable de détecter la croissance bactérienne grâce à la mesure indirecte du CO<sub>2</sub> émis par les bactéries. Lorsque la culture est positive, l'examen direct avec coloration de Gram peut enfin être effectué.

#### b. Culture bactérienne

La mise en culture des différents prélèvements est la technique de référence permettant d'identifier la souche responsable de l'infection. Elle est également indispensable à la réalisation d'un antibiogramme ainsi qu'à l'envoi d'échantillons au CNRMHi (Annexe 6) (43).

Les prélèvements (LCR, hémocultures positives, lésion purpurique cutanée, ...) sontensemencés sur des géloses au sang (normal et cuit) puis incubés à 37°C sous 5 à 10% de CO<sub>2</sub>.

L'utilisation parallèle d'un milieu liquide d'enrichissement, tel que le bouillon cœur-cerveille par exemple, a pour intérêt supplémentaire de cultiver les bactéries en diluant les éventuels antibiotiques administrés au préalable (valable pour tous les prélèvements sauf hémocultures). L'identification du méningocoque est ensuite réalisée par spectrophotométrie de masse et par analyse des caractères biochimiques (galerie API). Le résultat doit être rendu au clinicien dans les 24 heures.

Dès l'obtention de la souche, le sérogroupage est déterminé au laboratoire par agglutination des corps bactériens (détection d'antigènes polysaccharidiques capsulaires) et sera plus tard confirmé par le CNRMHi. Cette donnée est indispensable pour la mise en place de la prophylaxie vaccinale chez les sujets contacts (*cf* Partie 1, paragraphe 5.2.3).

Bien que la culture bactérienne représente un examen indispensable, elle peut être négative dans 11 à 30% des cas de par la fragilité du germe ainsi que par la mise en route précoce d'un antibiotique (notion de « méningite décapitée »). Le diagnostic moléculaire par PCR prend alors tout son sens dans le diagnostic des IIM.

#### c. PCR

Face à un tableau clinique évocateur d'une IIM (méningite, méningococcémie, arthrites, ...), il est possible de réaliser une PCR afin de détecter l'ADN de *Neisseria meningitidis* avec indication du séro groupe, et ce même en cas d'examen direct ou de culture négatifs. Cette technique de diagnostic a été élaborée et validée par le CNRMHi et peut être pratiquée par tout laboratoire hospitalier ayant les compétences et l'équipement spécifique au diagnostic par PCR.

C'est une méthode rapide et fiable mais qui ne doit pas remplacer la mise en culture, indispensable à la réalisation de l'antibiogramme ainsi qu'à l'isolement et l'envoi de la souche au CNRMHi.

### 4.2.3. Sensibilité aux antibiotiques

#### ➤ Modalités de l'antibiogramme

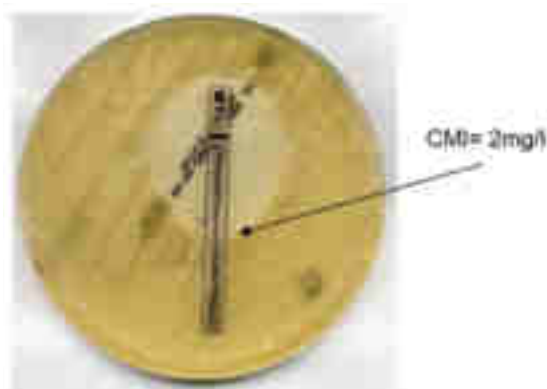
Compte tenu de l'évolution rapide d'une IIM, le délai de mise en place d'un traitement antibiotique efficace est un point clé dans la prise en charge du malade.



L'antibiogramme a pour objectif de déterminer la sensibilité de la souche aux différents antibiotiques à visée thérapeutique ou prophylactique grâce à la Concentration Minimale d'Inhibition<sup>5</sup> (CMI) ainsi que de déceler une éventuelle résistance. Il ne doit retarder la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre dans un premier temps, mais aura pour rôle de confirmer son efficacité ou encore de guider le traitement vers un antibiotique au spectre plus étroit.

L'antibiogramme est réalisé par ensemencement d'un milieu Mueller-Hinton complété de sang de cheval défibriné et repose sur la méthode de détermination par E-Test, soit l'utilisation de bandelettes qui vont diffuser les antibiotiques selon des gradients de concentration prédéfinis (Vazquez *et al.*, 2003) (Figure 28). La CMI se fait par lecture directe sur la bandelette.

Figure 28. Mesure de la CMI par la méthode E-Test (52)



L'évaluation de la sensibilité du méningocoque doit comprendre au minimum une pénicilline (G ou A), une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime), le chloramphénicol, la rifampicine ainsi que la ciprofloxacine.

Les valeurs critiques nécessaires à l'interprétation des CMI sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5), il s'agit des données les plus récentes publiées par l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en 2022.

---

<sup>5</sup> « En absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible. » (Définition EUCAST)

Tableau 5. Concentrations critiques par E-Test de certains antibiotiques d'intérêt clinique pour une infection à *N. meningitidis*, selon l'EUCAST (53)

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		
	Sensible (S) ≤	Résistant (R) >	
Amoxicilline	0,125	1	Liste standard
Ceftriaxone/Céfotaxime	0,125	0,125	
Rifampicine	0,25	0,25	
Pénicilline G	0,25	0,25	Liste complémentaire
Ciprofloxacine	0,03	0,03	
Chloramphénicol	2	2	

➤ **Profil de sensibilité de *Neisseria meningitidis***

L'une des missions du CNR des Méningocoques et *Haemophilus influenzae* est d'étudier la sensibilité des souches aux différents antibiotiques recommandés par les agences européennes<sup>6</sup> ainsi que les potentielles mutations génétiques impliquées dans les résistances ou diminutions de sensibilité. Par exemple, l'altération des protéines bactériennes codées par les gènes *penA*, *rpoB* ou encore *gyrA* affecteront directement l'efficacité des antibiotiques (respectivement la pénicilline, la rifampicine et la ciprofloxacine).

Pourtant stable de 2010 à 2017, la proportion des souches à sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI > 0,125 mg/L) est en constante augmentation depuis quelques années jusqu'à atteindre 57% des souches en 2020. Cette tendance est majoritairement représentée par le séro groupe B, en particulier des souches appartenant au clone cc32, présentant toutes une modification de l'allèle *penA* (codant pour la protéine de liaison des pénicillines). Ces mêmes souches présentent également une sensibilité diminuée à l'amoxicilline mais restent entièrement sensibles aux C3G.

La résistance induite par la production de bêta-lactamase est également possible, mais cela reste exceptionnel.

Concernant les céphalosporines, bien qu'une diminution de la sensibilité ait été observée chez une minorité de souches depuis 2012 (environ 2%) (54), aucune n'a été détectée en 2020.

<sup>6</sup> Le *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) et le *European Meningococcal and Haemophilus Disease Society* (EMGM)

Pour finir, aucune résistance à la rifampicine ou au chloramphénicol n'a été décrite en 2020, il s'agit en effet de phénomènes rares. Cependant, une souche résistante à la ciprofloxacine avec mutation du gène *gyrA* (codant pour l'ADN gyrase bactérienne, cible de la ciprofloxacine) a été décelée.

#### 4.2.4. Définition d'une Infection Invasive à Méningocoque

Dans le contexte de la DO, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande aux cliniciens et biologistes de notifier aux autorités de santé tous cas remplissant au moins l'un des critères suivants :

1. Isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoque à Gram négatif à l'examen microscopique du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET
  - Soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
  - Soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines
  - Soit PCR positive à partir du L.C.R. ou du sérum
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).

Source : Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 16 mai 2002

#### A retenir :

- Urgence diagnostique,
- Examen direct et culture du LCR ⇨ éléments clés du diagnostic de l'IIM,
- Intérêt de la technique PCR en cas d'échec de la culture,
- Rares cas exceptionnels de résistance aux molécules d'intérêt.

## 5. Prise en charge d'un cas d'IIM et des cas contacts

### 5.1. Prise en charge du malade

#### 5.1.2. Délai d'initiation et choix de l'antibiotique

Au vu de l'urgence vitale que représente une IIM, le choix de l'antibiothérapie ainsi que son délai d'initiation a un impact direct sur les chances de survie du patient. En effet, des études ont démontré qu'un retard dans l'initiation du traitement antibiotique chez des sujets atteints d'une méningite bactérienne était associé à pronostic défavorable (55,56).

De ce fait, bien qu'il soit recommandé de réaliser les prélèvements à visée diagnostique avant l'administration d'un antibiotique, et ce pour augmenter les chances d'isoler l'agent pathogène, un traitement empirique probabiliste doit en réalité être administré le plus tôt possible. Ainsi, dans le cadre d'une suspicion de méningite bactérienne, l'administration doit se faire dans l'heure qui suit l'admission à l'hôpital et maximum dans les 3 heures (recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), 2018 (57)).

Cependant, certaines conditions imposent une administration sans délai au domicile du patient : un diagnostic clinique en faveur d'un *purpura fulminans*, une impossibilité d'obtenir une prise en charge hospitalière dans les 90 minutes ou encore la mise en évidence d'une contre-indication à la ponction lombaire. Dans ce cas, une paire d'hémocultures est prélevée en amont afin d'optimiser les chances d'isoler l'agent pathogène et la ponction lombaire sera réalisée ultérieurement (Annexe 9).

Le choix des molécules repose sur la pharmacologie, leur sécurité d'emploi ainsi que la littérature et les expériences cliniques. Ainsi, les C3G sont recommandées en première intention dans le traitement des infections invasives bactériennes. En effet, elles possèdent une faible toxicité, une forte bactéricidie et une excellente activité sur les principaux agents pathogènes responsables (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*). De plus, aucune résistance n'a été décrite chez le méningocoque à ce jour.

#### 5.1.2. Antibiothérapie et recommandations européennes

##### a. Antibiothérapie pré-hospitalière en cas de *purpura fulminans*

Le *purpura fulminans* représente le stade avancé d'une IIM et doit systématiquement être recherché en cas de syndrome méningé. Si le tableau clinique évoque un *purpura fulminans*,

l'état de choc septique est traité immédiatement par oxygénothérapie et remplissage vasculaire (à l'aide de cristalloïdes). De plus, l'antibiothérapie doit débiter sans délai au domicile du patient avant que ce dernier soit transféré à l'hôpital. Le traitement repose alors sur l'administration d'un antibiotique probabiliste à large spectre, soit une C3G (céfotaxime 1 ou 2g en IV ou IM OU ceftriaxone 1g en IV ou IM).

La reconnaissance de l'état de choc et du *purpura fulminans* est primordiale, le rétablissement d'une perfusion sanguine adéquate ainsi que l'administration précoce d'un antibiotique sont déterminants pour la survie du patient.

## b. Traitement d'une méningite à méningocoque

### ➤ Traitement de première intention

Le Tableau 6 expose les molécules utilisées ainsi que leur posologie dans le cadre d'une méningite en cas d'examen direct et PCR négatifs.

Tableau 6. Traitement d'attaque d'une méningite en cas d'examen direct et PCR négatifs  
(SPILF, 2018 (58))

	<b>Antibiotique</b>	<b>Dose/jour<sup>1</sup></b>	<b>Modalités administration IV</b>
<b>Pas d'arguments pour listériose</b> <i>Si enfant &lt; 3 mois</i>	Céfotaxime ou Ceftriaxone + <i>Gentamicine</i>	300 mg/kg 100 mg/kg 5 mg/kg <sup>3</sup>	4 perfusions ou continue <sup>2</sup> 1 ou 2 perfusions 1 perfusion
<b>Arguments pour listériose</b>	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Amoxicilline + <i>Gentamicine</i>	300 mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg 5 mg/kg <sup>3</sup>	4 perfusions ou continue <sup>2</sup> 1 ou 2 perfusions 4 perfusions ou continue 1 perfusion

<sup>1</sup> dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j,

<sup>2</sup> si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h,

<sup>3</sup> 5-8 mg/kg chez l'enfant.

En cas d'examen direct positif à cocci Gram négatif, soit le méningocoque, le principe de traitement antibiotique est résumé dans le Tableau 7.

Tableau 7. Antibiothérapie après identification du méningocoque au microscope (SPILF, 2018 (58))

	<b>Antibiotique</b>	<b>Dose/jour<sup>1</sup></b>	<b>Modalités administration IV</b>
<b>CG - (méningocoque)</b>	Céfotaxime ou	200 mg/kg	4 perfusions ou continue <sup>2</sup>
	Ceftriaxone	75 mg/kg	1 ou 2 perfusions

<sup>1</sup> dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

<sup>2</sup> si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

En cas d'allergie aux beta-lactamines (antécédents d'œdème de Quincke ou de réaction allergique grave du type anaphylactique) et d'un examen direct ou PCR positifs avec suspicion d'un méningocoque, la rifampicine ou la ciprofloxacine représentent une alternative (Annexe 10).

En cas d'insuffisance rénale, les posologies des C3G demeurent inchangées dans les 24 premières heures mais doivent être adaptées ensuite en fonction du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) (Tableau 8). Dans le cas d'un patient sous hémofiltration continue, les antibiotiques sont administrés aux doses habituelles.

Tableau 8. Adaptation thérapeutique du traitement d'attaque d'une méningite bactérienne en cas d'insuffisance rénale (SPILF, 2018 (58))

	<b>30 &lt; DFG ≤ 60</b>	<b>15 &lt; DFG ≤ 30</b>	<b>DFG ≤ 15</b>
<b>Céfotaxime</b>	225 mg/kg/j	150 mg/kg/j	75 mg/kg/j
<b>Ceftriaxone</b>	100 mg/kg/j	50 mg/kg/j	

➤ **Adaptation thérapeutique après documentation microbiologique**

L'isolement et l'identification de *N. meningitidis* peut conduire à une réévaluation du traitement antibiotique et guider vers le choix de l'amoxicilline, une beta-lactamine à spectre plus étroit.

- Si CMI Amoxicilline ≤ 0,125 mg/L : Amoxicilline 200 mg/kg/j ou maintien de la C3G à la même dose,
- Si CMI Amoxicilline > 0,125 mg/L : Céfotaxime 200 mg/kg/j ou Ceftriaxone 75 mg/kg/j.

La durée totale du traitement est de 4 jours en cas d'évolution favorable dès 48 heures, sinon elle est de 7 jours.

### ➤ Antibiothérapie prophylactique supplémentaire

Au vu de l'efficacité démontrée de la ceftriaxone contre le portage nasopharyngé du méningocoque (59), il n'est pas nécessaire d'ajouter un traitement supplémentaire en vue d'éradiquer la souche au niveau nasopharyngé chez un patient traité par ceftriaxone.

Au contraire, si une autre antibiothérapie a été administrée, il est recommandé d'instaurer un traitement prophylactique par rifampicine aux posologies décrites dans le Tableau 9.

Tableau 9. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60))

	Age du patient	Posologie (PO <sup>1</sup> )	Durée du traitement
<b>Rifampicine</b>	Adulte	600 mg, deux fois par jour	2 jours
	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	

<sup>1</sup>Per os : administration par voie orale

Dans l'hypothèse où une contre-indication ou encore une résistance à la rifampicine est documentée, l'utilisation de la ceftriaxone ou ciprofloxacine est recommandée.

**Remarque :** le malade est généralement immunisé contre le sérotype responsable de l'IIM. Cependant, et en raison de leur système immunitaire immature, les nourrissons de moins d'un an peuvent ne pas développer cette immunité et nécessitent tout de même une vaccination ultérieure contre le méningocoque C (conformément aux recommandations vaccinales) en cas d'infection à ce sérotype.

### 5.1.3. Corticothérapie

Des études *in vivo* ont démontré la corrélation entre l'issue des méningites bactériennes et la sévérité de l'inflammation au sein de l'espace sous-arachnoïdien (61). De ce fait, les médicaments anti-inflammatoires tels que les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens (AIS ou corticoïdes) ont suscité l'intérêt de nombreux chercheurs et font l'objet d'une multitude de recherches depuis ces deux dernières décennies. Les corticoïdes, en particulier la

dexaméthasone (molécule la plus utilisée dans les méningites bactériennes), sembleraient réduire le risque de séquelles neurologiques et de perte auditive sans pour autant réduire le taux de mortalité (62). Cependant ces résultats sont largement controversés par d'autres études concluant sur un manque de signification statistique concernant les effets bénéfiques de la dexaméthasone (63–65) ou encore que les effets seraient principalement visibles dans le cadre des méningites à pneumocoque ou à *H. influenzae* (62,66). Concernant la sécurité d'emploi, aucun risque accru d'effets indésirables n'a été démontré mise à part une fièvre davantage récurrente chez les patients traités par corticoïdes.

Selon les recommandations de la SPILF, une corticothérapie par dexaméthasone doit être initiée devant toute suspicion de méningite bactérienne mais doit être arrêtée dans le cas où l'hypothèse de méningite bactérienne est écartée ou bien si un méningocoque est identifié chez l'enfant. De plus, selon les recommandations européennes, la corticothérapie n'est actuellement pas recommandée chez les nouveau-nés (67).

Concernant les modalités d'administration, la dexaméthasone doit être administrée de façon concomitante à la première dose d'antibiotique et aux posologies suivantes (58) :

- Adultes : 10 mg, répétés toutes les 6 heures pendant 4 jours,
- Enfants : 0,15 mg/kg, répétés toutes les 6 heures pendant 4 jours.

En cas d'oubli et d'après la SPILF, la corticothérapie peut être administrée jusqu'à 12 heures après la première dose d'antibiotique (4 heures selon les recommandations européennes (67)).

Concernant son bénéfice dans le cadre d'un choc septique, il n'est pas suggéré d'initier une corticothérapie selon les recommandations internationales (68). Cependant, si le patient demeure en hypotension malgré le remplissage vasculaire et l'administration d'amines vasoactives, il est alors possible d'administrer une dose d'hydrocortisone (200 mg/j en IV).

## **5.2. Traitement à visée préventive des cas contacts**

Le traitement prophylactique, devant être administré en urgence, permet l'éradication du portage naso-pharyngé chez les sujets contacts du malade et ainsi réduire le risque de cas secondaires ou de diffusion de souches virulentes au sein de la population.



### 5.2.1. Définition et identification des cas contacts

Lorsqu'une IIM est diagnostiquée chez un patient, le médecin de ville (ou hospitalier) et le médecin responsable de la veille sanitaire de l'ARS ont pour mission d'identifier et informer les sujets contacts ainsi que de s'assurer de leur accès à une prophylaxie.

Les sujets contacts sont les personnes ayant été exposées aux sécrétions rhino-pharyngées du malade dans les dix jours précédant son hospitalisation. Ils peuvent être familiaux, comprenant alors les personnes vivant sous le même toit que le malade, ou extra-familiaux. Dans ce cas, l'identification des sujets contacts repose sur différents critères tels que la proximité, la durée, le type de contact (face à face).

### 5.2.2. Antibio prophylaxie

#### ➤ Rifampicine

Le choix de la molécule à visée prophylactique repose sur son action rapide et prolongée, son profil de sécurité, son emploi pratique ainsi que son efficacité contre le portage nasopharyngé de *N. meningitidis*. La molécule correspondant le mieux à ces critères est la rifampicine, obtenant un taux d'efficacité de 75 à 95% ainsi qu'un faible taux de ré-acquisition (environ 10% en un mois) (60). De plus, il s'agit d'un antibiotique administré par voie orale pour une courte durée (2 jours).

Le traitement doit débuter dans les meilleurs délais suivant le diagnostic (24 à 48 heures) et aux posologies indiquées dans le Tableau 10.

Tableau 10. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60))

	Age du patient	Posologie (PO)	Durée du traitement	Commentaires
Rifampicine	Adulte	600 mg, deux fois par jour	2 jours	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Précautions d'emploi chez la femme enceinte,</li><li>▪ Coloration des liquides corporels ainsi que des lentilles de contact,</li></ul>
	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		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interactions médicamenteuses jusqu'à un mois après son arrêt.</li> </ul>
--	---------------------------------	--------------------------------	--	---

La rifampicine peut être utilisée chez la femme enceinte mais nécessite l'administration de vitamine K1 à la mère ainsi qu'au nouveau-né si l'antibioprophylaxie intervient au cours des dernières semaines de grossesse jusqu'à l'accouchement, ceci dans le but de prévenir d'éventuels troubles de la coagulation (risque hémorragique).

De plus, la rifampicine étant un inducteur enzymatique, de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prendre en compte (contraceptifs oraux, anticoagulants ou encore des anticonvulsivants).

➤ **Si contre-indications à la rifampicine**

En cas de contre-indications à la rifampicine (allergie, porphyrie ou prise concomitante de certains antiviraux tels que les anti-protéases utilisés contre le VIH) ou de souche résistante (cas exceptionnel), la prise de ceftriaxone ou encore de ciprofloxacine est justifiée de par leur efficacité similaire sur le portage nasopharyngé du méningocoque (59) (Tableau 11).

Tableau 11. Modalités du traitement antibiotique utilisé dans la prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indications à la rifampicine (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018 (60))

	Age du patient	Posologie	Commentaires
<b>Ciprofloxacine</b>	Adulte	500 mg en dose unique (PO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usage restreint chez les enfants et femmes enceintes en raison de sa toxicité articulaire,</li> <li>▪ Peut être utilisée après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.</li> </ul>
	Enfant ≥ 1 mois	20 mg/kg (sans dépasser 500 mg) en dose unique (PO)	
<b>Ceftriaxone</b>	Adulte	250 mg en dose unique (IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acceptabilité compromise en raison de la voie d'administration (IV),</li> <li>▪ Peut être diluée avec de la lidocaïne afin de soulager la douleur au point d'injection.</li> </ul>
	Enfant, nourrisson et nouveau-né	125 mg en dose unique (IV)	

### 5.2.3. Prophylaxie vaccinale

Malgré une efficacité de l'antibioprophylaxie démontrée à plus de 90%, il persiste un risque de réintroduction de la souche pathogène dans l'entourage du malade. C'est la raison pour laquelle la vaccination est recommandée lorsqu'il existe un vaccin ciblant le sérotype responsable de l'IIM, venant ainsi compléter la prise en charge prophylactique des sujets contacts.

Compte tenu du délai de développement d'une immunité, la vaccination doit être effectuée dès connaissance du sérotype et dans un délai de 10 jours. Au-delà, le risque est à nouveau équivalent à celui de la population générale et ne justifie plus l'injection.

La vaccination est possible avec un vaccin tétravalent ACWY (Nimenrix<sup>®</sup> ou Menveo<sup>®</sup>) dans le cas d'IIM A, C, W ou Y ou un vaccin monovalent C (Neisvac<sup>®</sup>) dans le cas d'une IIM au sérotype C selon les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (Annexe 11). L'usage prophylactique du vaccin monovalent contre le sérotype B (Bexsero<sup>®</sup>) est limité à certaines situations telles que des épidémies ou hyperendémies après avoir fait l'objet d'une expertise multidisciplinaire.

#### A retenir :

- Le traitement antibiotique est une urgence absolue,
- Relation entre délai d'initiation de l'antibiothérapie et pronostic vital de l'individu,
- C3G ⇨ molécule de première intention chez le sujet malade,
- Action de la rifampicine sur le portage ⇨ molécule de choix pour les sujets contacts,
- Antibiotique et vaccination prophylactiques recommandés chez les sujets contacts.

## PARTIE 2 : VACCINATION MENINGOCOCCIQUE

La vaccination représente une véritable innovation dans la lutte contre les maladies infectieuses. Au fil des siècles, de multiples épidémies ont enlevé la vie à des populations entières, adultes comme enfants. Aujourd'hui, les vaccins permettent de réduire le nombre de malades ainsi que de décès causés par ces infections et l'on estime que, à l'échelle mondiale, ils sauvent 2 à 3 millions de vies chaque année (données Unicef (69)). Au-delà de la protection des individus, les campagnes de vaccination sont responsables de l'éradication totale de certains agents pathogènes. C'est le cas de la variole, éradiquée en 1980 et possiblement bientôt la poliomyélite.

Il existe deux grands types de vaccins, les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes inactivés (70). Ces derniers regroupent les vaccins contenant l'agent pathogène entier et inactivé, les vaccins à base de fragments (protéine, composant de la paroi, ...) ou encore ceux à base d'ADN/ARN.

Quelle que soit la technologie utilisée, l'objectif est de déclencher une réaction immunitaire afin de prévenir une contamination ultérieure. Ce phénomène d'immunisation s'explique par la production de cellules immunitaires (lymphocytes B, T, anticorps<sup>7</sup>...) mémoires spécifiques de l'antigène<sup>8</sup> d'un pathogène donné. Ces dernières ont une longue durée de vie et permettent de protéger l'organisme en cas de réexposition à ce pathogène.

La vaccination, en protégeant les personnes vaccinées, présente certes des bénéfices sur le plan individuel mais elle en présente également sur le plan collectif en minimisant le risque de transmission d'une maladie. On parle alors d'une « immunité de groupe ». Ainsi, maximiser le nombre de personnes vaccinées au sein d'une population conduit à tenir ces maladies à distance.

Les vaccins méningococciques ont été développés dès le 20<sup>ème</sup> siècle (Figure 29) et reposent sur le principe de vaccins inactivés sous-unitaires ayant pour composant principal le polysaccharide capsulaire du méningocoque, grâce à son pouvoir immunogène (à l'exception

---

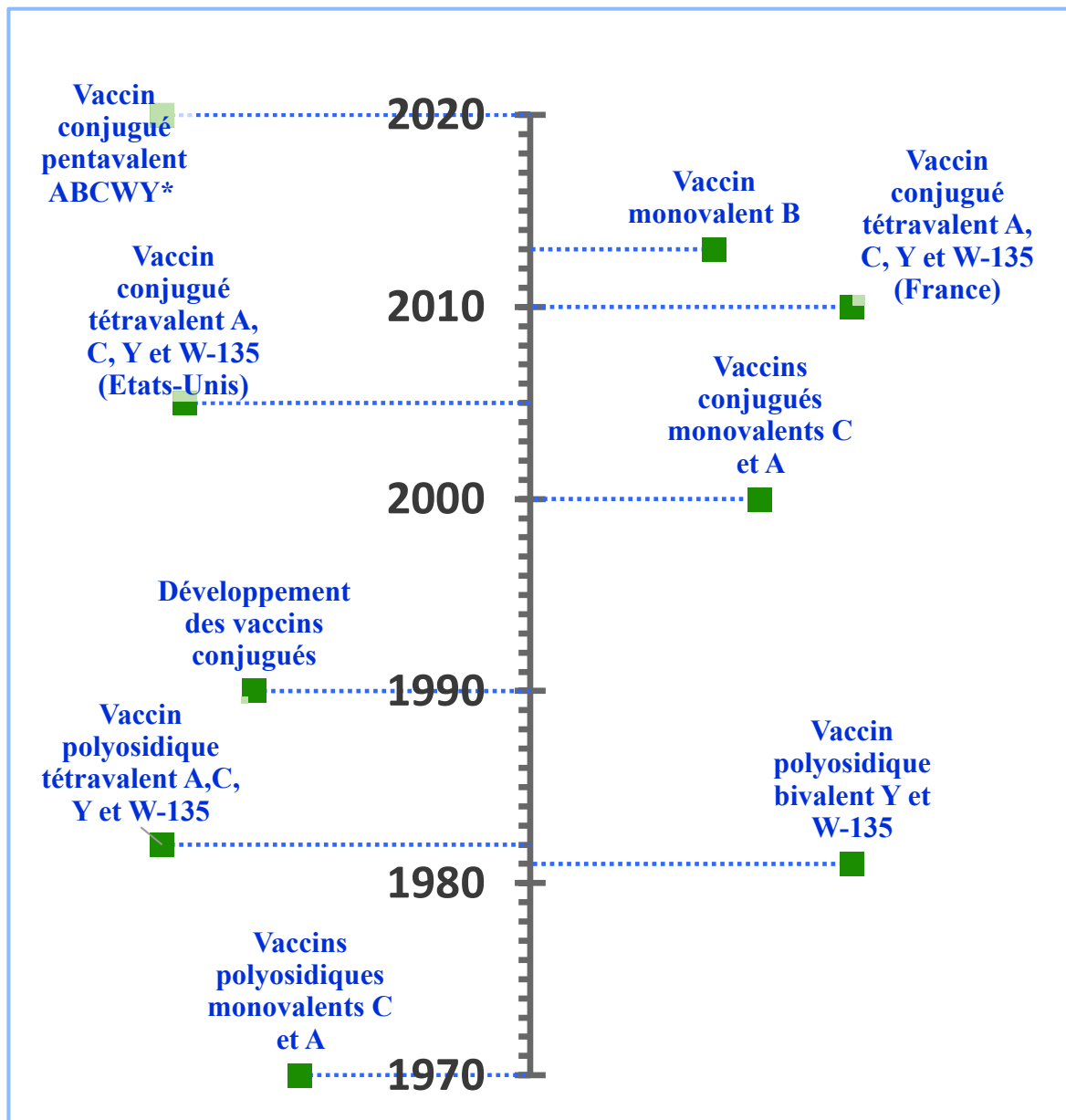
<sup>7</sup> « Substance de défense produite par certains globules blancs en réaction à une substance étrangère, un antigène. » (Définition Institut National du Cancer)

<sup>8</sup> « L'antigène est une substance repérée par le système de défense de l'organisme (système immunitaire) qui produit alors un anticorps pour la détruire. L'anticorps se lie spécifiquement à l'antigène, à la manière d'une clé adaptée à une serrure. » (Définition Institut National du Cancer)

du sérotype B). Rapidement, les vaccins non conjugués ont été jugés insatisfaisants et ont laissé place aux vaccins conjugués, privilégiés à ce jour.

Concernant le sérotype B, il aura fallu attendre 2013 pour que le premier vaccin soit approuvé par la commission européenne. En effet, le polysaccharide de la capsule du sérotype B a la particularité d'être structurellement proche d'une molécule humaine et a donc conduit les scientifiques à se tourner vers une autre approche, aboutissant ainsi à un vaccin protéique.

Figure 29. Développement des vaccins méningococciques



\* Vaccin actuellement en cours de développement

# 1. Vaccins polysidiques contre les sérogroupes ACWY

## 1.1. Présentation du vaccin polysidique

### 1.1.1. Composition

Les produits biologiques que représentent les vaccins contiennent toujours un antigène et un solvant et peuvent comprendre d'autres éléments afin d'optimiser divers paramètres tels que leur production, leur conservation en encore leur efficacité.

#### ➤ **Antigènes**

Afin de cibler un agent pathogène en particulier, tout vaccin doit contenir un antigène spécifique de ce dernier qui sera à l'origine d'une réponse cytotoxique (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B avec production d'anticorps) ainsi que d'une mémoire immunitaire spécifique (lymphocytes B et T). Cela permettra une réponse plus rapide et plus efficace lors d'une réexposition à l'agent pathogène concerné.

Un vaccin peut contenir un antigène unique ou plusieurs antigènes d'agents pathogènes différents, on parlera de vaccin mono- ou polyvalent.

De par leur capacité à induire une réponse immunitaire, les polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, C, W et Y constituent l'antigène des vaccins dirigés contre ces sérogroupes. Ces sucres sont isolés et purifiés à partir de cultures de *N. meningitidis*.

#### ➤ **Solvant ou liquide de suspension**

Le solvant contenu dans un vaccin a pour rôle de diluer le principe actif, soit l'antigène, sans en modifier ses propriétés structurales et biologiques. Une solution saline ou une eau stérile sont couramment utilisées.

#### ➤ **Excipients**

Les excipients sont des éléments dépourvus d'activité thérapeutique et entrent dans la composition du vaccin afin d'en améliorer la fabrication, la conservation, l'administration ou

encore l'efficacité. Nous distinguons trois types d'excipients : les agents de stabilisation, les agents de conservation ou antibiotiques et les adjuvants.

- Les agents de stabilisation veilleront au bon maintien de la qualité du vaccin, notamment lors de l'entreposage ou de la conservation (exemple : lactose, saccharose, sorbitol, albumine bovine ou humaine, trométamol, ...).
- Les agents de conservation ou antibiotiques empêcheront toute prolifération bactérienne au sein du flacon (exemple : formaldéhyde, éthanol, néomycine...). Toutefois, aucun agent de conservation n'est retrouvé dans les vaccins méningococciques polysidiques.
- Les adjuvants détiennent un rôle important dans le principe d'action ainsi que dans l'efficacité d'un produit vaccinal. En effet, un antigène déclenche la réponse immunitaire adaptative mais seul, il n'est pas ou peu immunogène et nécessite un élément supplémentaire afin d'activer la réponse immunitaire innée (cellules dendritiques, macrophages, ...). C'est le rôle de l'adjuvant dans le but d'intensifier la réponse immunitaire.

Les adjuvants sont classés en quatre catégories en fonction de leur nature ; les minéraux, les liposomes, les émulsions huile-eau ainsi que les molécules immunostimulantes.

Malgré les nombreux débats autour de leur innocuité pour l'Homme, les sels d'aluminium sont largement utilisés depuis leur découverte (A. Glenney, 1926). Ces derniers permettraient de concentrer l'antigène au point d'injection et d'assurer un relargage progressif (effet « dépôt ») ainsi que d'induire la différenciation des monocytes en cellules présentatrices de l'antigène (macrophages et cellules dendritiques) et de ce fait, l'activation optimale des cellules immunitaires de la réponse adaptative (lymphocytes B et T) (71). Certains vaccins méningococciques contiennent de l'hydroxyde d'aluminium.

### **1.1.2. Avantages et inconvénients d'un vaccin sous-unitaire**

Le vaccin sous-unitaire appartient à la famille des vaccins inertes inactivés et présente les avantages et inconvénients cités dans le Tableau 12.

Tableau 12. Avantages et inconvénients d'un vaccin inactivé sous-unitaire

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun risque infectieux, permet l'utilisation chez les personnes immunodéprimées et femmes enceintes,</li> <li>• Meilleure tolérance que les vaccins vivants,</li> <li>• Meilleure stabilité qu'un vaccin vivant atténué.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogénicité limitée nécessitant l'ajout fréquent d'un adjuvant,</li> <li>• Réponse mémoire limitée, nécessitant un schéma vaccinal à plusieurs injections ainsi qu'une ou plusieurs doses de rappel espacées dans le temps.</li> </ul>

### **1.1.3. Conjugaison à une protéine porteuse**

Certains vaccins, tels que les premiers vaccins méningococciques, contiennent uniquement du polysaccharide bactérien. Malgré leur sécurité d'emploi ainsi qu'une efficacité prouvée à court terme, ces vaccins sont dépourvus d'une réponse immunitaire suffisante. En effet, ils activent uniquement la réponse T-indépendante, se traduisant par la production d'anticorps IgM et IgG par les lymphocytes B mais sont dépourvus d'activité mémoire induite par la réponse T-dépendante. Ainsi, il s'agit d'une efficacité de faible intensité et de courte durée, en particulier chez les nourrissons de moins de 2 ans dont le système de production d'anticorps est encore immature.

Développés à partir des années 90, les vaccins conjugués représentent la deuxième génération de vaccins méningococciques et sont une véritable innovation. Les polysaccharides sont chimiquement liés à des anatoxines, d'origine diphtérique ou tétanique, dont le pouvoir immunogène permet l'activation d'une réponse T-dépendante ainsi que l'induction d'une réponse lymphocytaire mémoire (72). Ces mécanismes sont responsables d'une réponse anticorps précoce et sont effectifs dès l'âge de 6 à 8 semaines, point non négligeable puisque la méningite à méningocoque affecte particulièrement les nourrissons de moins de 2 ans (*cf* Figure 17). Par ailleurs, il est important de noter que ces vaccins ne confèrent aucune protection contre la diphtérie ou le tétanos.

Contrairement aux vaccins non conjugués, les vaccins conjugués ont également l'avantage d'induire une immunité au niveau des muqueuses et peuvent donc avoir un effet réducteur sur



le portage rhino-pharyngé de la bactérie. Cela permet d'offrir une immunité de groupe avec un effet indirect pour les personnes non vaccinées.

Ainsi, de par l'induction d'une réponse immunitaire intense et durable ainsi que leur utilisation possible dès l'âge de 2 mois, seuls les vaccins conjugués sont disponibles en France à ce jour. Les vaccins non conjugués ne sont plus recommandés, ni commercialisés.

## **1.2. Vaccins méningococciques polysidiques conjugués disponibles en France**

Les vaccins méningococciques conjugués ont été développés dans les années 1990 et sont apparus en France au début du siècle présent, avec une première AMM obtenue en 2001 pour le vaccin Menjugate<sup>®</sup> (monovalent sérogroupe C) (Figure 29).

En 2022, cinq vaccins méningococciques polysidiques conjugués sont disponibles sur le territoire français dont deux monovalents dirigés contre le sérogroupe C (Menjugate<sup>®</sup> et Neisvac<sup>®</sup>) ainsi que trois tétravalents ACWY (Menveo<sup>®</sup>, Nimenrix<sup>®</sup> et Menquadfi<sup>®</sup>). Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 13.

Tableau 13. Caractéristiques des vaccins méningococciques polysidiques conjugués C ou ACWY disponibles en France (73)

Couverture	Vaccins (laboratoire)	Protéine conjuguée	Adjuvant	AMM	Indication	Schéma de primovaccination	Dose de rappel	Prix (honoraire de dispensation compris)
Sérogroupe C	<b>NEISVAC</b> (Pfizer)	Anatoxine tétanique	Hydroxyde d'aluminium	1ère autorisation en 2003, modification d'AMM en 2015 (passage d'un schéma de 2 doses à un schéma à 1 dose pour la primovaccination chez le nourrisson à partir de l'âge de 4 mois)	À partir de 2 mois	Nourrissons de 2 à 4 mois : 2 doses  À partir de 4 mois : 1 dose	Uniquement pour les nourrissons primovaccinés entre 2 et 12 mois : dose de rappel à partir de 12 mois	21,50 €
	<b>MENJUGATE</b> (GSK Vaccines)	Anatoxine diphtérique (protéine CRM197)	Hydroxyde d'aluminium	1ère autorisation en 2001	À partir de 2 mois	Nourrissons de 2 à 12 mois : 2 doses  À partir de 12 mois : 1 dose	Uniquement pour les nourrissons primovaccinés entre 2 et 12 mois : dose de rappel à partir de 12 mois	20,51 €
Sérogroupe A, C, W et Y	<b>NIMENRIX</b> (Pfizer)	Anatoxine tétanique	∅	1ère autorisation en 2012 (chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 12 mois), extension d'indication en 2016 (chez les nourrissons à partir de 6 semaines)	À partir de 6 semaines	Nourrissons de 6 semaines à 6 mois : 2 doses  À partir de 6 mois : 1 dose	Uniquement chez les nourrissons primovaccinés entre 6 semaines et 12 mois : dose de rappel à partir de 12 mois  Recommandations particulières pour les personnes à risque d'IIM ACYW : dose de rappel tous les 5 ans	42,25 €
	<b>MENVEO</b> (GSK Vaccines)	Anatoxine diphtérique (protéine CRM197)	∅	1ère autorisation en 2010 (chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans), extension d'indication en 2012 (chez les enfants entre 2 et 10 ans)	À partir de 2 ans	À partir de 2 ans : 1 dose	Recommandations particulières pour les personnes à risque d'IIM ACYW : dose de rappel tous les 5 ans	40,24 €
	<b>MENQUADFI</b> (Sanofi Pasteur)	Anatoxine tétanique	∅	18 novembre 2020 : 1ère autorisation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Commercialisé depuis fin 2022.	À partir de 12 mois	À partir de 12 mois : 1 dose	Recommandations particulières pour les personnes à risque d'IIM ACYW : dose de rappel tous les 5 ans	42,25 €

### 1.2.1. Immunogénicité

La vaccination confère une protection contre le méningocoque grâce à la production d'anticorps dirigés contre les antigènes présents dans le vaccin. L'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA) peut être mesurée et témoigner de l'efficacité vaccinale. En effet, étant proportionnel à l'immunité conférée contre le méningocoque, on estime que la séroprotection est acquise lorsque le titre hSBA est supérieur ou égal à 1:8.

#### ➤ Neisvac

Plusieurs études avec différents schémas de vaccination et couvrant une grande partie de la population<sup>9</sup> (de 2 mois à 64 ans) ont démontré le pouvoir immunogène du vaccin polysidique conjugué Neisvac contre le sérotype C du méningocoque (74). En effet, après deux doses chez les nourrissons ou bien une dose unique chez les plus de 1 an, plus de 95% des sujets présentent des titres d'anticorps sériques bactéricides d'au moins 1 : 8, attestant l'acquisition d'une séroprotection.

Une étude a également été réalisée afin de comparer deux schémas de primovaccination chez les jeunes nourrissons. Il a été question d'évaluer la réponse immunitaire d'une seule dose par rapport à l'administration de deux doses, schéma initial de l'AMM. Cela a permis de démontrer une efficacité comparable et ainsi la modification de l'AMM en 2015 suivant un schéma de primovaccination à une seule dose à partir de l'âge 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois (75).

#### ➤ Menjugate

L'immunogénicité du vaccin polysidique C conjugué Menjugate a également été démontrée chez le nourrisson au travers de plusieurs essais cliniques où plus de 98% des sujets avaient développé des titres d'anticorps bactéricides supérieurs à 1 : 8 (76).

Une étude clinique a également évalué son immunogénicité chez les jeunes enfants (> 12 mois), les adolescents ainsi que les adultes comparativement à un vaccin polysidique non conjugué. Un mois après la dose, l'analyse des données a démontré une réponse immunitaire supérieure

---

<sup>9</sup> Données indisponibles pour les personnes âgées de plus de 65 ans.

suite à l'administration de Menjugate chez les enfants et les adolescents. Toutefois, la réponse immunitaire induite par les deux vaccins est similaire chez les adultes (76).

Concernant la persistance de la protection induite par Menjugate et Neisvac dans le temps, une publication sur le suivi de l'épidémiologie ainsi que l'efficacité des vaccins polysidiques C conjugués utilisés dans le cadre d'une campagne de vaccination contre le méningocoque C au Royaume-Uni (2000 – 2016) permet de démontrer une excellente efficacité dans l'année suivant l'immunisation, et ce pour toutes les tranches d'âge étudiées. Cependant pour les nourrissons et les cohortes âgées de 1 à 4 ans, une baisse de la réponse immunitaire progressive est observée plus d'un an après la vaccination. Au sein des cohortes plus âgées, de 5 à 18 ans, une efficacité supérieure à 95% s'est maintenue sur le long terme, jusqu'à huit ans après l'immunisation. Ce dernier point rappelle l'importance de l'immunité de groupe, soit la protection indirecte des jeunes enfants grâce à la vaccination des plus âgés (77).

Une autre étude a comparé la réponse immunitaire d'un schéma à une dose du vaccin Neisvac aux schémas à une ou deux doses du vaccin Menjugate, tous deux associés à une dose de rappel à 12 mois. Les résultats d'immunogénicité ont démontré que le schéma à une dose du Neisvac conférait une réponse mémoire supérieure jusqu'à l'âge de 24 mois en comparaison aux cohortes du Menjugate (78).

#### ➤ Menveo

L'efficacité du vaccin Menveo a été conclue chez les 2-10 ans au travers de nombreuses études ayant pour critère d'évaluation la non-infériorité de la réponse immunitaire par rapport au vaccin Menactra, vaccin quadrivalent conjugué et commercialisé aux États-Unis. Une baisse de la réponse a été observée 1 an puis 5 ans après la primovaccination, cependant il a été démontré qu'une dose de rappel 5 ans après permettait d'obtenir une séroprotection chez la totalité des sujets avec des taux d'anticorps élevés contre tous les sérogroupes (73).

Concernant les individus âgés de 11 à 55 ans, l'efficacité de Menveo a également été prouvée par comparaison de son immunogénicité à celle de Menactra. Chez les adolescents âgés de 11-18 ans, une baisse de l'immunité observée 3 puis 5 ans après la primovaccination peut être comblée par une dose de rappel, conférant ainsi une réponse solide et durable. Une autre étude effectuée chez les sujets âgés de 15-55 ans permet de confirmer le rôle protecteur d'une dose de rappel effectuée 4 à 6 ans après la primovaccination (73).

Par ailleurs, des études d'immunogénicité de Menveo ont été menées chez les nourrissons et enfants en bas-âge de 2 à 23 mois et ont conduit les États-Unis à introduire ce vaccin dès l'âge de 2 mois (79). L'immunogénicité du vaccin Menveo a également été confirmée chez les sujets âgés de 56 à 65 ans (73).

➤ Nimenrix

De nombreux essais cliniques ont confirmé l'immunogénicité d'une primovaccination à deux doses suivie d'un rappel du vaccin Nimenrix chez les nourrissons à partir de 6 semaines ainsi que l'immunogénicité d'une dose unique chez les individus âgés de 1 à plus de 65 ans. En outre, des résultats concluants ont permis une modification de posologie chez le nourrisson à partir de 6 mois avec un schéma de primovaccination à une seule dose suivie d'un rappel à 12 mois (73).

Chez les 2-55 ans, malgré une diminution du taux de séroprotection au fil du temps, il a été démontré que la réponse immunitaire persistait jusqu'à 10 ans après la primovaccination. Également dans cette tranche d'âge, des études ont d'autre part prouvé la robustesse de la réponse immunitaire conférée par une dose de rappel 10 ans après et s'appliquant aux quatre sérogroupes ACWY.

Il est intéressant de noter que les taux sériques d'anticorps dirigés contre le séro groupe C obtenus avec le vaccin quadrivalent Nimenrix, chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 23 mois, sont comparables à ceux obtenus avec un vaccin monovalent conjugué C.

Pour finir, Menveo et Nimenrix induisent une excellente réponse immunitaire chez les adolescents ayant bénéficié d'une vaccination par un vaccin monovalent conjugué C (Neisvac ou Menjugate) à l'âge de 3 à 6 ans. Cela suggère que, pour cette population, un rappel avec un vaccin tétravalent conjugué à l'adolescence pourrait leur permettre d'acquérir une protection contre les trois autres sérogroupes sans compromettre celle contre le séro groupe C.

➤ Menquadfi

Le vaccin quadrivalent conjugué Menquadfi a récemment obtenu l'AMM pour une utilisation à partir de 12 mois et a été intégré au calendrier vaccinal en 2022. Contrairement aux vaccins

quadrivalents cités ci-dessus, il présente l'avantage d'être sous forme liquide et ne nécessite donc aucune étape de reconstitution.

Au cours des études (73), l'évaluation de l'immunogénicité de Menquadfi a reposé sur une comparaison à d'autres vaccins quadrivalents conjugués commercialisés. Cela a permis d'atteindre les critères de non-infériorité et de démontrer le pouvoir immunogène d'une dose unique chez les sujets âgés de 12 mois à plus de 55 ans naïfs de tout vaccin méningococcique. La réponse immunitaire a également été démontrée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois auparavant vaccinés par un vaccin monovalent conjugué C.

Une récente étude a eu pour objet la surveillance des taux résiduels d'anticorps bactéricides jusqu'à 3 ans après l'administration d'une dose de Menquadfi chez les sujets âgés de 12 à 23 mois et a révélé une persistance de l'immunogénicité à long terme. De plus, une dose de rappel 3 ans après induit une forte réponse pour les quatre sérogroupes (80).

Des études portant sur l'immunogénicité de chacun de ces vaccins lorsqu'ils étaient co-administrés avec d'autres vaccins pédiatriques ont également été menées. Globalement, aucune différence significative n'est observée à l'exception de certaines associations qui réduisent les réponses immunitaires contre un ou plusieurs sérogroupes. Il est alors conseillé de séparer l'administration de ces vaccins (par exemple Menquadfi et le vaccin pneumococcique PCV13).

### **1.2.2. Effet sur le portage**

L'impact d'un vaccin repose sur son efficacité au sein de la population vaccinée (protection directe) ainsi que sa capacité à induire une immunité de groupe par une action sur le portage nasopharyngé de la souche, conférant ainsi une protection à la population non vaccinée (protection indirecte).

Dans le cadre des campagnes de vaccination contre le méningocoque C, des études menées au Royaume-Uni ainsi qu'aux Pays-Bas ont démontré une diminution significative du portage du séro groupe C ainsi qu'une diminution du nombre de cas liés à ce séro groupe au sein de la population non vaccinée (73).

Une étude en Afrique a également démontré le principe d'immunité de groupe en évaluant l'impact de la vaccination avec un vaccin conjugué monovalent A sur le portage du séro groupe

A. D'une prévalence initiale de 0,39%, l'élimination du portage du méningocoque A a été observée chez la population vaccinée comme non vaccinée (81).

L'efficacité contre le portage a été démontrée pour le vaccin Menveo lors d'une étude menée chez des étudiants (18-24 ans) au Royaume-Uni (82). Malgré l'absence de différence avec le groupe contrôle à 1 mois, une réduction du portage de tous les sérogroupes a été observée à partir de 3 mois dans la cohorte Menveo. Cependant, une autre étude sur un vaccin quadrivalent conjugué menée récemment chez des étudiants au Royaume-Uni semble affirmer que le vaccin n'a pas d'impact sur le portage du clone Wc:11, responsable d'épidémies liées au séro groupe W ces dernières années (83).

Pour finir, il est intéressant de noter que des analyses complémentaires émettent l'hypothèse que la diminution du portage après vaccination est davantage due à une réduction de l'acquisition plutôt que l'élimination du portage (73).

### **1.2.3. Tolérance**

Le recueil ainsi que l'analyse des données de pharmacovigilance dans le monde entier permettent de confirmer la sécurité d'emploi ainsi que la bonne tolérance des vaccins méningococciques conjugués, qu'ils soient monovalents ou tétravalents. En effet, le taux de déclaration d'effets indésirables varie entre 2,5 et 5 toute gravité confondue pour 10 000 vaccinations ainsi qu'entre 0,7 et 1 pour une gravité supérieure, ce qui est égal ou inférieur à ceux observés avec d'autres vaccins pédiatriques (données excluant Menquadfi) (73).

Les effets indésirables les plus couramment rencontrés dans le cadre des essais cliniques pour l'ensemble des vaccins conjugués méningococciques, telles que des céphalées, de la fièvre ou une douleur au point d'injection, sont transitoires (1 à 2 jours) et d'intensité légère à modérée selon la tranche d'âge. Nous pouvons également citer une irritabilité et une perte d'appétit chez le nourrisson, des nausées et vomissements toutes tranches d'âge confondues ainsi que des douleurs musculaires chez les adultes. Les effets indésirables graves, signalés très rarement (<0,01%), sont représentés par des réactions allergiques, des troubles neurologiques ou encore des réactions cutanées telles que des éruptions ou du purpura, ... .

Le plus souvent, l'administration concomitante avec d'autres vaccins pédiatriques ne modifie pas le profil de sécurité et de tolérance de ces vaccins.

### A retenir :

- 5 vaccins polysidiques conjugués disponibles en France (C ou ACWY),
- Conjugaison à une protéine porteuse ⇨ mémoire immunitaire et efficacité chez les moins de 2 ans,
- Immunogénicité et sécurité d'emploi démontrées au cours d'études,
- Immunité de groupe obtenue grâce à un impact sur le portage.

## 2. Vaccins protéiques contre le sérotype B

### 2.1. Particularités du sérotype B et intérêt d'un vaccin protéique

La confection d'un vaccin contre le sérotype B du méningocoque a représenté un réel défi supplémentaire dans la lutte contre les IIM. En effet, le polyside B a une forte ressemblance avec une molécule humaine présente au niveau des cellules neuronales, la Neuronal Cell Adhesion Molecule (NCAM). Cela rend inefficace son action en tant qu'antigène et peut également entraîner des réponses auto-immunes, pouvant être dangereuses pour le patient.

Les premiers travaux ont abouti à un vaccin renfermant un polyside structurellement modifié mais dont l'efficacité s'est avérée être médiocre (84). Une autre approche a alors été investiguée et a conduit au développement de vaccins protéiques dont l'efficacité se limitait à des souches à l'origine d'épidémies, notamment à Cuba en 1987 ainsi qu'en Nouvelle-Zélande en 2001. Cependant ces vaccins étaient très spécifiques des souches épidémiques et ne pouvaient pas être utilisés dans d'autres contextes.

Le défi a alors été de développer un vaccin protéique efficace contre une majorité de souches du sérotype B, rendu possible grâce aux nombreux progrès dans le domaine moléculaire ainsi qu'en génie génétique. Le séquençage génomique a permis d'identifier et de sélectionner des protéines exposées à la surface bactérienne et possédant un fort pouvoir immunogène (= production d'anticorps), représentant ainsi de potentielles cibles antigéniques. Elles ont également la particularité d'être communes aux souches circulantes virulentes et présentent peu de mutations génomiques.

Le vaccin Bexsero<sup>®</sup> est le fruit de ces travaux et a obtenu une AMM en 2013, il fait aujourd'hui partie des recommandations en termes de vaccination contre le méningocoque de sérotype B (Annexe 12). Il est suivi de près par Trumenba<sup>®</sup> qui obtient une AMM en 2017.



## 2.2. Bexsero

### 2.2.1. Généralités

Le vaccin Bexsero est dirigé contre le séro groupe B et a obtenu une AMM en 2013. Il est indiqué à partir de l'âge de 2 mois selon un schéma vaccinal comportant une primovaccination à deux doses suivie d'une dose de rappel pour les nourrissons et enfants plus âgés.

D'après la monographie publiée par GSK (85), sa composition est la suivante :

- Protéine NHBA hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B<sup>1,2,3</sup>,
- Protéine NadA recombinante de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B<sup>1,2,3</sup>,
- Protéine fHbp hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B<sup>1,2,3</sup>,
- Protéine PorA P1.4 sous forme de vésicule de membrane externe (VME) de la souche NZ98/254 de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Produite par *Escherichia coli* par technique de l'ADN recombinant,

<sup>2</sup> Adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium (adjuvant),

<sup>3</sup> Antigène NHBA (protéine méningococcique de liaison à l'héparine), antigène NadA (adhésive A de *Neisseria*), antigène fHbp (protéine méningococcique de liaison au facteur H).

Le prix du vaccin Bexsero est de 84,72 €, honoraire de dispensation compris.

### 2.2.2. Immunogénicité

Les études d'immunogénicité du vaccin Bexsero ont démontré une bonne réponse immunitaire chez les nourrissons âgés de 2 à 5 mois, avec une production d'anticorps bactéricides contre tous les antigènes contenus dans le vaccin. De plus, le schéma de primovaccination à 2 doses suivie d'une dose de rappel (2 + 1) semble comparable au schéma de primovaccination à 3 doses suivie d'une dose de rappel (3 + 1), ce qui a permis de passer à un schéma réduit de primovaccination en 2018. Les études menées chez les enfants plus âgés, les adolescents ainsi que les adultes ont également démontré un bon taux de séroconversion (86).

Concernant la persistance de la réponse, le déclin du taux d'anticorps est particulièrement rapide chez les nourrissons ainsi que les enfants en bas-âge 12 mois après la dose de rappel ou après la deuxième dose tous schémas de primovaccination confondus. Une dose supplémentaire

2 à 3 ans après la dose de rappel entraîne une forte réponse mémoire contre tous les antigènes de Bexsero.

Chez les adolescents, des études menées 4 ou 7,5 ans après une primovaccination à deux doses démontrent une baisse de la réponse immunitaire. Néanmoins, une dose de rappel induit un taux de séroprotection supérieur à 92%, témoignant ainsi d'une mémoire immunitaire (86).

L'administration concomitante avec d'autres vaccins usuels (diphtérie, coqueluche, tétanos, ...) a également été étudiée et aucune interférence immunitaire n'est constatée. Cependant, des données controversées émettent l'hypothèse d'une réponse diminuée contre la coqueluche ou encore le poliovirus de type 2 mais sont exemptées d'une interférence significative sur le plan clinique.

Pour finir, des études d'observation ont pu mettre en évidence un potentiel impact de la vaccination par Bexsero sur d'autres sérogroupes que le B. En effet, les antigènes contenus dans le vaccin ne sont pas spécifiques du séro groupe B et pourraient ainsi induire une protection croisée contre les sérogroupes C, W, X et Y (87,88).

### **2.2.3. Effet sur le portage**

Plusieurs études, aux diverses méthodes, ont été menées à travers le monde afin d'évaluer l'impact de la vaccination par Bexsero sur le portage du méningocoque tous sérogroupes confondus A, B, C, W et Y (89,90). Que ce soit par comparaison à un groupe contrôle non vacciné ou par analyse du portage dans la population vaccinée avant la vaccination par Bexsero et après cette dernière, aucune étude n'a permis de démontrer une réduction significative du portage méningococcique.

En outre, une étude (nommée « Be on the TEAM ») portant sur l'effet de Bexsero et Trumenba sur le portage du méningocoque a été récemment menée chez des adolescents au Royaume-Uni et pourrait préciser l'impact de ces vaccins protéiques sur le portage méningococcique (91).

### **2.2.4. Tolérance**

Plusieurs essais cliniques menés avant ou après sa mise sur le marché confirment le profil de tolérance ainsi que de sécurité du vaccin Bexsero. D'autres sources de données, telles que les études de surveillance dans le cadre de campagnes de vaccination par exemple, suggèrent

l'absence de problème de sécurité et la bonne tolérance du produit toutes tranches d'âge confondues.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les nourrissons et les enfants sont une douleur au point d'injection, de la fièvre, une somnolence, une irritabilité ou encore des troubles gastro-intestinaux. Certains de ces effets sont présents après chaque dose tandis que d'autres s'atténuent au bout de la deuxième ou troisième dose. Ces effets étant majorés lors d'une administration concomitante avec d'autres vaccins pédiatriques, il est conseillé de séparer les injections lorsque cela est possible.

Chez les adolescents ainsi que les adultes, les manifestations les plus fréquentes sont des céphalées, des malaises, des douleurs au point d'injection ou encore des douleurs musculaires.

## 2.3. Trumenba

### 2.3.1. Généralités

En 2017, Trumenba est le deuxième vaccin protéique dirigé contre le sérotype B du méningocoque à obtenir une AMM européenne. Il est indiqué dans la prévention des infections invasives causées par le sérotype B de *N. meningitidis* chez les individus âgés de 10 à 25 ans. Deux schémas de primovaccination (2 doses ou 3 doses) sont possibles selon le risque d'exposition ainsi que la vulnérabilité du sujet face à une méningococcie du sérotype B. Une dose de rappel est également envisageable en cas d'exposition continue à un risque d'IIM.

D'après la monographie publiée par Pfizer (92), il est composé de deux variants antigéniques :

- fHbp de la sous-famille A de *Neisseria meningitidis* du sérotype B<sup>1,2,3</sup>,
- fHbp de la sous-famille B de *Neisseria meningitidis* du sérotype B<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Antigène fHbp (protéine méningococcique de liaison au facteur H),

<sup>2</sup> Produite par *Escherichia Coli* par technique de l'ADN recombinant,

<sup>3</sup> Adsorbée sur du phosphate d'aluminium (adjuvant).

Le prix du vaccin Trumenba est de 84,72 €, honoraire de dispensation compris.

### **2.3.2. Immunogénicité**

L'activité bactéricide des anticorps induits par le vaccin est mesurée grâce à plusieurs souches de méningocoque de sérogroupe B exprimant différents variants de la protéine fHbp de sous-familles A et B. Cela a pour objectif d'étendre la couverture vaccinale à un grand nombre de souches circulantes.

Plusieurs études cliniques menées chez les 10-25 ans ont permis de démontrer une réponse solide et large quel que soit le schéma de vaccination (2 doses ou 3 doses), néanmoins supérieure pour un schéma comportant 3 injections (taux de séroprotection entre 71,3 et 99,5%) (92). Une étude de prolongation a également été mise en œuvre afin d'évaluer la persistance immunitaire et témoigner de l'efficacité d'une dose de rappel 4 ans après la primovaccination.

Dans le cadre d'études supplémentaires évaluant l'impact d'une administration concomitante à d'autres vaccins (VPH, MenACWY et dTca<sup>10</sup>), les critères de non-infériorité ont été atteints pour tous les antigènes et ne suggèrent donc aucune contre-indication à une co-administration (sites d'injection différents).

### **2.3.4. Effet sur le portage**

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée concernant le potentiel impact de Trumenba contre le portage rhinopharyngé du méningocoque. Cependant, deux études réalisées aux États-Unis dans un contexte d'épidémies au sein d'universités n'ont pas mis en évidence un impact du vaccin sur le taux de portage des méningocoques de sérogroupe B (89,93).

Les résultats de l'étude « Be on the TEAM » sont attendus afin d'évaluer l'impact de Trumenba en dehors d'épidémies mais aucune donnée soutenant un impact sur le portage n'est actuellement disponible.

### **2.3.3. Tolérance**

De la même façon que pour les vaccins cités ci-dessus, des études ont été réalisées afin d'évaluer le profil de sécurité et de tolérance du vaccin Trumenba. Ce dernier a été globalement bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant des céphalées, une asthénie, une

---

<sup>10</sup> VPH = vaccin contre le Virus du Papillome Humain, MenACWY = vaccin polysaccharidique méningococcique quadrivalent conjugué, dTca = vaccin adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin coquelucheux acellulaire.

douleur au point d'injection ainsi qu'au niveau musculaire. De plus, il a été constaté que la fréquence était plus élevée lors de la première dose puis diminuait avec les doses subséquentes.

L'association de plusieurs antigènes permet de couvrir un large panel de souches circulantes. Ainsi, Bexsero offrait une couverture contre environ 85% des souches circulantes en France entre 2007 et 2008 (86) et Trumenba contre plus de 89% des souches circulantes ces dernières années (94). Aucune étude récente n'a réévalué la couverture des souches offerte par Bexsero en France, cependant la HAS rapporte que des données non publiées du CNRMHi suggéraient une diminution.

Pour finir, en l'absence d'impact des vaccins Bexsero et Trumenba sur le portage et donc d'un éventuel avantage attribué à l'immunité de groupe, il est essentiel d'obtenir un fort taux de vaccination afin de protéger les individus vaccinés ainsi que d'appliquer les recommandations liées à la chimioprophylaxie lors d'épidémies.

#### A retenir :

- 2 vaccins protéiques contre le méningocoque B : Bexsero et Trumenba,
- Profil de sécurité et efficacité sur la majorité des souches circulantes en France confirmés,
- Aucun impact sur le portage démontré à ce jour,
- Potentiel effet sur les autres sérogroupes ⇨ Protection croisée (Bexsero)

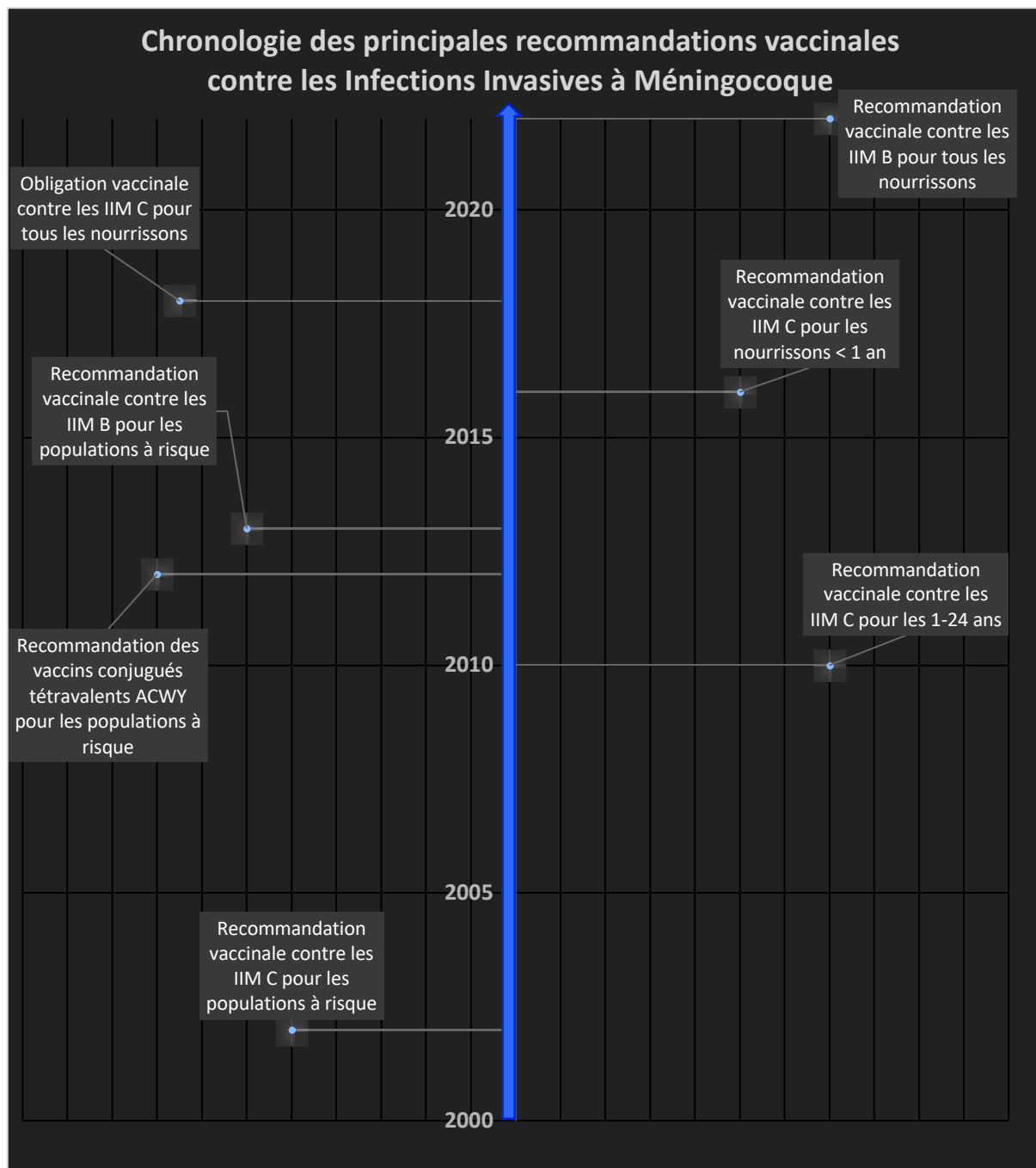
### 3. Recommandations vaccinales en France

Le calendrier vaccinal, publié de façon annuelle par le Ministère de la Santé et après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), inclut les obligations ainsi que les recommandations vaccinales en fonction de l'âge afin de couvrir une vingtaine de maladies infectieuses potentiellement graves (70,95). L'Annexe 12 représente le calendrier vaccinal 2023.

Les IIM ont intégré le calendrier en 2002 avec la recommandation du vaccin méningococcique C pour les personnes à risque de développer la maladie ainsi que les sujets contacts autour d'un cas identifié. Depuis, en corrélation avec l'épidémiologie en France ainsi que l'impact des

programmes de vaccination dans les pays voisins, les recommandations ont beaucoup évolué pour l'ensemble des sérogroupes A, B, C, W et Y (Figure 30).

Figure 30. Chronologie des principales recommandations vaccinales contre les IIM



## **3.1. Recommandations générales**

### **3.1.1. IIM de séro groupe C**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, la vaccination contre le méningocoque C a été rendue obligatoire pour tous les nourrissons avec l'administration d'une première dose à l'âge de 5 mois ainsi qu'une dose de rappel à 12 mois avec le vaccin Neisvac (intervalle de 6 mois minimum entre les deux doses). Les raisons de cette recommandation sont largement abordées dans le chapitre suivant (*cf* Partie 2, chapitre 4.1).

Une dose unique de rattrapage avec un vaccin méningococcique C conjugué (Neisvac ou Menjugate) est recommandée pour les enfants de plus de 12 mois, les adolescents ainsi que les adultes jusqu'à 24 ans n'ayant pas bénéficié d'une vaccination antérieure.

### **3.1.2. IIM de séro groupe B**

Précédemment recommandé chez les personnes considérées à risque de développer une IIM B, le Ministère de la Santé intègre finalement Bexsero dans les recommandations générales du calendrier vaccinal 2022 afin de protéger les nourrissons contre le séro groupe le plus fréquent. Cette décision est en partie liée aux craintes d'une reprise épidémique à la levée des mesures sanitaires établies contre la COVID-19, ces dernières ayant réduit la transmission du méningocoque et donc potentiellement diminué l'immunité de la population vis-à-vis de la bactérie.

La vaccination contre les IIM B est ainsi recommandée pour tous les nourrissons, comprenant une primovaccination à deux doses (3 et 5 mois d'âge) ainsi qu'une dose de rappel effectuée à 12 mois. Il est cependant possible d'initier la vaccination dès l'âge de 2 mois et ce jusqu'à l'âge de 23 mois en respectant des schémas bien définis par le Ministère de la Santé en fonction de l'âge (Tableau 14).

Tableau 14. Modalités de vaccination pour le vaccin Bexsero en fonction de l'âge, selon le Ministère de la Santé, 2022 (96)

Age à l'initiation de la vaccination	Primovaccination	Quand faire le rappel
2 à 5 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune à au moins 2 mois d'intervalle	A partir de l'âge de 12 mois et au moins six mois après la deuxième dose
6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune à au moins 2 mois d'intervalle	A partir de l'âge de 12 mois et au moins deux mois après la deuxième dose
12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune à au moins 2 mois d'intervalle	12 à 23 mois après la deuxième dose

## 3.2. Recommandations spécifiques

### 3.2.1. Populations à risque

Les populations à risque élevé telles que les personnes souffrant d'un déficit en complément ou en properdine, bénéficiant d'un traitement anti-complément, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou encore ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, font l'objet de recommandations particulières. En effet, ces individus sont potentiellement immunodéprimés et possèdent ainsi un risque supérieur de développer une IIM par rapport à la population générale. Une vaccination contre les IIM de sérogroupes A, C, W et Y est alors recommandée avec un vaccin tétravalent conjugué ainsi qu'une vaccination contre le séro groupe B.

Outre les personnes immunodéprimées, les mêmes recommandations sont applicables pour les personnels de laboratoire de recherche menant des travaux sur le méningocoque.

Face au risque continu ainsi qu'à la diminution progressive des anticorps au fil du temps, une dose de rappel ACWY et B est recommandée tous les 5 ans pour les personnes citées ci-dessus. De plus, la vaccination contre le séro groupe B est également recommandée pour l'entourage familial.



Concernant la vaccination contre les IIM de séro groupe B, en l'absence de données suffisantes sur l'interchangeabilité de Bexsero et Trumenba, il est conseillé de compléter le schéma vaccinal avec le même vaccin.

### **3.2.2. Prophylaxie vaccinale autour d'un cas d'IIM**

Tel que cité précédemment (*cf* Partie 1, paragraphe 5.2.3), la vaccination est recommandée en plus de l'antibioprophylaxie chez les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, W ou Y. Les modalités de cette recommandation sont denses et détaillées dans l'instruction n°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des IIM (Annexe 11).

Dans le cadre d'une IIM de séro groupe A, C, W ou Y, les sujets contacts peuvent recevoir l'un des vaccins tétravalents conjugués ACWY disponibles conformément à leur AMM (Nimenrix à partir de 6 semaines, Menquadfi à partir de 12 mois ou Menveo à partir de 2 ans). Les vaccins Neisvac et Menjugate sont recommandés chez les sujets contacts d'un cas d'IIM C conformément à leur AMM et aux schémas vaccinaux décrits dans l'annexe.

La vaccination contre les IIM de séro groupe B n'est pas recommandée pour les personnes contacts d'un cas isolé d'IIM B sauf cas particuliers (sujets à risque ou épidémie).

### **3.2.3. Prophylaxie vaccinale autour de plusieurs cas d'IIM**

Lors de la survenue de plusieurs cas d'IIM de séro groupe identique ou non différencié dans une même collectivité, un signalement est fait par la CVAGS (Cellule de Veille d'Alerte et Gestion Sanitaire, département de l'ARS) et la CIRE (Cellules Interrégionales et Régionales d'Épidémiologie) à destination de Santé Publique France (Annexe 13) (Figure 31). Ce dernier peut solliciter le CNRMHi afin de réaliser des typages en urgence et ainsi permettre le début des investigations afin de recueillir des informations complémentaires (lieu de résidence, voyages récents, écoles...) ou encore rechercher des cas non signalés dans les centres hospitaliers. Si la situation est retenue comme étant significative, elle sera classée en fonction de différents critères (grappe de cas, épidémie ou hyperendémie, selon définitions ci-dessous) et fera l'objet d'un rapport d'investigation transmis à Santé Publique France (Annexe 14). Dès lors, une collaboration étroite se dessine entre l'ARS, la CIRE, des praticiens régionaux et la Direction Générale de la Santé (DGS) afin de décider et mettre en œuvre les actions nécessaires à visée préventive dans les populations cibles, à l'échelle régionale ou nationale. Ce groupe multidisciplinaire d'experts peut également être soutenu par l'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament et des produits de santé (ANSM) ou encore Santé Publique France en fonction des cas.

- Grappe de cas : survenue de deux cas<sup>1</sup> ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées<sup>2</sup>, anormalement rapprochés dans le temps, dans une même collectivité ou groupe social<sup>3</sup>.
- Epidémie : deux conditions doivent être réunies :
  - survenue dans une même communauté<sup>4</sup>, dans un délai inférieur ou égal à trois mois, d’au moins 3 cas contacts direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées ;
  - taux d’attaque primaire au moins égal à 10 cas/100 000
- Hyperendémie : augmentation durable de l’incidence pour un sérotype donnée par rapport à l’incidence habituellement observée dans un secteur géographique.

<sup>1</sup> Cas confirmés biologiquement ou non, répondant à la définition de cas de la DO

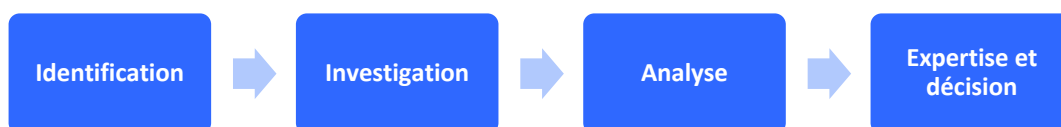
<sup>2</sup> Pour la caractérisation des souches, la détermination du sérotype ne suffit pas et l’expertise du CNR est indispensable.

<sup>3</sup> Collectivité d’enfants ou d’adultes, population restreinte, etc.

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

Source : Direction Générale de la Santé. Instruction n°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (60)

Figure 31. Conduite à tenir en situation de cas groupés d'IIM



La vaccination représente un important outil de prévention de par la protection des individus à risque élevé d’IIM ainsi que la potentielle interruption de circulation des souches invasives responsables (vaccins polysidiques conjugués C et ACWY par action sur le portage) au sein

des foyers épidémiques. Par conséquent, la vaccination contre les IIM de séro groupe B ou ACWY peut être recommandée et faire l'objet de campagnes de vaccination afin de protéger les populations à risque dans une zone géographique définie. Cette initiative a pour but de simplifier le parcours vaccinal et de favoriser un accès à proximité des populations cibles.

Par exemple, en décembre 2022, une campagne de vaccination a été mise en place à Strasbourg suite à la déclaration simultanée de plusieurs cas d'IIM B liés à une même souche. Au total, 6 cas ont été diagnostiqués dont un menant au décès. Suite aux investigations, il a été découvert que plusieurs d'entre eux ont fréquenté un établissement nocturne du centre-ville permettant de cibler la campagne de vaccination aux personnes se rendant en milieux festifs (97).

Dans le cas d'une IIM de séro groupe B, il est nécessaire que la souche invasive responsable soit couverte par le vaccin Bexsero ou Trumenba afin de bénéficier de la protection souhaitée. Cependant, dans certaines situations, des souches ne pouvant être différenciées font tout de même l'objet des recommandations citées.

### 3.2.5. Les voyageurs

De façon générale, la vaccination contre les IIM A, C, W ou Y par un vaccin tétravalent est recommandée pour tous les voyageurs se rendant dans une zone à risque, notamment la « ceinture de la méningite » africaine qui s'étend de l'ouest du Sénégal à l'est de l'Éthiopie (Figure 32) et où l'incidence peut atteindre 1000 cas sur 100 000 habitants lors des épidémies. Elle est également recommandée dans toute autre zone d'endémie dans des conditions de promiscuité.

Dans le contexte d'une épidémie liée au séro groupe C, la vaccination par Neisvac ou Menjugate est recommandée.

Figure 32. Ceinture de la Méningite en Afrique (98)



Par ailleurs, une obligation vaccinale contre les IIM ACWY est exigée par les autorités saoudiennes pour toute personne âgée de 2 ans et plus souhaitant se rendre en pèlerinage musulman à la Mecque (Arabie Saoudite), un des plus grands rassemblements religieux au monde. Cette obligation fait suite aux nombreuses épidémies dues au séro groupe W-135 survenues au début du siècle sur plusieurs continents et coïncidant avec le retour des pèlerins de la Mecque.

Ainsi, un certificat de vaccination doit attester de la vaccination par un vaccin méningococcique tétravalent conjugué au moins 10 jours avant le départ. Sa durée de validité est de 5 ans.

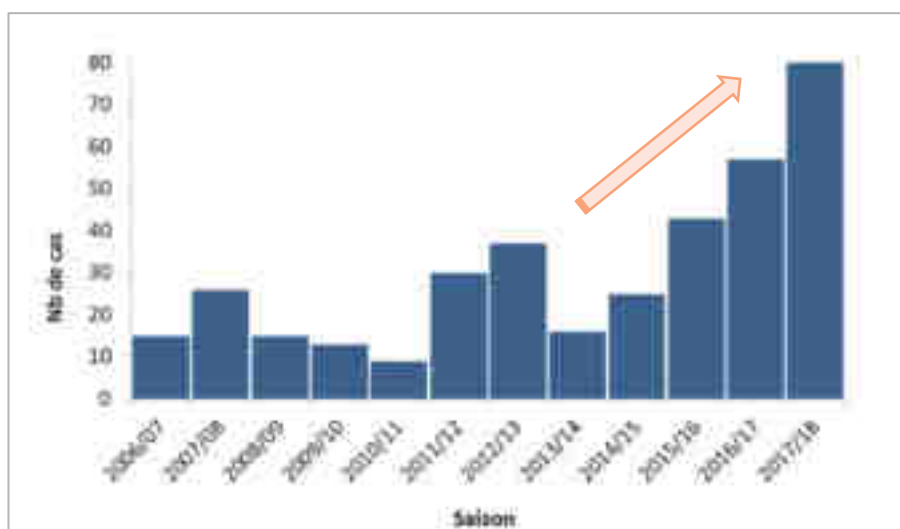
### **3.3. Vaccins méningococciques conjugués tétravalents ACWY : en voie de recommandations générales ?**

À la vue de l'évolution épidémiologique des IIM sur le territoire, notamment la progression du séro groupe W depuis 2015 (Figure 33), ainsi que l'efficacité de la stratégie vaccinale dans certains pays voisins comme le Royaume-Uni, la DGS a saisi la HAS en 2018 afin de réévaluer la place du vaccin conjugué tétravalent dans la lutte contre les séro groupes A, C, W et Y au sein de la population générale.

En parallèle, la pandémie de la COVID-19 a débuté et a impacté l'épidémiologie des infections invasives causées par des agents pathogènes transmis par voie respiratoire. Ainsi, la régression des cas d'IIM tous séro groupes confondus a conduit la HAS à maintenir la recommandation vaccinale contre les séro groupes A, C, W et Y par un vaccin conjugué tétravalent uniquement pour les personnes à risque ou les sujets contacts. Toutefois, face à l'incertitude du futur et en raison d'une importante variabilité et imprévisibilité des épidémies liées au méningocoque, une surveillance étroite est nécessaire afin de réagir dans de courts délais en cas de recrudescence des cas (73).

En 2019, la question de l'augmentation des cas liés au séro groupe W (19 cas en 2014 contre 93 en 2018 d'après Santé Publique France) et de différents foyers épidémiques attribués à ce même séro groupe a tout de même fait l'objet d'un rapport par la HAS (99). Cette nouvelle recommandation, « *Vaccination contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie* », définit les acteurs et les critères de décision visant à accélérer et optimiser la mise en place de campagnes de vaccination localisées en cas de signalement de cas groupés d'IIM W (analyse de la situation, simplification du parcours vaccinal, information autour de la campagne).

Figure 33. Évolution du nombre de cas d'IIM W déclarées en France par saison épidémiologique, 2006-2018 d'après Santé publique France et le CNR, 2019 (99)



#### A retenir :

- Séro groupe C ⇨ Obligation vaccinale chez tous les nourrissons et rattrapage possible jusqu'à 24 ans,
- Séro groupe B ⇨ Recommandation vaccinale chez tous les nourrissons,
- Vaccins tétravalents ACWY ⇨ Recommandation pour les personnes à risque et voyageurs en zone d'endémie,
- Cas groupés d'IIM ⇨ Intérêt des campagnes de vaccination.

## 4. État de la couverture vaccinale en France

D'après Santé Publique France, la couverture vaccinale se définit telle que la proportion d'individus vaccinés au sein d'une population à un instant donné. Elle représente donc le rapport entre le nombre de personnes avec un schéma vaccinal complet et le nombre total de personnes qui auraient dû être vaccinées. Afin d'obtenir une protection optimale, la loi de santé publique de 2004 fixe des objectifs de couverture vaccinale d'au moins 95% pour toutes les vaccinations figurant dans le calendrier (Annexe 12), sauf pour la grippe (75%).

En relation avec les données épidémiologiques ainsi que les données de mortalité, cet indicateur permet d'évaluer le potentiel impact d'un programme de vaccination contre une maladie infectieuse donnée et indirectement l'efficacité en vie réelle du vaccin.

Dans cette partie sera essentiellement traitée la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C. La vaccination contre les autres sérogroupes étant trop récemment incluse dans les recommandations générales ou réservée aux personnes à risque, les données publiées sont insuffisantes.

#### **4.1. Chiffres de la vaccination méningococcique C**

Bien que les nourrissons soient les plus touchés par les IIM C, la stratégie vaccinale adoptée en 2009 visait à vacciner les enfants à partir de 12 mois ainsi que les adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans afin d'obtenir une immunité de groupe et ainsi protéger indirectement les nourrissons de moins d'1 an. Cette stratégie s'était basée sur le succès d'autres pays à obtenir rapidement une immunité de groupe mais il s'agissait également de la seule hypothèse acceptable à la vue du schéma vaccinal du petit nourrisson (primovaccination à deux doses suivie d'une dose de rappel), selon les données médico-économiques.

En 2016, malgré une nette progression de la vaccination chez les enfants âgés de 1 à 14 ans (100), les taux de couverture vaccinale demeurent insuffisants chez les 15-24 ans et ne permettent pas d'établir une immunité de groupe suffisante. Devant l'augmentation des cas chez les nourrissons de moins d'1 an entre 2010 et 2015, liée à un nouveau cycle épidémique, les recommandations ont été étendues à ces derniers en 2016 puis ont fait l'objet d'une obligation vaccinale pour tous les nourrissons nés à partir du 1 janvier 2018 selon un schéma à deux doses (modification d'AMM en 2015).

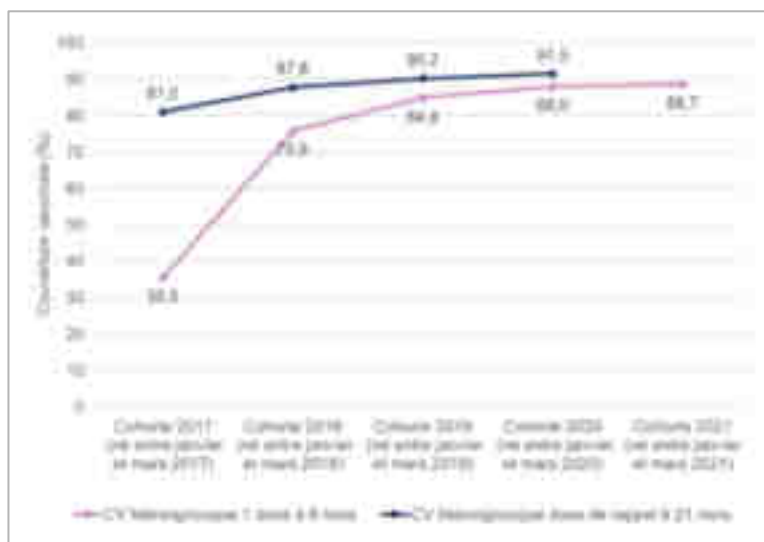
D'après les dernières données publiées par Santé Publique France (101), la couverture vaccinale est en constante progression dans toutes les tranches d'âge concernées par la vaccination. Chez les nourrissons nés au premier trimestre 2021, la couverture vaccinale contre le méningocoque C à 8 mois est estimée à 88,7% pour la première dose (contre 75,8% pour la cohorte<sup>11</sup> 2018 et 35,5% pour la cohorte 2017).

La proportion de nourrissons ayant reçu deux doses est également en augmentation avec une couverture vaccinale de 91,5% pour la cohorte 2020 (contre 90,2% pour la cohorte 2019 et 87,8% pour la cohorte 2018) (Figure 34).

---

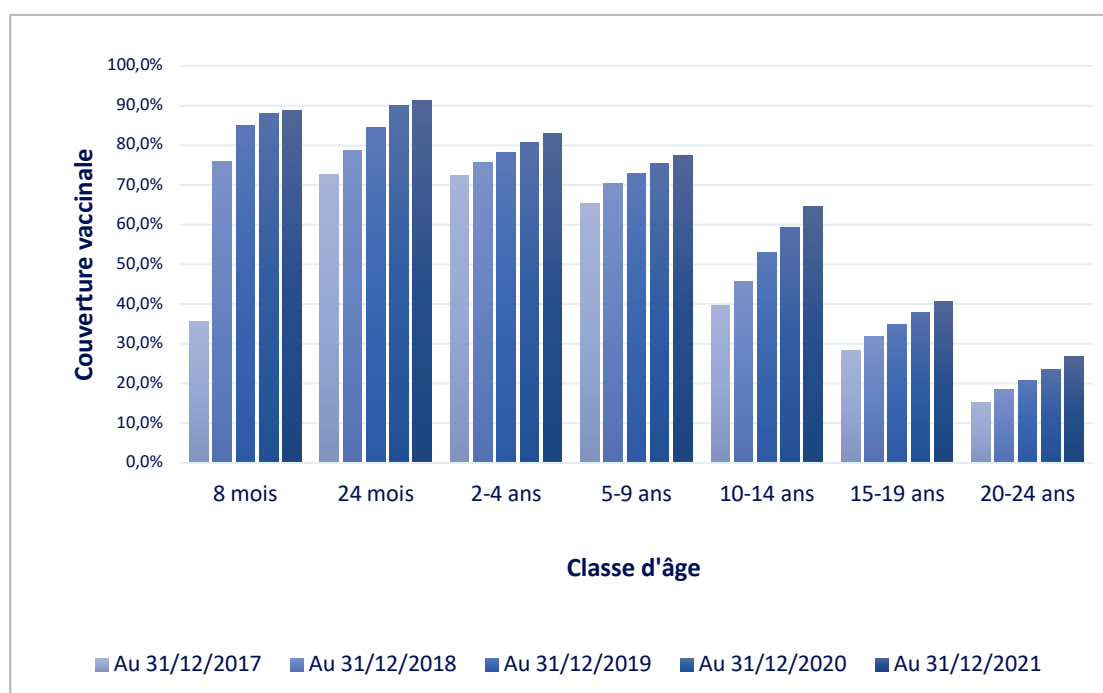
<sup>11</sup> « Chaque cohorte de naissance concerne les enfants nés entre 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars de l'année considérée. » (Définition Santé Publique France)

Figure 34. Évolution des couvertures vaccinales contre le méningocoque C chez les nourrissons, 1 dose (8 mois) et deuxième dose (21 mois), cohortes 2017-2021, France, d'après Santé Publique France (101)



Dans la Figure 35, nous retrouvons l'augmentation évidente de la vaccination chez les nourrissons âgés de 8 mois à partir de 2018. La proportion d'enfants vaccinés observée parmi les 2-9 ans est également élevée (83,0% chez les 2-4 ans et 77,4% chez les 5-9 ans en 2021). Parmi les adolescents et jeunes adultes, la couverture vaccinale est en nette progression mais demeure à des taux plus faibles (64,6% chez les 10-14 ans, 40,6% chez les 15-19 ans et 26,9% chez les 20-24 ans en 2021).

Figure 35. Évolution des couvertures vaccinales contre le méningocoque C par tranche d'âge, France, 2017-2021 d'après Santé Publique France, 2021 (102)



Tel que préconisé par la loi de santé publique, l'objectif de couverture vaccinale à l'âge de 2 ans n'est pas encore atteint (95%).

Pour comparaison, la couverture vaccinale contre le pneumocoque, dont la vaccination est inscrite dans le calendrier du nourrisson depuis 2010 et obligatoire depuis 2018, est stable autour de 97,7% à l'âge de 8 mois (au moins une dose) et autour de 91% à l'âge de 21 mois (au moins 3 doses) (101).

## 4.2. Impact de la vaccination sur l'incidence des IIM C

En 2016, le HCSP rappelait la nécessité absolue d'augmenter la couverture vaccinale contre le méningocoque C chez les adolescents ainsi que les jeunes adultes et étendait la vaccination aux nourrissons de moins d'un an, suivie d'une obligation pour ceux nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018. Dans les années qui suivirent, ces recommandations ont rapidement été suivies d'une baisse significative des cas d'IIM C dans l'ensemble de la population, passant de 149 cas en 2017 à 24 en 2020 (diminution globale de 84%) (Figure 36) (47).

Chez les nourrissons de moins d'un an, après un pic d'incidence avec 27 cas en 2016, le nombre de cas d'IIM C a nettement diminué et s'est stabilisé à un niveau très faible durant deux années consécutives (1 cas en 2019 et 2 cas en 2020 contre 15 cas en 2017) (Figure 36 **couleur bleue** et Figure 37). De plus, ces derniers cas ne sont pas des échecs vaccinaux, deux étant âgés de 2 mois tandis que le troisième, âgé de 9 mois, n'était pas vacciné.

Le nombre de cas a également chuté chez les enfants plus âgés (1-14 ans) pour se stabiliser à 2 cas annuels en 2019 et 2020 (contre une moyenne de 10,5 cas par an sur la période 2012-2018) (Figure 36, **couleur rouge**).

Chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans, les nombre de cas déclarés en 2019 puis en 2020 étaient inférieurs à ceux observés sur la période 2012-2018 (10 cas en 2019, 3 cas en 2020 contre une moyenne de 29 cas annuels auparavant) (Figure 36, **couleur verte**).

Enfin parmi la population âgée de 25 ans et plus, pourtant non concernée par la vaccination, le nombre de cas a drastiquement diminué de moitié jusqu'à atteindre 43 cas en 2018, 41 en 2019 puis 17 cas en 2020 (contre 87 cas en 2017) (Figure 36, couleur **bleue** et **orange**). Cette tendance pourrait être la conséquence d'un changement du cycle des IIM C mais est plus probablement liée à l'augmentation de la couverture vaccinale des enfants et adolescents et



donc à la mise en place d'une immunité de groupe apte à la protection des personnes non vaccinées.

Figure 36. Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, 2006-2020 d'après Santé Publique France, 2020 (47)

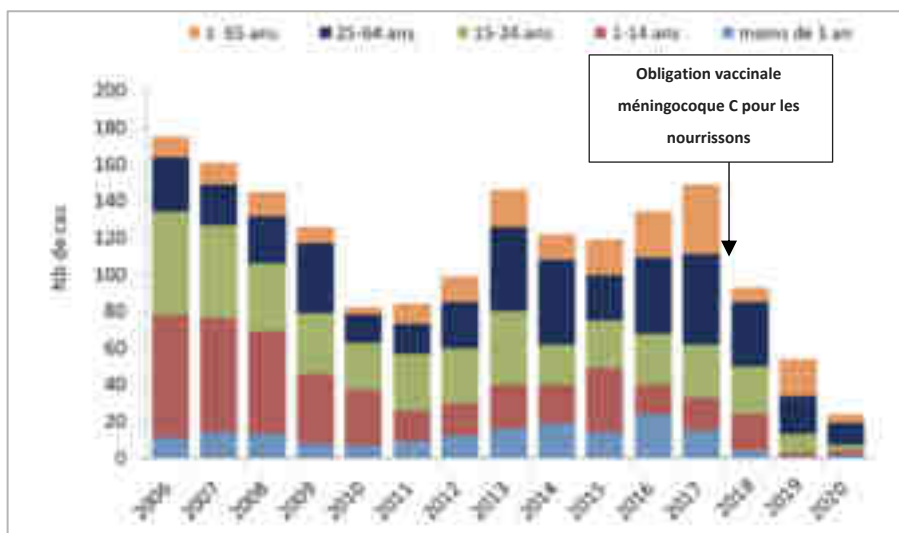
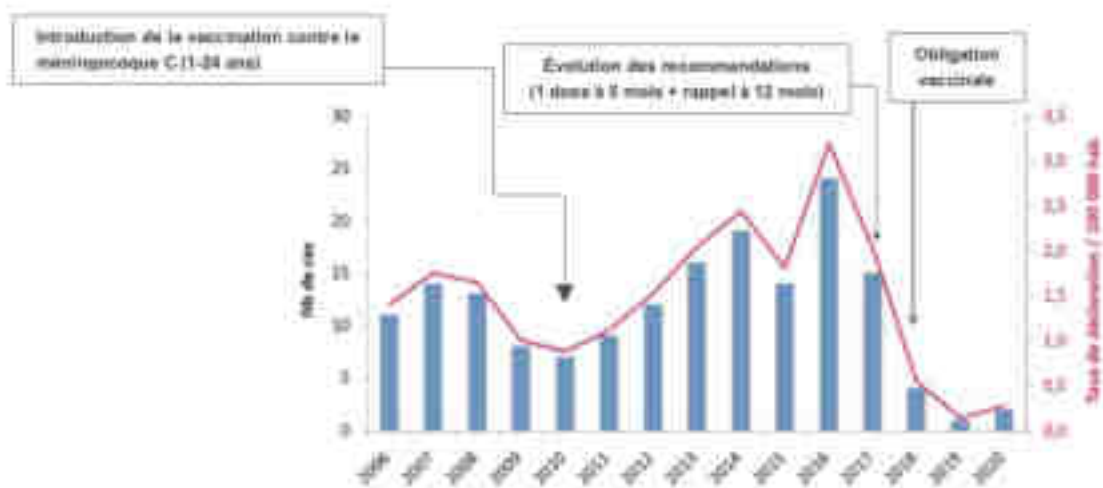


Figure 37. Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'un an, 2006-2019 d'après Santé Publique France, 2020 (47)



Il semble indispensable de souligner que la diminution des cas dans l'ensemble des groupes en 2020 a également été influencée par les mesures sanitaires liées à la pandémie de la COVID-19. Cependant, comme le démontrent les figures ci-dessus, la tendance à la baisse a bel et bien été amorcée avant le début de la pandémie, témoignant ainsi de l'efficacité de la vaccination.

Par ailleurs, dans le rapport publié en 2021 (73), la HAS maintient la non-recommandation d'un rappel à l'adolescence tel que soutenu en 2016. Des données de surveillance non publiées par Santé Publique France et le CNRMHi ont établi que, pour 16 échecs vaccinaux identifiés entre 2011 et 2020, le délai de survenue de l'IIM C après la vaccination était en moyenne de 4,3 ans (entre 1 et 7 ans) et permettent donc d'affirmer qu'aucun de ces cas n'aurait pu être évités par une dose de rappel à l'adolescence. De plus, la stratégie vaccinale contre le méningocoque C aux Pays-Bas n'inclut pas de rappel à l'adolescence et le sérotype y est tout de même presque éliminé (cf Partie 2, paragraphe 4.3.2).

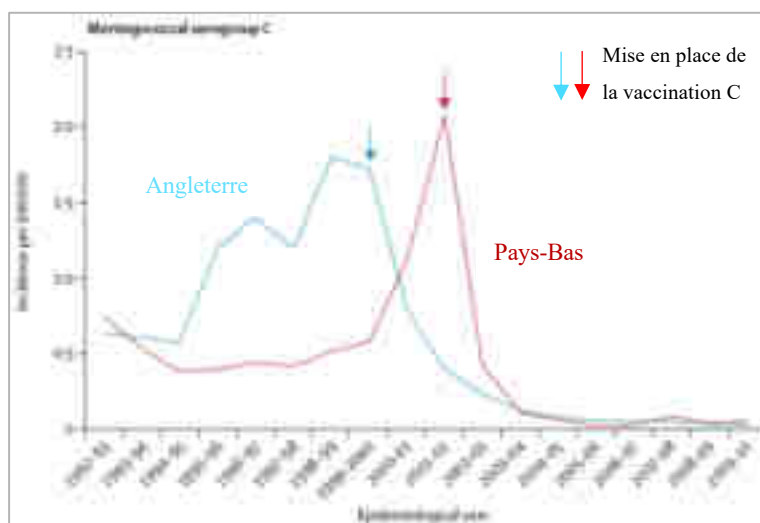
### **4.3. Stratégie et efficacité vaccinale dans les pays voisins**

Face à l'augmentation successive de l'incidence de différents sérotypes de méningocoque depuis la fin des années 1990, plusieurs pays ont réagi en introduisant les vaccins méningococciques dans leur programme de vaccination, selon différentes stratégies, et ont ainsi pu guider les décisions relatives à la mise en place de recommandations en France. C'est le cas par exemple de l'Angleterre ainsi que les Pays-Bas, dont les stratégies ont fait leurs preuves au fil des années.

#### **4.3.1. En Angleterre**

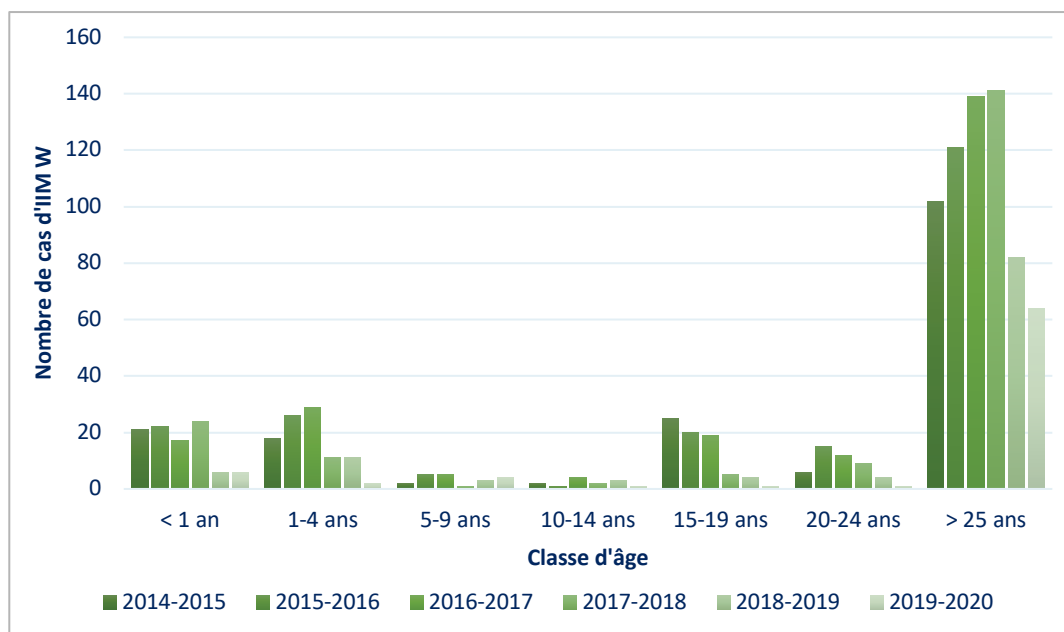
En 1999, l'Angleterre fut le premier pays à introduire le vaccin méningococcique conjugué contre le sérotype C chez le nourrisson de moins d'un an puis en rattrapage jusqu'à 18 ans à partir de 2000. Rapidement, les taux de couverture vaccinale ont atteint un seuil élevé (> 90% chez les nourrissons et environ 85% chez les 2-18 ans) et ont permis une réduction globale des cas estimée à 81% entre 1999 et 2001 (19). Cette réduction a aussi bien touché la population vaccinée que les sujets non vaccinés, témoignant ainsi de la mise en place d'une immunité de groupe grâce à l'impact du vaccin sur le portage (protection indirecte). Cette stratégie a permis une réduction durable de l'incidence des IIM C qui se poursuit encore aujourd'hui avec une incidence quasiment nulle (Figure 38, [courbe bleue](#)).

Figure 38. Incidence des IIM C en Angleterre (**courbe bleue**) et au Pays-Bas (**courbe rouge**), 1992-2010 d'après Knol et al., 2017 (73)



En 2013, une dose de rappel contre le méningocoque C a été recommandée pour les adolescents de 13-14 ans. A partir de septembre 2015, face à l'augmentation épidémique du nombre de cas d'IIM W depuis les années 2010 (souche UK-2013 du complexe clonal cc11), cette dose de rappel a été remplacée par le vaccin quadrivalent ACWY conjugué avec une dose de rattrapage jusqu'à 25 ans. La couverture vaccinale a rapidement atteint un niveau élevé avec 86,2% chez les 14 ans et 84,6% chez les 15 ans à la fin de l'été 2018 (environ 40% chez les 17-20 ans en mars 2018) et a permis à une réduction de 65% des cas d'IIM W avec 225 cas en 2016/2017 et seulement 79 en 2019/2020 (73,103,104). Cette tendance à la baisse a aussi bien été observée chez les populations susceptibles d'être vaccinées que chez les populations non vaccinées. En effet, en plus d'une diminution significative chez les 15-24 ans, le nombre de cas chez les enfants de moins de 4 ans ainsi qu'au sein de la population âgée de plus de 25 ans est également en baisse depuis 2018 (Figure 39). L'impact est moins évident chez les 5-14 ans parmi lesquels le nombre d'IIM W est fluctuant mais se maintient tout de même à des valeurs basses.

Figure 39. Évolution du nombre de cas d'IIM W par groupe d'âge et par années épidémiologiques<sup>12</sup>, Angleterre, 2014-2020 d'après Public Health England (105)

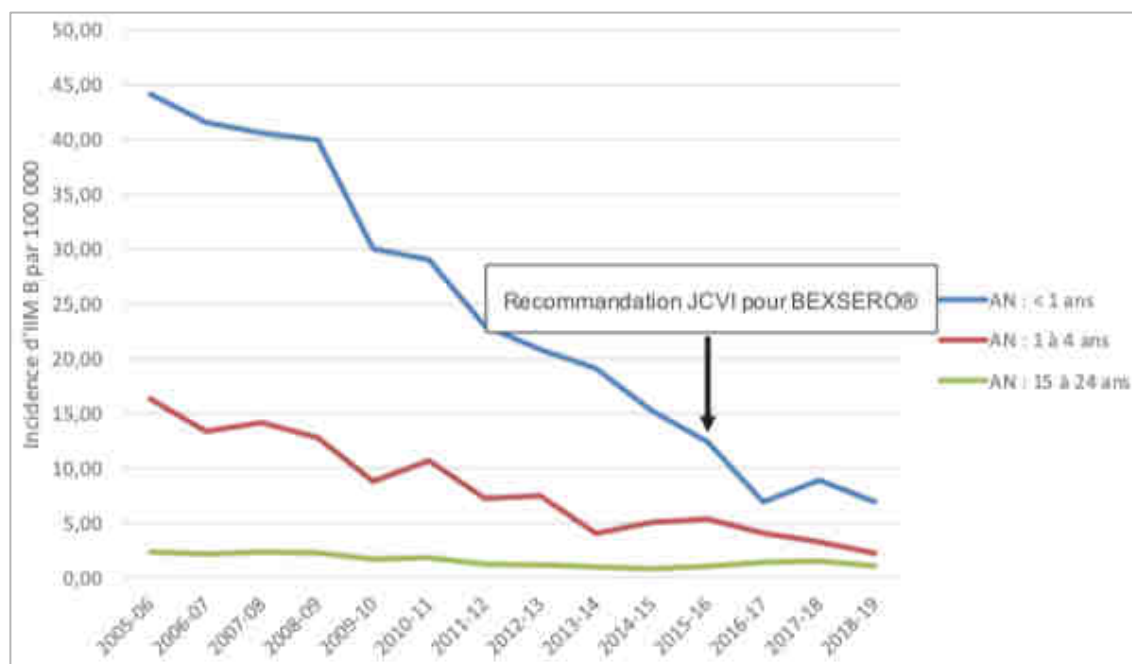


Ces résultats attestent la mise en place d'une immunité de groupe, témoignant ainsi du succès de la stratégie de ciblage de la population la plus porteuse (adolescents).

Pour finir, les recommandations concernant le sérotype B (sérotype le plus fréquent avec 58% des cas en 2015, d'après Public Health England), ont également évolué. En effet, bien qu'une régression spontanée de l'incidence des IIM B soit observée en Europe depuis la fin des années 1990, l'Angleterre conservait une valeur élevée avec 15 cas/100 000 chez les nourrissons de moins d'un an en 2015 (contre 5,6 cas/100 000 en France, sans recommandations particulières sauf personnes à risque). Cela a conduit les autorités de santé anglaises à recommander le vaccin Bexsero chez tous les nourrissons à partir de 2 mois en septembre 2015. Depuis, la poursuite de la baisse des cas a permis d'atteindre un niveau d'incidence comparable à celui de la métropole, soit aux alentours de 6 cas/100 000 en 2019 (Figure 40). Parallèlement, l'incidence a également diminué chez les enfants âgés de 1 à 4 ans.

<sup>12</sup> Du 1<sup>er</sup> juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1 (Définition Santé Publique France).

Figure 40. Évolution de l'incidence des IIM B par groupe d'âge et par années épidémiologiques, Angleterre, 2005-2019 d'après Public Health England (86)



Par comparaison avec l'incidence attendue, une étude publiée en 2020 démontre une réduction de 75% du nombre de cas d'IIM B chez les nourrissons éligibles à la vaccination. Cependant, il est difficile d'estimer l'efficacité réelle du vaccin Bexsero à la vue du faible nombre de cas inclus dans l'étude (86).

L'impact positif de la campagne de vaccination contre le sérotype B en Angleterre a été considéré par la HAS en faveur de la recommandation de Bexsero chez les nourrissons en France (cf Partie 2, paragraphe 3.1.2), en plus de la modification d'AMM simplifiant le schéma vaccinal (primovaccination à 2 doses contre 3 précédemment). Il a également été pris en compte qu'au-delà de l'impact sur le sérotype B, des données de vie réelle en Angleterre suggèrent que Bexsero aurait un impact sur l'incidence des IIM de sérotype W (cc11) chez les nourrissons parallèlement à la protection indirecte associée au programme de vaccination ACWY chez les adolescents (106).

#### 4.3.2. Aux Pays-Bas

Les Pays-Bas fût également l'un des premiers pays à réagir face à une forte augmentation des cas d'IIM C dans les années 2000 avec la mise en place d'une vaccination chez le nourrisson à partir de 14 mois et un rattrapage jusqu'à 18 ans à partir de 2002. Les autorités de santé avaient pour stratégie d'atteindre une immunité de groupe suffisante afin de protéger indirectement les

nourrissons non vaccinés, permettant ainsi d'éviter d'alourdir davantage le schéma vaccinal du jeune nourrisson.

Rapidement, l'incidence des IIM C a chuté de 91% entre 2000 et 2004 avec un impact dans la population vaccinée ainsi que chez les sujets non vaccinés (99% dans les tranches d'âge ciblées, 83% chez les nourrissons de moins d'un an et 89% chez les 18 ans et plus) (19). Le succès de cette campagne de vaccination a largement reposé sur le fort taux de vaccination obtenu, soit 94% dans toutes les tranches d'âge, en particulier chez les adolescents qui représentent un important foyer de portage. Contrairement à l'Angleterre, les Pays-Bas n'ont pas recommandé de rappel à l'adolescence mais cela n'empêche pas d'avoir quasiment éliminé le méningocoque de sérotype C sur le territoire, l'incidence s'élevant à moins de 0,1 cas/100 000 depuis 2005 (Figure 38, **courbe rouge**).

C'est devant l'efficacité de cette stratégie que la France a décidé de s'en inspirer avec les premières recommandations vaccinales contre les IIM C en 2009, épargnant ainsi les nourrissons de moins d'un an (schéma vaccinal déjà lourd et rapport coût-efficacité défavorable). Néanmoins, contrairement aux Pays-Bas, des taux de couverture vaccinale insuffisants n'ont pas permis de mettre en place l'immunité de groupe nécessaire à la protection des jeunes nourrissons (cf Partie 2, chapitre 4.1).

Comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas ont également été touchés par une augmentation épidémique du sérotype W (souche UK-2013 appartenant au cc11), passant de 0,02 cas/100 000 sur la période 2013-2014 à un pic d'incidence de 0,6 cas/100 000 en 2018 (Figure 41) (73,107). Le sérotype représentait un tiers de la totalité des IIM (contre 3% entre 2005 et 2014). En réponse à cette recrudescence, le pays a introduit en mai 2018 le vaccin tétravalent conjugué ACWY dans le calendrier vaccinal des nourrissons avec une dose à 14 mois ainsi qu'un rattrapage chez les adolescents 14-18 ans quelques mois plus tard. L'objectif était de protéger directement les populations les plus touchées (nourrissons et adolescents) ainsi que cibler la population ayant un fort taux de portage (adolescents) afin de protéger indirectement les sujets non vaccinés grâce à une immunité de groupe. Suite à ces recommandations, nous observons une réduction des cas d'IIM W avec 62 cas déclarés en 2019, soit une incidence de 0,39 cas/100 000 (Figure 41). Cette tendance à la baisse a été observée dans les groupes d'âges éligibles à la vaccination et dans les populations non concernées par la vaccination (Figure 42). De janvier à mars 2020, seulement 8 cas ont été déclarés puis aucun entre avril à juin, cela est probablement lié à l'instauration des mesures de confinement et distanciation dans le contexte de la pandémie COVID-19, en plus de l'impact de la vaccination.

Figure 41. Nombre de cas et incidence des IIM W, Pays-Bas, 2010-2020 d'après Santé Publique France, 2021 (73)

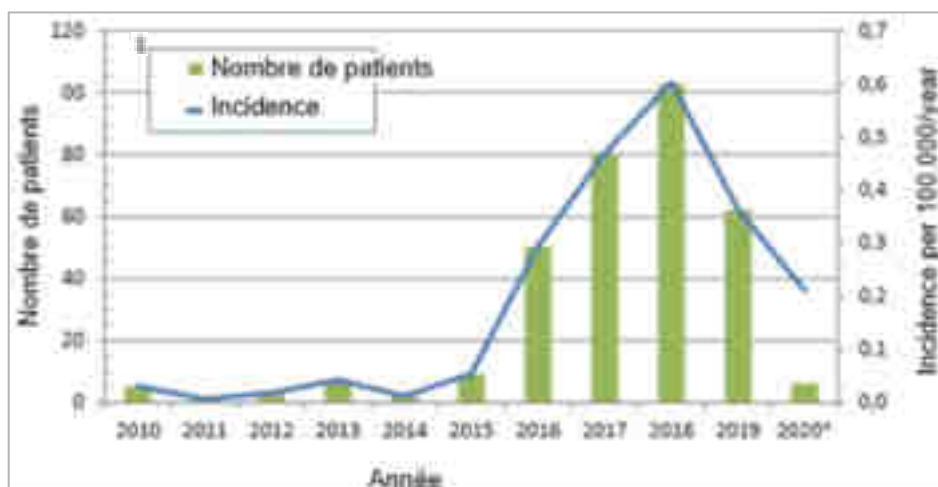
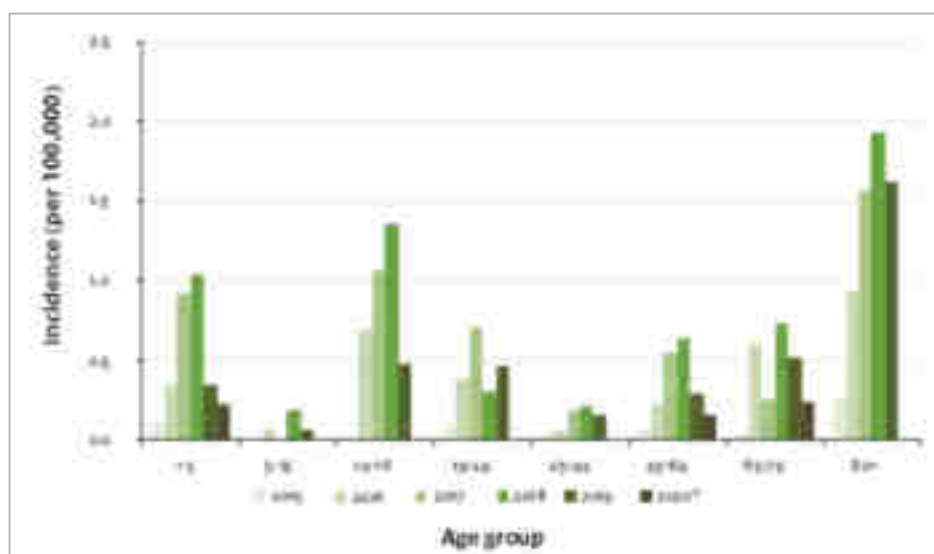


Figure 42. Incidence des IIM W par groupe d'âge, Pays-Bas, 2015-2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (107)



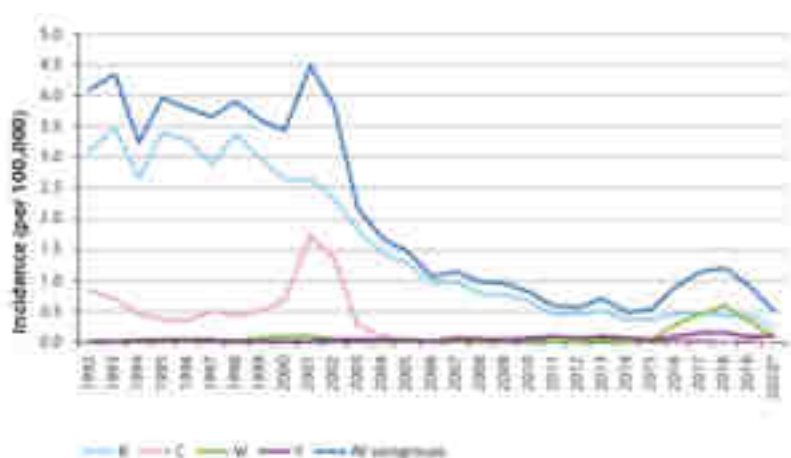
Deux cas ont été déclarés parmi les jeunes enfants éligibles à la vaccination à 14 mois, l'un vacciné, l'autre non vacciné. Néanmoins, parmi les adolescents éligibles à la vaccination ACWY entre 2018 et 2020, aucun cas d'IIM W n'a été déclaré et témoigne ainsi d'une véritable efficacité du programme de vaccination.

Pour finir, il convient de surveiller l'épidémiologie afin de pouvoir affirmer que la baisse des cas dans les groupes d'âges non vaccinés est liée à la mise en place d'une immunité de groupe.

En effet, cette tendance à la baisse était déjà observée au début de l'année 2019, alors que la campagne de vaccination était toujours en cours.

Concernant les IIM de séro groupe B, l'incidence aux Pays-Bas est en déclin depuis la fin des années 1990 et s'est stabilisée autour de 0,5 cas/100 000 depuis 2011 (Figure 43). A ce jour, la vaccination contre le séro groupe B est seulement recommandée aux personnes à risque élevé de développer une IIM B.

Figure 43. Incidence des IIM par séro groupe sur la période 1992-2020 (juin 2020) aux Pays-Bas d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (107)



Pour finir, bien qu'un nombre croissant de pays recommande la vaccination par Bexsero chez tous les nourrissons (Royaume-Uni, Italie, Belgique, ...), l'incidence des IIM B rencontre une tendance à la baisse dans un contexte d'hors vaccination dans divers pays depuis quelques années.

#### A retenir :

- Couverture vaccinale contre le méningocoque C élevée mais toujours insuffisante (< 95%),
- Augmentation de la couverture vaccinale associée à une nette diminution des cas d'IIM C,
- Effet d'immunité de groupe obtenu pour le séro groupe C,
- Importance du suivi de l'évolution épidémiologique et des recommandations vaccinales dans les pays voisins.



## ***CONCLUSION***

Les méningites et septicémies à méningocoque sont des maladies graves qui peuvent toucher tout le monde sans distinction d'âge ni géographique. Ces infections bactériennes causées par *N. meningitidis* peuvent être évitées par la vaccination et ainsi potentiellement protéger la population des risques de décès ou des séquelles irréversibles qui y sont fréquemment associées.

De récentes données publiées par Santé Publique France permettent d'évaluer la situation épidémiologique au dernier trimestre 2022. Bien que l'incidence des IIM C se maintienne à un niveau bas, certaines craintes concernant une reprise épidémique se sont avérées fondées avec la recrudescence des cas depuis octobre 2022, particulièrement pour le sérotype B. Probablement liée à la levée des mesures sanitaires contre la COVID-19, cette reprise épidémique vient souligner le rôle capital de la vaccination dans la lutte contre le méningocoque ainsi que l'intérêt majeur de communiquer et d'obtenir des taux de couverture vaccinale élevés. La nouvelle recommandation de Bexsero chez les nourrissons devrait amorcer le mouvement, cette dernière permettant de lever la barrière financière d'accès au vaccin et le frein que représentait la non-recommandation auprès des médecins.

Si la recrudescence des cas se confirme dans le temps, la nécessité de réévaluer la place du vaccin tétravalent ACWY devrait être envisagée par les autorités de santé, la pandémie de la COVID-19 n'ayant pas rendu le moment opportun en 2021.

Dans ce contexte post-pandémique, la semaine de la vaccination a un rôle majeur à jouer pour rappeler les enjeux de la vaccination dans la lutte contre certaines maladies infectieuses, dont les IIM. Organisée par l'OMS, l'objectif de cette campagne est de communiquer et promouvoir la vaccination au travers de plusieurs outils pédagogiques (vidéos, affiches, brochures, ...). L'édition 2023 s'est tenue du 24 au 30 avril (108).

Enfin, plusieurs données ont démontré ces dernières années que le vaccin Bexsero réduirait le risque d'infection à gonocoque chez les sujets vaccinés. L'ANRS a d'ailleurs mené une étude (DOXYVAC) chez les HSH ayant pour objectif l'évaluation d'une prophylaxie préexposition combinant la doxycycline et le vaccin méningococcique Bexsero dans la prévention des risques d'IST (syphilis, infection à *chlamydia* et gonorrhée) (109–112). Les résultats se sont avérés encourageants avec une diminution de 51% du risque d'infection au gonocoque chez les sujets

vaccinés et permettent d'envisager de nouvelles recommandations dans la prévention des IST, en augmentation constante depuis quelques années.

## ***BIBLIOGRAPHIE***

1. Myron C. A History of Bacterial Meningitis from Antiquity to Modern Times. In: Meningitis Cellular and Molecular Basis [Internet]. 2013 [cité 18 mai 2022]. p. 1-16. Disponible sur: [https://books.google.fr/books?id=ZXFcBAAQBAJ&pg=PR1&dq=death+geneva+1805+meningitis&hl=fr&source=gbs\\_selected\\_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false](https://books.google.fr/books?id=ZXFcBAAQBAJ&pg=PR1&dq=death+geneva+1805+meningitis&hl=fr&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false)
2. Tyler KL. Chapter 28 A history of bacterial meningitis. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 18 mai 2022]. p. 417-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0072975208021283>
3. Branham SE. Serums, Antitoxin, and Drugs in the Treatment of Meningococcus Meningitis. Public Health Rep 1896-1970. 1938;53(17):645.
4. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Neisseria meningitidis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 9<sup>e</sup> éd. 2019 [cité 8 mars 2023]. p. 2585-607. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/>
5. Flexner S, Jobling JW. AN ANALYSIS OF FOUR HUNDRED CASES OF EPIDEMIC MENINGITIS TREATED WITH THE ANTI-MENINGITIS SERUM. J Exp Med. 5 sept 1908;10(5):690-733.
6. Domingo P, Pomar V, Mauri A, Barquet N. Standing on the shoulders of giants: two centuries of struggle against meningococcal disease. Lancet Infect Dis. août 2019;19(8):e284-94.
7. Swartz MN. Bacterial Meningitis — A View of the Past 90 Years. N Engl J Med. 28 oct 2004;351(18):1826-8.
8. Bordel J. Sérothérapie - Histoire des maladies infectieuses - HISTOIRE - Institut Pasteur [Internet]. 1909 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://phototheque.pasteur.fr/fr/asset/fullTextSearch/WS/HOME\\_MENU/node/93/slug/serotherapie/nobc/1/page/1](https://phototheque.pasteur.fr/fr/asset/fullTextSearch/WS/HOME_MENU/node/93/slug/serotherapie/nobc/1/page/1)
9. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. HUMAN IMMUNITY TO THE MENINGOCOCCUS. J Exp Med. 1 juin 1969;129(6):1327-48.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Vaincre la méningite à l'horizon 2030 : une feuille de route mondiale (Defeating meningitis by 2030: a global road map) [Internet]. 2021 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407>
11. Species: Neisseria meningitidis [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur:

<https://lpsn.dsmz.de/species/neisseria-meningitidis>

12. Santé Publique France, réseau RésIST. Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2020. [Internet]. 2020 [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2020>
13. Liu G, Tang CM, Exley RM. Non-pathogenic *Neisseria*: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus. *Microbiology*. 1 juill 2015;161(7):1297-312.
14. *Neisseria meningitidis* microscopic picture. [Internet]. Microbiology in Pictures. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria-micrographs/gram-stain/gram-negative/neisseria-meningitidis.html>
15. Colonies of *Neisseria meningitidis* on blood agar. [Internet]. Microbiology in Pictures. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria%20photos/neisseria%20meningitidis%20photos/NEME5.html>
16. Roupheal N, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology - PMC. In: *Neisseria meningitidis: Advanced Methods and Protocols* [Internet]. New York: Humana Press ; Springer; 2012 [cité 1 juin 2022]. p. 1-20. (Springer protocols). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349422/>
17. DEGHMANE AE, TAHA MK. *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis*. In: *Bactériologie clinique*. ESKA; 2018. p. 862-70. (Médecine).
18. Sémhur. Vue en coupe des différentes parties du pharynx [Internet]. 2008 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pharynx\\_diagram-fr.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pharynx_diagram-fr.svg)
19. Vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C [Internet]. HCSP; 2009 avr [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiwzvbm-ob-AhWUaQEHYcuAtIQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dhcspr20090424\\_meningC.pdf&usg=AOvVaw05QvupNmyqq-yuzYOoJzJy](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiwzvbm-ob-AhWUaQEHYcuAtIQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dhcspr20090424_meningC.pdf&usg=AOvVaw05QvupNmyqq-yuzYOoJzJy)
20. Stuart James M, Robinson Priscilla M, Cartwright Keith A V, Noah Norman D. EFFECT OF SMOKING ON MENINGOCOCCAL CARRIAGE. *The Lancet*. sept 1989;334(8665):723-5.
21. Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, et al. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of

pathogenic microorganisms. Proc Natl Acad Sci. 17 mars 1998;95(6):3140-5.

22. Javouhey E, Baudin F, Hees L, Gillet Y. Infections invasives à méningocoque chez l'enfant. J Pédiatrie Puériculture. oct 2019;32(5):232-51.
23. Ladhani SN, Lucidarme J, Parikh SR, Campbell H, Borrow R, Ramsay ME. Meningococcal disease and sexual transmission: urogenital and anorectal infections and invasive disease due to *Neisseria meningitidis*. The Lancet. juin 2020;395(10240):1865-77.
24. Weinberg G. Méningite bactérienne chez le nourrisson de plus de 3 mois - Pédiatrie - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2021 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-infections-bact%C3%A9riennes-chez-le-nourrisson-et-l-enfant/m%C3%A9ningite-bact%C3%A9rienne-chez-le-nourrisson-de-plus-de-3-mois?query=M%C3%A9ningite%20chez%20l%E2%80%99enfant>
25. Children's Health Queensland Hospital and Health Service. Craniosynostosis fact sheet [Internet]. Queensland Government. 2018 [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.childrens.health.qld.gov.au/fact-sheet-craniosynostosis/>
26. Fazio C, Castiglia P, Piana A, et al. Pericarditis Caused by Hyperinvasive Strain of *Neisseria meningitidis*, Sardinia, Italy, 2015. Emerg Infect Dis. juin 2016;22(6):1136-7.
27. Bichet JC, Mojallal A, Delay E, Ziad S, Foyatier JL. Prise en charge chirurgicale des nécroses cutanées dans le purpura fulminans : à propos de 2 cas cliniques. Ann Chir Plast Esthét. août 2003;48(4):216-21.
28. Coureuil M, Join-Lambert O, Lecuyer H, and al. Pathogenesis of Meningococemia. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 1 juin 2013 [cité 6 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662350/#A012393C10>
29. Morand PC, Maïssa N, Bernard SC, and al. CD147 est un récepteur essentiel à la colonisation vasculaire par le méningocoque. médecine/sciences. oct 2014;30(10):825-7.
30. Marullo S. Récepteurs couplés aux protéines G et barrière hématoencéphalique. La stratégie du méningocoque pour infecter les méninges. Bull Académie Natl Médecine. déc 2012;196(9):1777-83.
31. Méningites Bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention [Internet]. Paris: Inserm; 1996 [cité 12 juin 2022] p. 5-15. (Rapport). Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/208>
32. Lecuyer H, Nassif X, Coureuil M. Le purpura fulminans méningococcique, une énigme partiellement résolue. médecine/sciences. déc 2018;34(12):1038-41.
33. Pathan N, Faust S, Faust M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. Arch Dis Child. 1 juill 2003;88(7):601-7.

34. Le méningocoque envoie des « éclaireurs » pour se disséminer [Internet]. Salle de presse: INSERM; 2011 [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-meningocoque-envoie-des-eclaireurs-pour-se-disseminer/13886/>
35. dos Santos Souza I, Ziveri J, Bouzinba-Segard H, and al. Meningococcus, this famous unknown. *C R Biol.* 2 juill 2021;344(2):127-43.
36. Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and Immunomodulatory Roles of Bacterial Outer Membrane Vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev.* mars 2010;74(1):81-94.
37. Seib KL, Serruto D, Oriente F, and al. Factor H-Binding Protein Is Important for Meningococcal Survival in Human Whole Blood and Serum and in the Presence of the Antimicrobial Peptide LL-37. *Infect Immun.* janv 2009;77(1):292-9.
38. Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, and al. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci.* 17 mars 1998;95(6):3140-5.
39. Jacobs JH, Viboud C, Tchetgen ET, and al. The Association of Meningococcal Disease with Influenza in the United States, 1989–2009. *PLoS ONE.* 29 sept 2014;9(9):e107486.
40. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, and al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(10):979-83.
41. Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. Vaccination Info Service. 2023 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
42. Matsika C, Perrocheau A, Taha M, and al. Epidémie d'infections à méningocoque W135 liée au pèlerinage de la Mecque de 2000. *Presse Médicale.* 2001;30(31):1529-34.
43. Centre National de Référence des Méningocoques et haemophilus influenzae [Internet]. Institut Pasteur. 2022 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae>
44. Santé Publique France, Centre national de référence des méningocoques et Haemophilus influenzae, Institut Pasteur Paris. Les infections invasives à méningocoque en 2019 [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/288813/2762761>
45. VIDAL. Epidémie d'infections à méningocoques W sur le campus de Dijon : caractéristiques et stratégie de lutte [Internet]. 2017 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20663-epidemie-d-infections-a-meningocoques-w-sur-le-campus-de-dijon-caracteristiques-et-strategie-de-lutte.html>
46. Bassi C, Taha MK, Merle C, and al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to

- May 2017. Eurosurveillance [Internet]. 13 juill 2017 [cité 29 juin 2022];22(28). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.28.30574>
47. Santé Publique France, Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, Institut Pasteur Paris. Les infections invasives à méningocoques en 2020 [Internet]. 2021 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/427247/3428359?version=1>
48. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, and al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet*. févr 2006;367(9508):397-403.
49. Pasquesoone L, Belkhou A, Gottrand L, and al. Prise en charge des lésions des parties molles du purpura fulminans chez l'enfant. *Ann Chir Plast Esthét*. oct 2016;61(5):605-12.
50. Levin MC. Ponction lombaire - Troubles neurologiques - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2021 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/proc%C3%A9dures-et-tests-neurologiques/ponction-lombaire>
51. Université Médicale Virtuelle Francophone. Démarche du diagnostic microbiologique d'une méningite/méningo-encéphalite [Internet]. Archives UNF3S. 2010 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: [https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/microbiologie/enseignement/microbiologie\\_1/site/html/5.html](https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/microbiologie/enseignement/microbiologie_1/site/html/5.html)
52. Jolyguillou M. Intérêt du E-test dans le suivi de l'antibiothérapie. *Réanimation*. juin 2006;15(3):237-40.
53. Société Française de Microbiologie. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres critiques des zones d'inhibition. *Neisseria meningitidis*. In : CA-SFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2022: p112. In.
54. Deghmane AE, Hong E, Taha MK. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. janv 2017;72(1):95-8.
55. Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, and al. Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2015;60(8):1162-9.
56. Lepur D, Baršić B. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults: Antibiotic Timing in Disease Course and Outcome. *Infection*. août 2007;35(4):225-31.
57. SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Actualisation 2017 de la conférence de consensus 2008 [Internet]. 2018 [cité 16 août 2022]. Disponible sur:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiloNjk0IH->

[AhV1WqQEHTCODKkQFnoECBMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.infectiologie.com%2FUserFiles%2FFile%2Fspilf%2Frecos%2Fspilf-comite-referentiel-meningites-2018.pptx](https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf%2Frecos%2Fspilf-comite-referentiel-meningites-2018.pptx)&usg=AOvVaw3IDv42ns956zxS9Ph6R9Ht

58. Hoen B, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Short text. *Med Mal Infect* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.008>.
59. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, and al. Eradication Of Nasopharyngeal Carriage Of Neisseria Meningitidis In Children And Adults In Rural Africa: A Comparison Of Ciprofloxacin And Rifampicin. *J Infect Dis*. 1 mars 1995;171(3):728-31.
60. Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [Internet]. NOR : SSAP1818693J juill 27, 2018. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-09/ste\\_20180009\\_0000\\_0077.pdf](https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-09/ste_20180009_0000_0077.pdf)
61. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek. Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. juill 2011;24(3):557-91.
62. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, and al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 12 sept 2015 [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004405.pub5>
63. Heckenberg SGB, Brouwer MC, van der Ende A, and al. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology*. 9 oct 2012;79(15):1563-9.
64. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, and al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. mars 2010;9(3):254-63.
65. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schönheyder HC, and al. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: A Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis*. juin 2014;46(6):418-25.
66. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 14 nov 2002;347(20):1549-56.
67. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, and al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. mai 2016;22:S37-62.
68. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, and al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. févr 2013;41(2):580-637.
69. Unicef France. La vaccination sauve 2 à 3 millions de vies par an : agissez avec l'UNICEF ! [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.unicef.fr/article/la->



vaccination-sauve-2-a-3-millions-de-vies-par-an-agissez-avec-lunicef/

70. Vaccination Info Service [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/>
71. Malé C. La myofasciite à macrophages et le rôle de l'aluminium d'origine vaccinal [Internet]. Université de Picardie Jules Vernes; 2016 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01396425/document>
72. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, and al. Induction of Immunologic Memory by Conjugated vs Plain Meningococcal C Polysaccharide Vaccine in Toddlers: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 18 nov 1998;280(19):1685.
73. HAS. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. Actualisation de la recommandation du HCSP de décembre 2016 [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2021 [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/recommandation\\_vaccinale\\_contre\\_les\\_meningocoques\\_des\\_serogroupes\\_a\\_c\\_w\\_et\\_y\\_2021-03-30\\_11-41-37\\_392.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/recommandation_vaccinale_contre_les_meningocoques_des_serogroupes_a_c_w_et_y_2021-03-30_11-41-37_392.pdf)
74. Pfizer Canada inc. Monographie de Produit Vaccin NeisVac-C® [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00030049.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00030049.PDF)
75. Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, and al. Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C®) in infants. Vaccine. août 2013;31(35):3611-6.
76. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit MENJUGATE liquide [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://ca.gsk.com/media/6459/menjugate-liquid.pdf>
77. Findlow H, Campbell H, Lucidarme J, and al. Serogroup C Neisseria meningitidis disease epidemiology, seroprevalence, vaccine effectiveness and waning immunity, England, 1998/99 to 2015/16. Eurosurveillance [Internet]. 3 janv 2019 [cité 30 sept 2022];24(1). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1700818>
78. Pace D, Khatami A, McKenna J, and al. Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomised controlled trial. BMJ. 1 avr 2015;350(apr01 16):h1554-h1554.
79. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de Produit MENVEO [Internet]. 2010 [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://ca.gsk.com/media/6362/menveo.pdf>
80. Piazza FM, Virta M, Paassilta M, Ukkonen. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III,

open-label, multi-center study. *Hum Vaccines Immunother.* 31 janv 2022;18(1):1-10.

81. Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK, and al. Impact of the Serogroup A Meningococcal Conjugate Vaccine, MenAfriVac, on Carriage and Herd Immunity. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2013;56(3):354-63.
82. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, and al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet.* déc 2014;384(9960):2123-31.
83. Oldfield NJ, Green LR, Parkhill J, and al. Limited Impact of Adolescent Meningococcal ACWY Vaccination on *Neisseria meningitidis* Serogroup W Carriage in University Students. *J Infect Dis.* 30 janv 2018;217(4):608-16.
84. Bruge J, Bouveret-Le Cam N, Danve B, and al. Clinical evaluation of a group B meningococcal N-propionylated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers. *Vaccine.* mars 2004;22(9-10):1087-96.
85. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit BEXSERO [Internet]. GSK; 2013 [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://ca.gsk.com/media/6363/bexsero.pdf>
86. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de BEXSERO® [Internet]. HAS; 2021 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3272765/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272765/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero)
87. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, and al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis.* févr 2016;22(2):309-11.
88. Fazio C, Biolchi A, Neri A, and al. Cross-reactivity of 4CMenB vaccine-induced antibodies against meningococci belonging to non-B serogroups in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 3 juill 2021;17(7):2225-31.
89. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, and al. Meningococcal Carriage Following a Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak—Oregon, 2015–2016. *J Infect Dis.* 27 nov 2017;216(9):1130-40.
90. Harrison LH, Stephens DS. Good News and Bad News — 4CMenB Vaccine for Group B *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 23 janv 2020;382(4):376-8.
91. Carr J, Plested E, Aley P, and al. ‘Be on the TEAM’ Study (Teenagers Against Meningitis): protocol for a controlled clinical trial evaluating the impact of 4CMenB or MenB-fHbp vaccination on the pharyngeal carriage of meningococci in adolescents. *BMJ Open.* oct

2020;10(10):e037358.

92. Pfizer Canada inc. Monographie Trumenba [Internet]. Pfizer; 2017 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.pfizer.ca/files/Trumenba\\_PM\\_FR.pdf](https://www.pfizer.ca/files/Trumenba_PM_FR.pdf)
93. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, and al. KV. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College—Rhode Island, 2015–2016. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2017;64(8):1115-22.
94. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de TRUMENBA® [Internet]. HAS; 2021 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie\\_de\\_vaccination\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_infections\\_invasives\\_a\\_meningocoques\\_-\\_le\\_serogroupe\\_b\\_et\\_la\\_place\\_de\\_trumen.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_-_le_serogroupe_b_et_la_place_de_trumen.pdf)
95. Santé Publique France. La vaccination [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/outils>
96. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022 [Internet]. Ministère de la Santé; 2022 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2022\\_mis\\_a\\_jour\\_juin\\_2022\\_v2.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf)
97. Agence Régionale de Santé Grand-Est. Méningocoque B sur Strasbourg : suivi des cas et vaccination des populations à risque éligibles [Internet]. 2023 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.grand-est.ars.sante.fr/meningocoque-b-sur-strasbourg-suivi-des-cas-et-vaccination-des-populations-risque-eligibles>
98. Clémentine Wallace. L’Afrique poursuit le combat contre la méningite [Internet]. CNRS Le journal. 2014 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/lafrique-poursuit-le-combat-contre-la-meningite>
99. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent. Situations d’hyperendémie. [Internet]. HAS; 2019 [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.mesvaccins.net/textes/reco\\_vaccinale\\_vaccination\\_contre\\_les\\_infections\\_invasives\\_a\\_meningocoques\\_de\\_serogroupe\\_w.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/reco_vaccinale_vaccination_contre_les_infections_invasives_a_meningocoques_de_serogroupe_w.pdf)
100. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C [Internet]. 2016 [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
101. Santé Publique France. Bulletin de Santé Publique. Avril 2022 [Internet]. BSP Edition

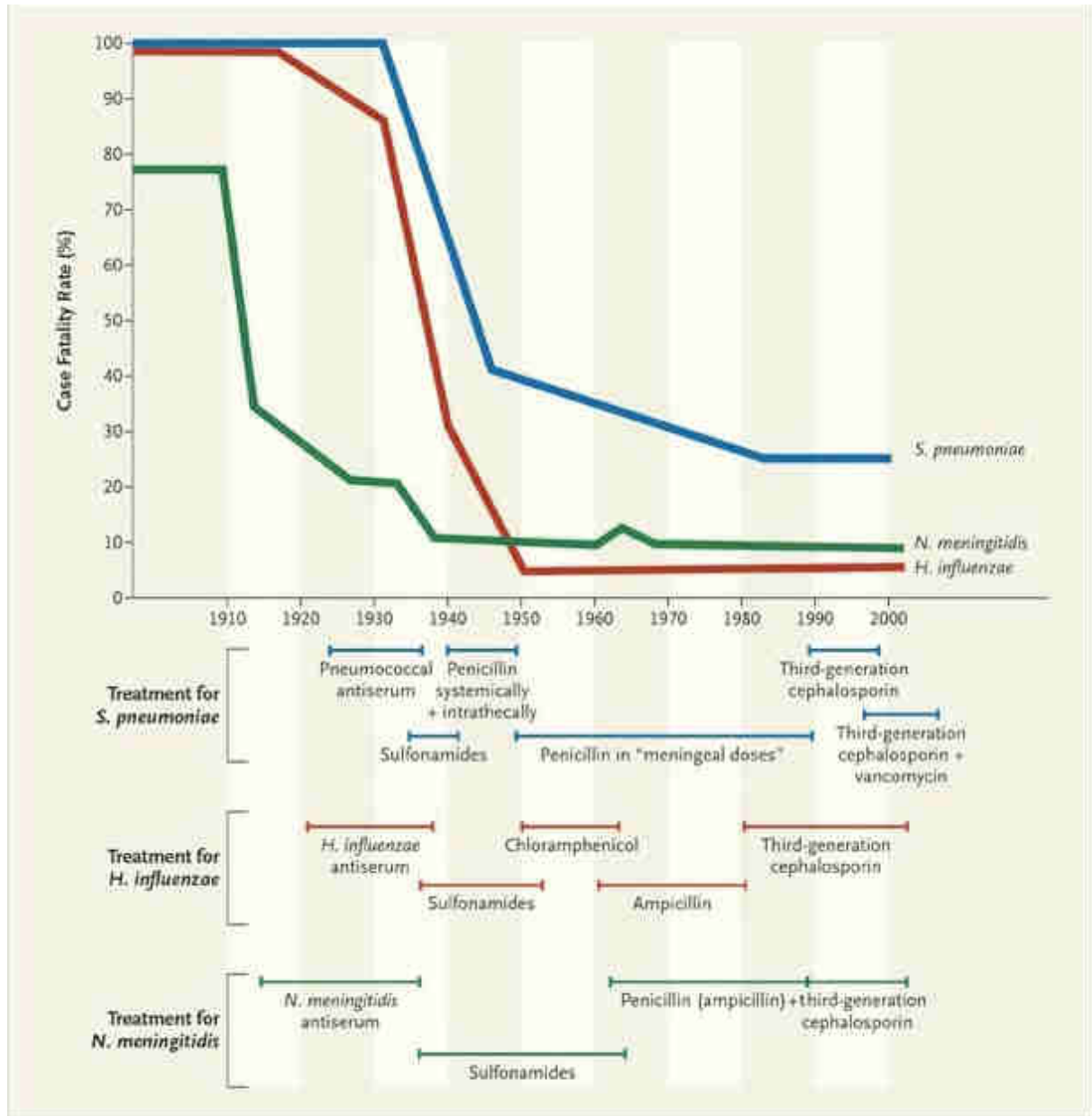
- Nationale; [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2022>
102. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge [Internet]. 2022 [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>
103. Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016 to 2017. Health Prot Rep [Internet]. 27 oct 2017 [cité 2 déc 2022];11(38). Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/655626/hrp3817\\_IMD.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655626/hrp3817_IMD.pdf)
104. Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2019 to 2020. Health Prot Rep [Internet]. 12 janv 2021 [cité 2 déc 2022];15(1). Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/951142/hpr0121\\_imd-ann.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/951142/hpr0121_imd-ann.pdf)
105. Public Health England. Meningococcal disease: laboratory confirmed cases in England [Internet]. GOV.UK. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/search/all?keywords=invasive+meningococcal+disease&order=relevance>
106. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, and al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. Clin Infect Dis. 5 oct 2021;73(7):e1661-8.
107. Schurink-van 't Klooster T, de Melker H. The National Immunisation Programme in the Netherlands : Surveillance and developments in 2019-2020 [Internet]. National Institute for Public Health and the Environment; 2020 [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://rivm.openrepository.com/handle/10029/624530>
108. Santé Publique France. Semaine européenne de la vaccination 2023 : les outils pour s'informer et tout comprendre sur la vaccination [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/semaine-europeenne-de-la-vaccination-2023-les-outils-pour-s-informer-et-tout-comprendre-sur-la-vaccination>
109. Korsia-Meffre S. Étude ANRS DOXYVAC : vers une prophylaxie pré/postexposition des IST ? [Internet]. VIDAL. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30146-etude-anrs-doxyvac-vers-une-prophylaxie-pre>

postexposition-des-ist.html

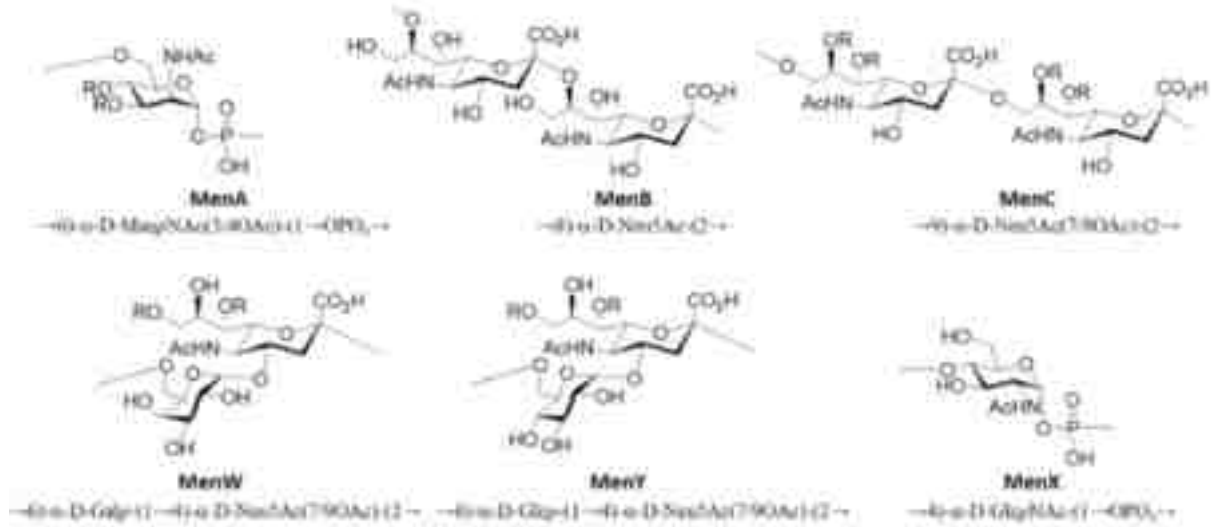
110. ANRS. Efficacité d'un vaccin contre le méningocoque B et d'un antibiotique préventif pour réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles [Internet]. 2022 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/1185/efficacite-dun-vaccin-contre-le-meningocoque-b-et-dun>
111. Roncier C. DOXYVAC confirme l'efficacité de la doxycycline et du vaccin anti méningocoque B en PEP ainsi que celle du vaccin anti-variolique chez les prépeurs [Internet]. vih.org. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://vih.org/20230223/doxyvac-confirme-lefficacite-de-la-doxycycline-et-du-vaccin-anti-meningocoque-b-en-pep-ainsi-que-celle-du-vaccin-anti-variolique-chez-les-prepeurs/>
112. Lebreton F, Spire B. Doxyvac/Doxysep : le futur de la prévention IST ? [Internet]. Seronet. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://seronet.info/article/croi-2023-vih-95464>
113. Berti F, Romano MR, Micoli F. Carbohydrate based meningococcal vaccines: past and present overview. *Glycoconj J*. août 2021;38(4):401-9.
114. Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, and al. Mechanism of meningeal invasion by *Neisseria meningitidis*. *Virulence*. mars 2012;3(2):164-72.
115. Santé Publique France. EPIBAC : Surveillance des infections invasives bactériennes [Internet]. 2021 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/427243/3428302?version=2>

# ANNEXES

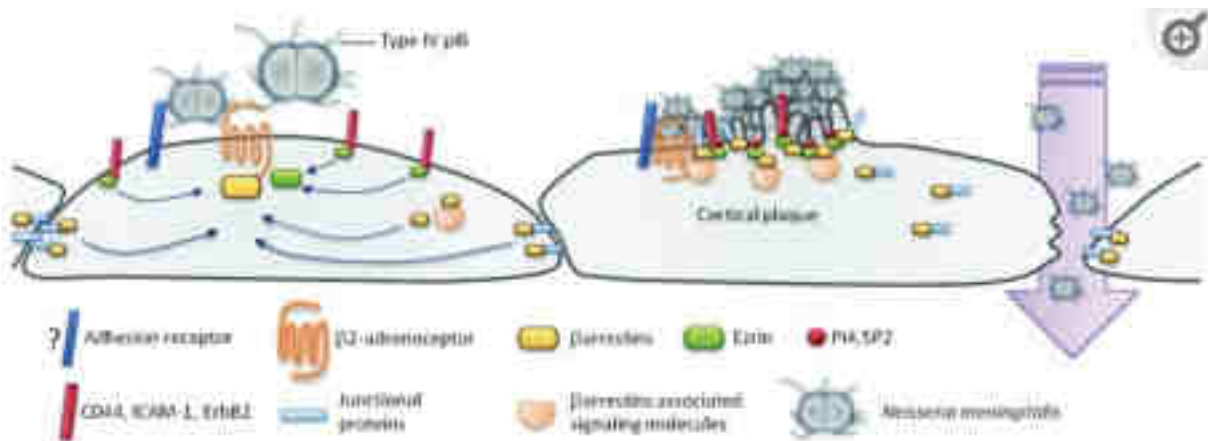
Annexe 1. Taux de mortalité associés aux méningites bactériennes et développement des traitements au cours des 90 dernières années (7)



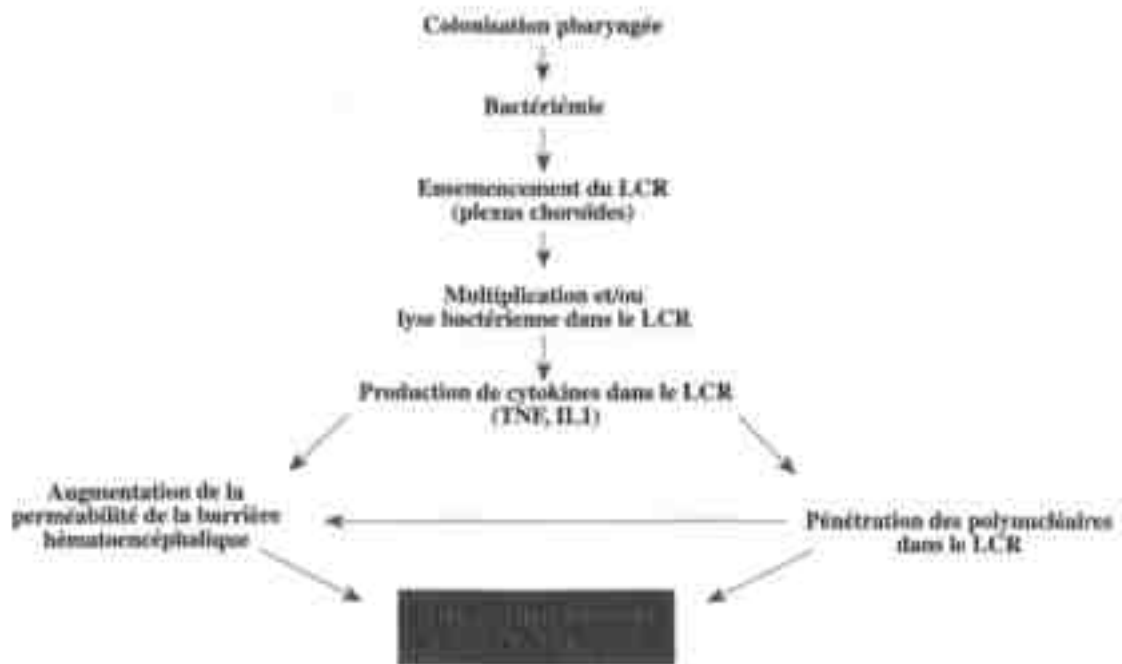
Annexe 2. Structure chimique des unités répétitives des polysaccharides capsulaires des principaux sérogroupes du méningocoque (113)



Annexe 3. Formation de la plaque corticale puis franchissement de la BHE par *N. meningitidis* (114)



Annexe 4. Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes (31)





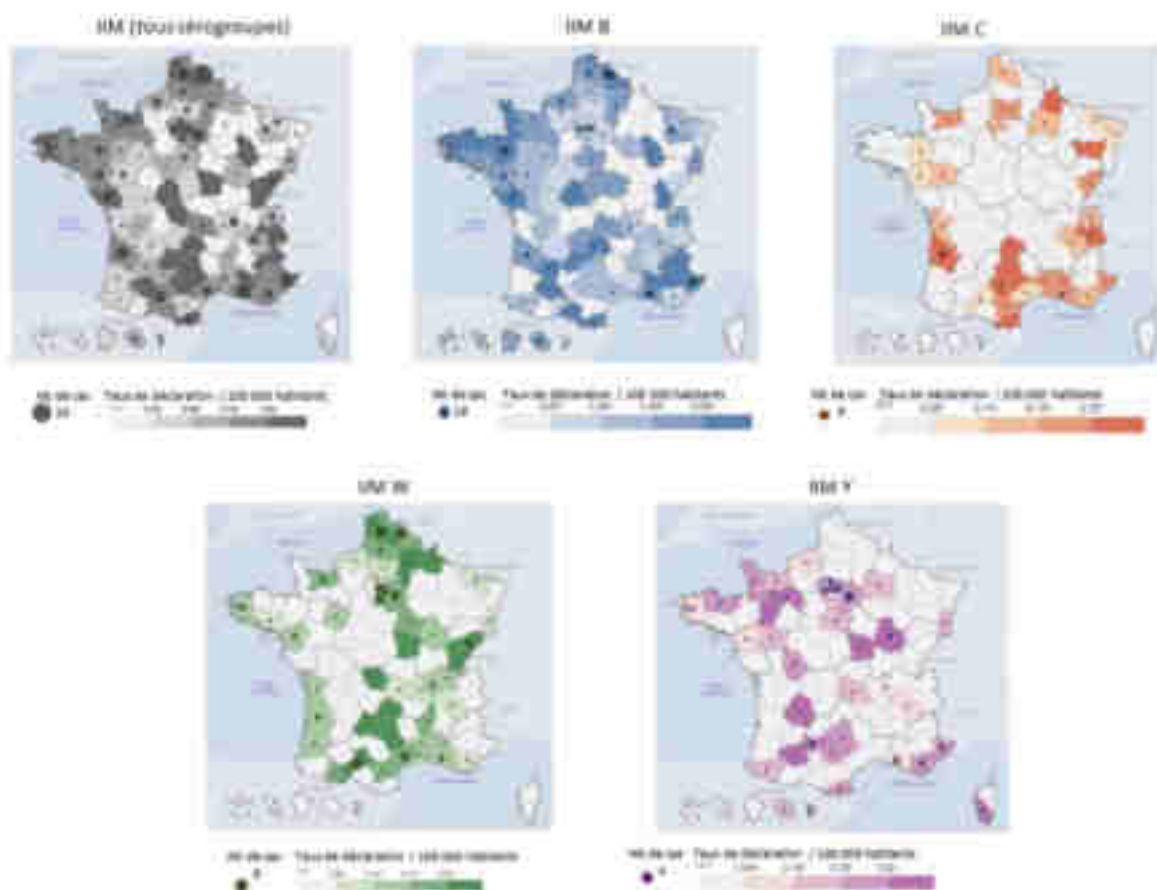


Annexe 6. Techniques réalisées au CNRMHi et modalités des prélèvements à envoyer (43)

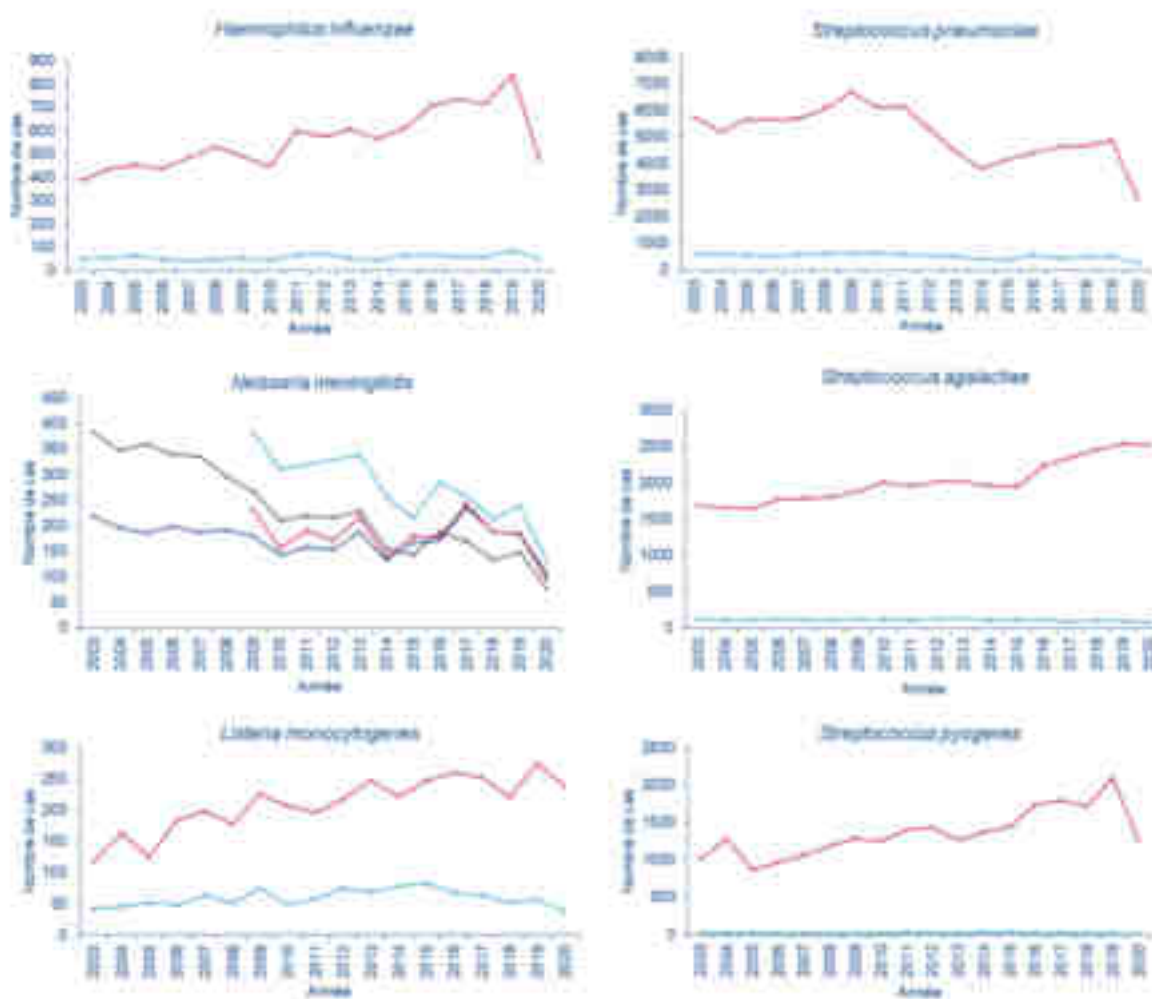
	Techniques	Type	Prélèvement	Volume minimal de prélèvement (si applicable)	Modalité d'envoi	Température d'envoi au CNR	Cadre et délais de transmission des résultats
	Identification bactériologique et groupage ( <i>N. meningitidis</i> ) /sérotypage ( <i>H. influenzae</i> )	Identification conventionnelle	Culture pure sur milieu de transport VDK (pour <i>N. meningitidis</i> ) et sur milieu Chocolat (pour <i>H. influenzae</i> )	NA	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	T° ambiante	3 j ouvrés par courrier
		Identification moléculaire					Quelques heures-1 j
	Antibiogramme et CMI de référence	<i>Neisseria meningitidis</i> et <i>H. influenzae</i>	Culture pure sur milieu de transport VDK	NA	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	T° ambiante	3 j ouvrés par courrier
	Diagnostic sans culture des infections invasives à méningoque et <i>H. influenzae</i>	PCR en temps réel	Sang, LCS, biopsie cutanée ou tout autre prélèvement biologique	Sang : 2mL tube EDTA  LCS ou tout autre liquide normalement	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	-20°C, 4°C ou T° ambiante	≤24h pour les prélèvements non diagnostiqués et ≤ 7 j pour les confirmations de diagnostic

		normalement stérile	stérile : 200µl  Biopsie cutanée : Tube sec			Téléphone + courrier, (FAX ou email à la demande)
Typage moléculaire	Typage moléculaire par WGS sur souches	Souches	NA	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	T° ambiante,	3 à 4 semaines  Courrier + envoi électronique à SpF
	Typage moléculaire par MLST sur Souches	Souche	NA	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	T° ambiante	2 à 5 j  Courrier + envoi électronique à SpF
	Typage moléculaire par MLST sur prélèvements positifs à méningocoque	Prélèvements	Voir plus haut	Selon la réglementation en matière de risques infectieux	-20°C, 4°C ou T° ambiante	2 à 5 j  Courrier + envoi électronique à SpF

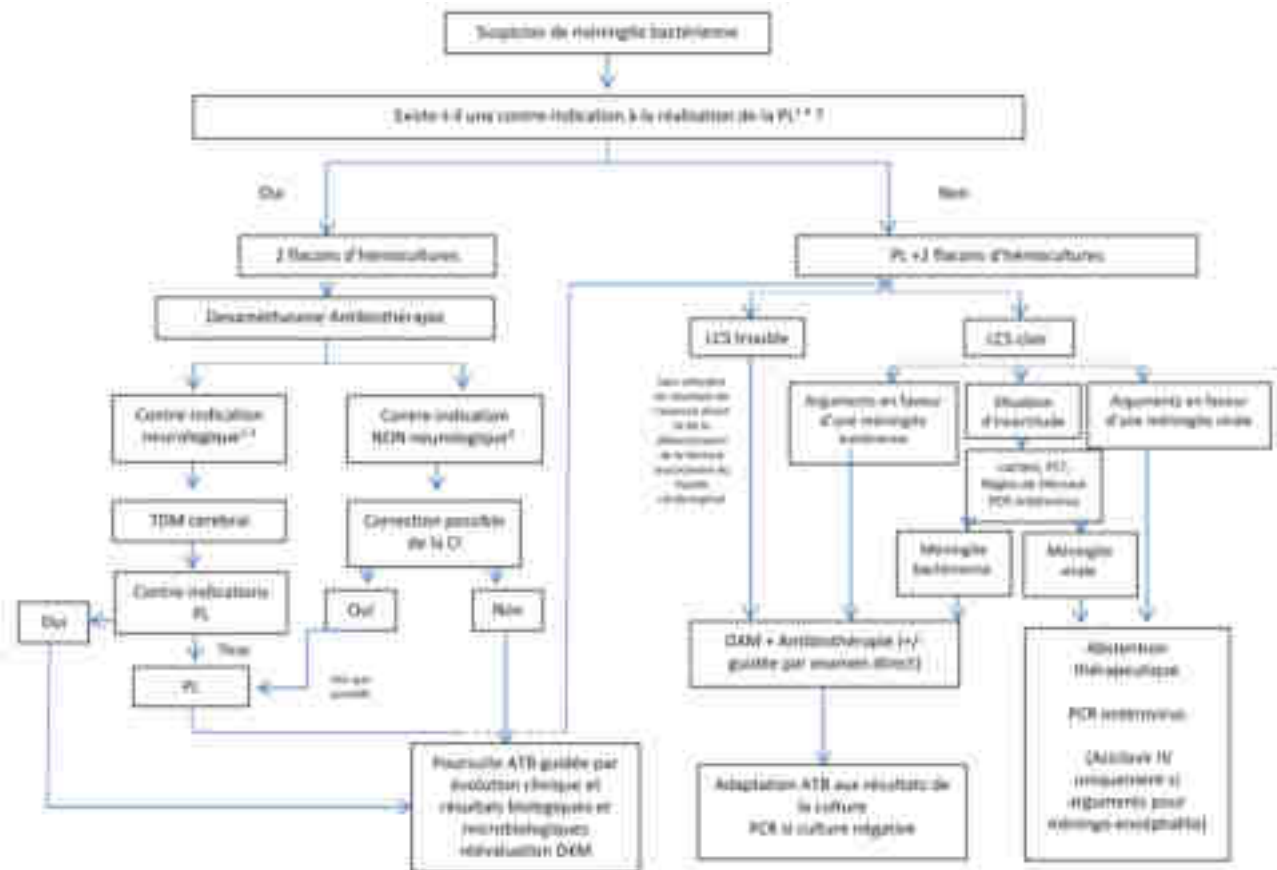
Annexe 7. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019 d'après Santé Publique France (44)



Annexe 8. Évolution des nombres estimés de méningites et bactériémies isolées par bactérie, Réseau Epibac, France métropolitaine 2003-2020 (115)



Annexe 9. Logigramme de prise en charge des suspicions de méningites bactériennes (58)



Annexe 10. Tableau. Traitement de 1<sup>re</sup> intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCS chez les patients allergiques graves aux bêta-lactamines (en cas de LCS trouble ; initier l'antibiothérapie sans attendre les résultats de l'examen direct) (58)

	Antibiotique	Dosage	
1. Examen direct/PCR positif Suspect de pneumocoque (rouge Gram+)	Vancomycine	Vancomycine : dose de charge de 30mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60mg/kg/1 à adapter pour obtenir une concentration sérique plasmatique entre 15 et 20mg/L	
	ET		
	Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600mg) ; adulte : 300mg 2 fois par jour	
	OR		
	Méropénème	Adulte : 1g x 3	
Suspect de staphylocoque (rouge Gram+)	Ciprofloxacine	Ciprofloxacine : 400-1200mg	
	OR		
	Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600mg) ; adulte : 300mg 2 fois par jour	
Suspect de listeria (Bacille Gram+)	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	10-20mg/kg (de composition triméthoprime) en 4 doses	
Suspect de <i>N. meningitidis</i> (Bacille Gram-)	Ciprofloxacine	Ciprofloxacine : 400-1200mg	
2. Examen direct/PCR négatif Sans arguments en faveur d'une Listérie*	Vancomycine	Vancomycine : dose de charge de 30mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60mg/kg/1 à adapter pour obtenir une concentration sérique plasmatique entre 15 et 20mg/L	
	ET		
	Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600mg) ; adulte : 300mg 2 fois par jour	
	Avec arguments en faveur d'une Listérie**	Vancomycine	Vancomycine : dose de charge de 30mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60mg/kg/1 à adapter pour obtenir une concentration sérique plasmatique entre 15 et 20mg/L
		ET	
	Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600mg) ; adulte : 300mg 2 fois par jour	
	ET		
	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	10-20mg/kg (de composition triméthoprime) en 4 doses	

LCS : Liquide céphalo-rachidien.

\* Chez l'enfant, les pédiatres recommandent sur avis d'expert l'association ciprofloxacine vancomycine.

## Annexe 11. Mise en œuvre de la vaccination autour d'un cas d'IIM (60)

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

### FICHE 9-2 BIS

#### MISE EN ŒUVRE DE LA VACCINATION AUTOUR D'UN CAS (HORS SITUATION IMPLIQUANT LE SÉROGROUPE B)

SCHÉMA DE VACCINATION AUTOUR D'UN CAS D'IIM DE SÉROGROUPE C	
Âge de l'enfant	Schéma de vaccination
6-7 semaines	1 dose de Nimenrix® Par la suite, vaccination antiméningococcique selon les recommandations du calendrier vaccinal (1 dose de Neisvac® à 5 mois, rappel à 12 mois)
2-3 mois révolus	1 dose de Neisvac® ou de Menjugate® Seconde dose 2 mois plus tard puis, rappel à 12 mois <sup>29</sup> Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac ou Menjugate, 2 <sup>e</sup> dose 2 mois plus tard puis rappel à 12 mois
4 mois	1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle, rappel à 12 mois Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac® ou Menjugate®, 2 <sup>e</sup> dose 2 mois plus tard puis rappel à 12 mois
5 mois	Si non vacciné contre le méningocoque C : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle et rappel à 12 mois Si déjà vacciné (Neisvac®) : Pas de vaccination, rappel à 12 mois Si déjà vacciné avec le Nimenrix® (enfant voyageur ou autour d'un cas) : Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle puis rappel à 12 mois.
6 mois à 11 mois révolus	Si non vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle Rappel au cours de la 2 <sup>e</sup> année (délai de 6 mois après la précédente injection) Si déjà vacciné contre le méningocoque de séro groupe C avec un vaccin monovalent : Pas de vaccination Par la suite, rappel (Neisvac® ou Menjugate®) 6 mois après la précédente injection <sup>29</sup> . Si vacciné avec le Nimenrix® : 1 dose de Neisvac® ou 2 doses de Menjugate® à 2 mois d'intervalle. Rappel à au cours de la 2 <sup>e</sup> année (délai de 6 mois par rapport à la précédente injection)
12 mois	Non vacciné avec un vaccin monovalent C : 1 dose de vaccin monovalent même si antérieurement vacciné avec Nimenrix® Vacciné avec un vaccin monovalent C à 1 dose depuis moins de 6 mois : pas de vaccination, 2 <sup>e</sup> dose à réaliser 6 mois après la précédente injection; si vacciné depuis plus de 6 mois : vaccination avec un vaccin monovalent C.
> 12 mois à 24 ans révolus	Vacciné contre le méningocoque de séro groupe C avec un vaccin conjugué <sup>30</sup> depuis < 5 ans : pas de rappel Vacciné contre le méningocoque de séro groupe C avec un vaccin conjugué depuis ≥ 5 ans : rappel C conjugué Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué contenant la valence C <sup>31</sup> depuis < 3 ans : pas de rappel Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué depuis ≥ 3 ans : rappel C conjugué Non vacciné C : 1 dose de C conjugué
25 ans et plus	Vacciné contre le méningocoque de séro groupe C avec un vaccin conjugué <sup>30</sup> depuis < 5 ans : pas de rappel Vacciné contre le méningocoque de séro groupe C conjugué depuis ≥ 5 ans : rappel contre avec un vaccin conjugué contre le méningocoque C Vacciné avec un vaccin non conjugué contenant la valence C <sup>31</sup> depuis < 3 ans : pas de rappel Vacciné avec un vaccin non conjugué contenant la valence C depuis ≥ 3 ans : rappel C conjugué Non vacciné C : 1 dose de vaccin monovalent C conjugué

SCHÉMA DE VACCINATION AUTOUR D'UN CAS D'IIM DE SÉROGROUPE A, Y OU W	
Âge de l'enfant	Schéma de vaccination
6 semaines à 4 mois	1 dose de Nimenrix® Par la suite, vaccination antiméningococcique selon les recommandations du calendrier vaccinal (1 dose de Neisvac® à 5 mois, rappel à 12 mois) Respecter un délai de 1 mois entre la vaccination avec le Nimenrix® et le Neisvac®
5 mois	Si non vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : 1 dose de Nimenrix®, Neisvac® un mois plus tard et rappel Neisvac® à 12 mois Si vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : 1 dose de Nimenrix® rappel de Neisvac® à 12 mois
6 mois à 11 mois révolus	Si non vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : une dose de Nimenrix®, Neisvac® un mois plus tard puis rappel Neisvac® au cours de la 2 <sup>e</sup> année (délai de 6 mois entre les 2 doses) Si vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : 1 dose de Nimenrix® rappel de Neisvac® à 12 mois
12 mois	Non vacciné contre le méningocoque de séro groupe C : une dose de Nimenrix® puis rien Vacciné contre le méningocoque de séro groupe C à 1 dose : une dose de Nimenrix puis rien

<sup>29</sup> Il est préférable d'effectuer le rappel avec le même vaccin.

<sup>30</sup> Vaccin monovalent C ou tétravalent conjugué ACYW\*\*.

<sup>31</sup> Vaccin bivalent A + C ou vaccin non conjugué ACYW (MenCvax).



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

<p>12 mois à 24 ans révolus</p>	<p>1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> (ou Menveo<sup>®</sup> après 2 ans)* si la personne n'était pas vaccinée C, elle sera considérée comme à jour après cette dose            Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis &lt; 5 ans: pas de rappel            Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis ≥ 5 ans: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            Vacciné avec un vaccin quadrivalent polysidique non conjugué depuis &lt; 3 ans: pas de rappel            Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué A + C depuis &lt; 3 ans:            Si contact avec IIM A: pas de vaccin            Si contact avec IIM Y ou W: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué (A + C ou ACYW) depuis ≥ 3 ans: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            * que la personne ait été ou non vaccinée contre le méningocoque de séro groupe C</p>
<p>25 ans et plus</p>	<p>1 dose de Nimenrix (ou Menveo après 2 ans)* si la personne n'était pas vaccinée C, elle sera considérée comme à jour après cette dose            Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis &lt; 5 ans: pas de rappel            Vaccinée avec un vaccin quadrivalent conjugué depuis ≥ 5 ans: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            Vacciné avec un vaccin quadrivalent polysidique non conjugué depuis &lt; 3 ans: pas de rappel            Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué A + C depuis &lt; 3 ans:            → Si contact avec IIM A: pas de vaccin            → Si contact avec IIM Y ou W: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            Vacciné avec un vaccin polysidique non conjugué (A + C ou ACYW) depuis ≥ 3 ans: 1 dose de Nimenrix<sup>®</sup> ou Menvéo<sup>®</sup>            * que la personne ait été ou non vaccinée contre le méningocoque de séro groupe C</p>

## Annexe 12. Calendrier vaccinal simplifié 2023 (70,95)

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons								6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois							
<b>BCG*</b>	■														
<b>DTP</b>		■		■		■			■	■		■	■		Tous les 10 ans
<b>Coqueluche</b>		■		■		■			■	■		■			
<b>Hib</b>		■		■		■									
<b>Hépatite B</b>		■		■		■									
<b>Pneumocoque</b>		■		■		■									
<b>ROR</b>							■	■							
<b>Méningocoque C</b>					■		■								
<b>Rotavirus</b>		■	■	■											
<b>Méningocoque B</b>			■		■		■								
<b>HPV</b>										■	■				
<b>Grippe</b>															Tous les ans
<b>Zona</b>															■

\* Pour certaines personnes seulement



DT07-015-23A - Mise à jour : mars 2023

Annexe 13. Questionnaires Santé Publique France à renseigner dans les situations de cas groupés – Partie 1 : Signalement (60)

<p align="center"><b>Surveillance nationale des cas groupés d'infections invasives à méningocoque (IIM)</b></p> <p align="center"><b>Partie I - Signalement</b></p>	<p align="center">A envoyer par FAX ou courriel à  <b>SANTÉ PUBLIQUE FRANCE</b>                  DIRECTION DES MALADIES INFECTIEUSES                  Unité des infections respiratoires et vaccination                  Tél : 01 41 79 68 74, Fax : 01 41 79 67 69                  email : <a href="mailto:doc-meningo@santepubliquefrance.fr">doc-meningo@santepubliquefrance.fr</a></p>
---	---

Date (jj/mm/aaaa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

- 2 cas ou plus de sérotype identique ou non différencié dans un délai ≤ 6 mois au sein d'une même collectivité ou groupe social
- 3 cas ou plus de sérotype identique ou non différencié, sans notion de contact direct entre eux, dans une même zone géographique (communauté spatiale) et dans un délai <= à 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 : <input type="checkbox"/> ARS <input type="checkbox"/> Cre <input type="checkbox"/> Autre Préciser : _____	
Région concernée : _____	Département(s) :
<b>Coordonnées de la personne contact</b>	
Nom : _____	Tél : _____
Email : _____ @ _____	
Identification épisode signalé (ID) :           (cet ID permettra de faire le lien avec la partie II du questionnaire « Bilan final »)	
Année    Départ.    Rang	

Caractéristiques des cas (données disponibles au moment du signalement)

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

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

**Lieu de survenue**

- Collectivités    Préciser :    Commune : \_\_\_\_\_    Code postal | | | | |
- |   |   |   |
|---|---|---|
| Types de collectivités (plusieurs réponses possibles) | <input type="checkbox"/> Famille          | <input type="checkbox"/> Crèche           |
|   | <input type="checkbox"/> Groupe d'amis    | <input type="checkbox"/> Ecole maternelle |
|   | <input type="checkbox"/> Garde à domicile | <input type="checkbox"/> Ecole primaire   |
|   | <input type="checkbox"/> Autre            | Si autre, préciser : _____                |

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

Préciser : \_\_\_\_\_    Taille population (nombre d'habitants) : \_\_\_\_\_

Commentaires : \_\_\_\_\_

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

Annexe 14. Questionnaires Santé Publique France à renseigner dans les situations de cas groupés – Partie 2 : Bilan final (60)

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

Date (j/m/aaaa) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Identification épisode signalé (ID): [\_\_\_\_] [\_\_\_\_] [\_\_\_\_] (reporter le numéro ID utilisé pour la partie I « Signalement » du questionnaire)

**Coordonnées de la personne contact**

Nom : ..... Tél : .....

Email : .....@.....

**Récapitulatif des cas**

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

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

**Liens épidémiologiques entre les cas**

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 notion de traitement chimioprophylactique (autour du cas index) antérieur à la date d'hospitalisation pour certains des cas?  Oui  Non

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

.....

.....

**Catégorie de cas groupés**

- Grappe de cas coprimaires
- Grappe impliquant un cas index et un ou plusieurs cas secondaires
- Dépassement du seuil épidémique<sup>2</sup>  
 Préciser : Communauté spatiale retenue : .....  
 Nombre d'habitants : .....      Taux d'attaque : ..... / 100 000 habitants
- Dépassement du seuil d'hyperendémie d'IIM B<sup>2</sup>  
 Préciser : Secteur géographique concerné : .....  
 Nombre d'habitants : .....      Taux d'incidence : ..... / 100 000 habitants
- Autre situation inhabituelle  
 Préciser : .....

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

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

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

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

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

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

Si oui, date d'émission : .....

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

Si oui, date(s) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Si oui, mesures de contrôles recommandées : .....

**Prophylaxies mises en œuvre au-delà des contacts**

Nombre de personnes ciblées pour la chimioprophylaxie : .....

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

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

**Description complémentaire de l'épisode / remarques**

.....

.....

.....

.....

.....

<sup>1</sup> Cas primaire : IM 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 : IM 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 : IM 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.

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

<sup>3</sup> Pour un foyer d'hyperendémie d'IM 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