

larevuedupraticien

Toute la médecine pour chaque médecin

SUPPLÉMENT

Infections invasives à méningocoques

Avec la collaboration de



et la participation de



Avec le soutien institutionnel de **GSK**

© 2024 Global Média Santé. TOUS DROITS RÉSERVÉS

Tour Voltaire – 1, place des Degrés – CS 80235 – 92059 Paris La Défense Cedex

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Global Média Santé décline toute responsabilité pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, des coordinateurs et de la directrice des publications qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée.

L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel des connaissances.

Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Les liens d'intérêts de l'ensemble des auteurs ayant participé à la rédaction d'articles sont consultables sur la base «Données publique Transparence - Santé», éditée par le ministère des Solidarités et de la Santé <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>.

Le laboratoire GSK n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

PRÉFACE

Le méningocoque est responsable de maladies à déclaration obligatoire : les infections invasives à méningocoques (IIM), qui représentent toujours un enjeu de santé publique à cause de leur gravité, de leur évolution rapide et de leur potentiel épidémique. Mais l'épidémiologie du méningocoque reste imprévisible et nécessite une surveillance étroite.

Le rebond des IIM après la levée des mesures de contrôle de la pandémie de Covid-19 s'est manifesté par une augmentation des cas, en particulier pour les sérogroupes W et Y chez les adolescents et les jeunes adultes, avec une augmentation des présentations cliniques non méningées. Ces changements nécessitent une mise à jour de l'épidémiologie des IIM, du diagnostic et de la prise en charge, des séquelles et des recommandations vaccinales en vigueur en France.

Pr Muhamed-Kheir Taha



SOMMAIRE

@ ADOBE STOCK

Infections invasives à méningocoques

- | | | |
|--|--|--|
| <p>3 Préface.
<i>Pr Muhamed-Kheir Taha</i></p> <p>5 Éditorial 1.
Enfin une politique cohérente de vaccination contre les infections invasives à méningocoques
<i>Pr Robert Cohen</i></p> <p>6 Éditorial 2.
Une évolution nécessaire de la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques
<i>Pr Agnès Linglart, Dr Andréas Werner</i></p> | <p>7 Évolution récente de l'épidémiologie et du fardeau des infections invasives à méningocoques <i>Dr Samy Taha, Dr Ala-Eddine Deghmane</i></p> <p>11 Diagnostic des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Dr Hervé Haas, Dr Marion Caseris</i></p> <p>15 Traitement antibiotique des infections invasives méningococciques <i>Dr Hervé Haas, Dr Marion Caseris</i></p> | <p>19 Stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques <i>Pr Joël Gaudelus</i></p> <p>25 Impact des répercussions des infections invasives à méningocoques <i>Pr Catherine Weil-Olivier</i></p> <p>29 Associations de patients contre la méningite
<i>The Confederation of Meningitis Organisations (CoMO), Association Petit Ange, Association Audrey</i></p> |
|--|--|--|

CONTENTS

Invasive meningococcal infections

- | | | |
|--|---|--|
| <p>3 Preface.
<i>Pr Muhamed-Kheir Taha</i></p> <p>5 Editorial 1.
A cohesive vaccination policy for invasive meningococcal infections at last <i>Pr Robert Cohen</i></p> <p>6 Editorial 2.
A necessary evolution in the strategy for preventing invasive meningococcal infections
<i>Pr Agnès Linglart, Dr Andréas Werner</i></p> | <p>7 Recent evolution of the epidemiology and burden of invasive meningococcal disease <i>Dr Samy Taha, Dr Ala-Eddine Deghmane</i></p> <p>11 Diagnosis of invasive <i>Neisseria meningitidis</i> infections <i>Dr Hervé Haas, Dr Marion Caseris</i></p> <p>15 Antibiotic treatment of invasive meningococcal infections <i>Dr Hervé Haas, Dr Marion Caseris</i></p> | <p>19 Prevention strategy for invasive meningococcal disease <i>Pr Joël Gaudelus</i></p> <p>25 After-effects of invasive meningococcal diseases <i>Pr Catherine Weil-Olivier</i></p> <p>29 Patient associations against meningitis
<i>The Confederation of Meningitis Organisations (CoMO), Association Petit Ange, Association Audrey</i></p> |
|--|---|--|

L'équipe rédactionnel du mensuel
La Revue du Praticien n'a pas participé
à la rédaction de ce supplément.

DIRECTRICE DE LA PUBLICATION :

Dr Elena Zinovieva

RÉDACTEURS :

Dr Samy Taha

Institut Pasteur (Paris)

Dr Ala-Eddine Deghmane

Institut Pasteur (Paris)

Dr Hervé Haas

Centre hospitalier Princesse-Grace (Monaco)

Dr Marion Caseris

Hôpital Archet-2 (Nice)

Pr Joël Gaudelus

Hôpital Jean-Verdier (Bondy)

Pr Catherine Weil-Olivier

Université Paris-Cité (Paris)

Enfin une politique cohérente de vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Pendant plus de vingt ans, la France a été très en retard quant à ses recommandations de vaccination contre les méningocoques. Alors que les Anglais recommandent une vaccination généralisée contre le méningocoque C depuis le début du millénaire, la France ne l'a recommandée qu'en 2010 et sans aucune campagne de promotion. De ce fait, les couvertures vaccinales ont progressé très lentement, pour devenir à peine acceptables dix ans après pour le nourrisson. De même pour la vaccination contre les méningocoques du groupe B : recommandée en 2016 chez les Anglais, ce n'est qu'en 2022 qu'elle l'a été en France. Des délais de même ampleur ont pu être observés pour les vaccinations contre les sérotypes A, C, W, Y. Aujourd'hui, toutes ces vaccinations sont recommandées à la suite d'un changement dans l'approche de la prévention des maladies infectieuses au sein des autorités de santé apparue avant la pandémie de Covid-19 et plus accentuée au décours. Actuellement, les recommandations vaccinales françaises sont parmi les plus larges d'Europe et de l'ensemble des pays occidentaux.¹

– les vaccins ACWY sont actuellement recommandés à 6 mois, 1 an et en début de puberté. Ils seront obligatoires pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2025 ;

– un vaccin méningococcique dirigé contre le sérotype B est aujourd'hui recommandé dans la première année de vie, avec un rappel en début de deuxième année et deviendra obligatoire pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2025 ;

– les 2 vaccins méningococciques dirigés contre le sérotype B ne sont pas recommandés à l'adolescence mais remboursés

pour toutes les familles qui souhaiteront faire vacciner leurs enfants.

On ne peut que regretter ces retards dans les recommandations, et le nombre de décès et de séquelles qui auraient pu être évités. Mais à présent c'est le rôle des professionnels de santé, de convaincre, prescrire et administrer ces vaccins. Avec l'obligation vaccinale chez le nourrisson, nous obtiendrons, sans doute, de bons taux de couverture vaccinale dans cette tranche d'âge. En revanche, une certaine inquiétude est légitime concernant les adolescents : en effet, ils représentent le réservoir naturel de cette espèce bactérienne à laquelle ils sont très sensibles, et aucune obligation vaccinale n'est juridiquement possible vis-à-vis d'eux. Ce n'est que lorsque les couvertures vaccinales des adolescents seront jugées suffisantes que l'injection des nourrissons de 6 mois, parfois discutée, pourra être supprimée.²

Ce supplément de *la Revue du Praticien* aidera, nous l'espérons, à mieux comprendre les enjeux de ces vaccinations. ●

Pr Robert Cohen,

ACTIV-Infovac, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Créteil, France, CHI de Créteil, France, Association française de pédiatrie ambulatoire, France
robert.cohen@wanadoo.fr

RÉFÉRENCES

1. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460601/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b
2. <https://www.cmg.fr/wp-content/uploads/2024/05/Fiche-vaccin-meningo-CMG-Mai-2024-.pdf>

Une évolution nécessaire de la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont graves, imprévisibles, et de diagnostic difficile en phase précoce. Le taux de létalité est estimé à 12 %, et la proportion de survivants présentant des séquelles s'élève à 20 - 25 %, avec un impact psychologique et physique considérable. La fréquence des formes atypiques augmente comme les pneumonies, les épiglottites ou les formes avec signes gastro-intestinaux. Ces formes, souvent associées aux sérogroupes W et Y, compliquent le diagnostic et augmentent le risque de mortalité.

Dans un contexte où les IIM touchent le plus souvent des individus sans antécédents médicaux sous-jacents, la prévention en population générale est désormais indispensable.

Actuellement, la stratégie de prévention des IIM repose sur deux axes principaux : la vaccination et l'antibioprophylaxie de l'entourage des cas confirmés.

Les vaccins conjugués visant les sérotypes ACWY assurent une protection individuelle et collective, notamment en réduisant le portage des souches méningococciques. Plus récemment, l'efficacité et la tolérance, chez les enfants et les adolescents, des vaccins ciblant le sérotype B a été démontrée.

L'ajustement des recommandations vaccinales, basé sur les données épidémiologiques récentes, vise ainsi à protéger les populations les plus vulnérables, en particulier les enfants

et adolescents. Ainsi, la vaccination méningococcique ACWY et la vaccination contre le méningocoque B deviennent obligatoires chez les nourrissons. La vaccination méningococcique ACWY est recommandée chez les adolescents de 11 à 14 ans, avec un rattrapage pour les jeunes adultes de 15 à 25 ans. La vaccination méningocoque B des adolescents est remboursée.

Au décours d'une exposition, la prophylaxie pour les sujets contacts se fait par rifampicine, avec des alternatives possibles comme la ciprofloxacine ou les céphalosporines de 3^e génération.

Face à la sévérité et à l'imprévisibilité des infections invasives à méningocoques, la prévention par la vaccination constitue l'outil le plus efficace pour réduire leur incidence et leurs conséquences dramatiques. La Société française de pédiatrie et l'Association française de pédiatrie ambulatoire s'inscrivent pleinement dans la stratégie de prévention vaccinale et participent activement aux efforts de sensibilisation et de soutien de la politique de couverture vaccinale. ●

Pr Agnès Linglart¹, Dr Andréas Werner²

1. Présidente de la Société française de pédiatrie, université Paris-Saclay, France

2. Président de l'Association française de pédiatrie ambulatoire, Villeneuve-lès-Avignon, France

agnes.linglart@aphp.fr

docteur.werner.pediatre@wanadoo.fr

Évolution récente de l'épidémiologie et du fardeau des infections invasives à méningocoques

Dr Samy Taha,
Dr Ala-Eddine
Deghmane

Institut Pasteur,
Université Paris
Cité, unité des
infections
bactériennes
invasives et Centre
national de
référence des
méningocoques
et *Haemophilus
influenzae*,
Paris, France

samy.taha
@pasteur.fr

S. Taha déclare
avoir perçu une
rémunération en
provenance d'une
entreprise (Pfizer)
directement liée
au sujet développé
dans ce manuscrit.

A.-E. Deghmane
n'a pas fourni de
déclaration de liens
d'intérêts.

Cet article fait partie
d'un supplément
réalisé avec le soutien
institutionnel de GSK
sans intervention de
leur part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix des
auteurs et la rédaction
des articles.

Neisseria meningitidis (Nm, méningocoque) est l'agent des infections invasives à méningocoques (IIM). Il existe douze sérogroupes capsulaires de Nm, mais six (A, B, C, W, Y et X) sont responsables de la quasi-totalité des cas d'IIM dans le monde.¹

L'épidémiologie du méningocoque reste imprévisible, car elle peut être liée à des co-infections virales (comme la grippe), à des facteurs phénotypiques que sont les sérogroupes, à des facteurs environnementaux, comme l'armatant, vent des pays d'Afrique subsaharienne, et le vent de Santa Ana en Basse-Californie,² mais aussi et surtout à des facteurs génotypiques dus à une importante diversité des souches circulantes de Nm. Nm est classé en divers types de séquences (ST) et les ST sont regroupés en complexes clonaux (CC) en fonction du niveau de similitude.³ La pandémie de Covid-19 a entraîné des changements significatifs des IIM. Nous décrivons ici les caractéristiques épidémiologiques des IIM en France avant et depuis le Covid-19.

Épidémiologie des IIM en France avant la pandémie de Covid-19

Durant la deuxième partie des années 2010, le séro-groupe B représentait près de la moitié des cas d'IIM, touchant essentiellement

les enfants de moins de 5 ans (fig. 1 et 2). Toutefois, ces souches sont génétiquement très hétérogènes.⁴

Les IIM dus au séro-groupe C, fréquentes pendant les deux premières décennies du XXI^e siècle, ont drastiquement baissé, principalement grâce à la modification des recommandations de vaccination contre ce séro-groupe en 2017, puis l'instauration d'une obligation vaccinale le concernant en 2018.⁵ Alors qu'ils représentaient un tiers des IIM en 2015, soit le deuxième rang après le séro-groupe B, ils ne causaient plus que 12,5 % des IIM en 2019, principalement dans les populations de plus de 25 ans, non concernées par les recommandations vaccinales (fig. 1 et 2).

À l'inverse, les IIM dues au séro-groupe W augmentaient depuis le début des années 2010 à tous les âges, y compris les nourrissons de moins de 1 an, pour atteindre 22,4 % en 2019.⁴ Cette augmentation était liée à l'émergence d'une nouvelle souche appelée South America-UK strain et de ses dérivés. Ces souches sont génétiquement distinctes de la souche Hajj strain, qui s'était propagée au début des années 2000 parmi les pèlerins revenant de La Mecque.⁶

Le séro-groupe Y augmentait aussi depuis 2010 et représentait 12 % des cas d'IIM en France en 2019, en particulier chez les adultes de plus de 65 ans⁴ (fig. 1 et 2).

Épidémiologie des IIM en France durant la pandémie de Covid-19

Depuis mars 2020, les interventions non pharmaceutiques mises en place pour lutter contre la propagation de la pandémie de Covid-19 (confinement, distanciation sociale et port du masque), ont entraîné une diminution rapide et importante des cas d'IIM pour l'ensemble des sérogroupes et des tranches d'âge.⁴ Le taux global de portage de Nm, qui était d'environ 10 % dans la population générale avant la pandémie, a également diminué durant cette période.⁷

Le nombre de cas dus au séro-groupe B est resté proportionnellement majoritaire (fig. 1), malgré une diminution plus prononcée chez les enfants et les adultes dès 2020, mais pas avant 2021 chez les adultes de 65 ans et plus (fig. 1 et 2).⁴ La diminution prépandémie des IIM du séro-groupe C s'est poursuivie et accentuée cette fois-ci dans toutes les tranches d'âge (2,8 % en 2021 vs 25,7 % en 2018). Ainsi, seuls trois cas d'IIMC ont été enregistrés en France en 2021.⁴

Les cas d'IIM du séro-groupe W ont diminué en 2020, mais dans une moindre mesure que pour les autres sérogroupes (fig. 1). Cette baisse a concerné essentiellement les souches W hyperinvasives du CC11. Les IIM de séro-groupe Y, quant à elles, ont vu leur baisse de 2020 rapidement compensée dès 2021 chez les 15-44 ans (fig. 1 et 2).⁴

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

ÉVOLUTION RÉCENTE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

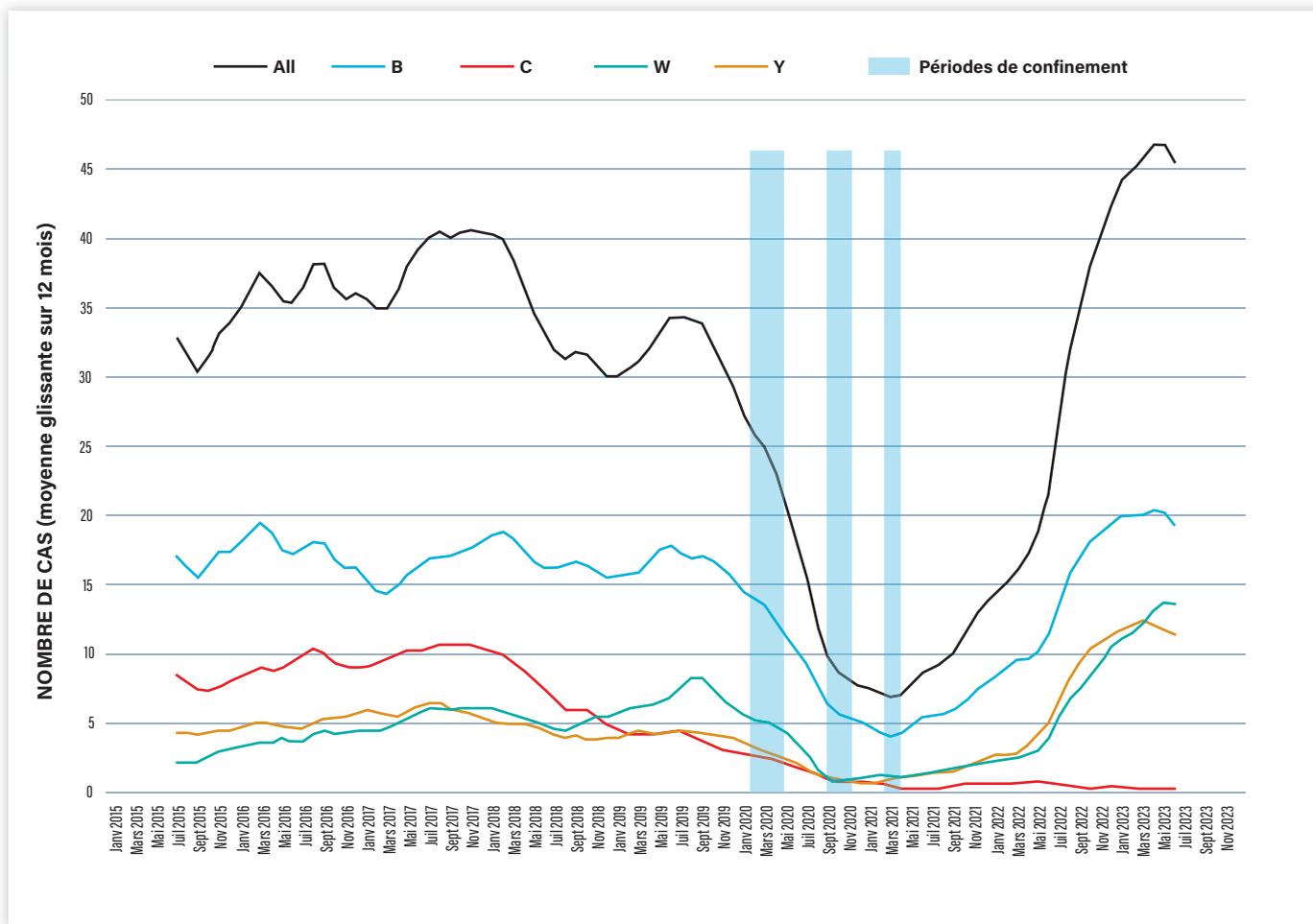


Figure 1. Évolution de la moyenne glissante sur douze mois du nombre de cas d'IIM par sérotype, France, 2015-2023. Les sérotypes sont indiqués par des couleurs différentes. Les trois périodes de confinement sont indiquées par des barres bleues.

Épidémiologie des IIM en France depuis l'assouplissement des mesures contre le Covid-19

Les mesures sanitaires non pharmaceutiques prises contre la pandémie Covid-19 ont été progressivement levées à partir de la moitié de l'année 2022. Deux hypothèses se confrontaient sur l'évolution que suivrait l'épidémiologie des IIM. La première supposait que la réduction de la circulation des souches ainsi que du portage de la bactérie conduirait à une réduction pérenne du nombre d'IIM. Malheureusement, c'est la seconde hypothèse, prédisant un rebond rapide du

nombre de cas après le retour de la circulation de souches dans une population devenue naïve par la diminution de l'immunité naturelle due au portage. En effet, un rebond de l'ensemble des sérotypes (fig.1) et dans toutes les tranches d'âge (fig.2), mais à des proportions différentes, a eu lieu depuis septembre 2022 et s'est poursuivi en 2023 pour atteindre un nombre de cas supérieur à la période pré-pandémique, avec de profonds changements épidémiologiques et génotypiques.⁴ Les IIM de sérotype B sont restées les plus prévalentes depuis la pandémie, malgré une baisse importante en 2020, restant en

moyenne à environ 50 % de l'ensemble des IIM (fig.1). Le nombre de cas liés à ce sérotype a fortement augmenté en 2022 dans toutes les tranches d'âge, en particulier parmi les 15-24 ans dans un premier temps, dépassant le nombre de cas de la période pré-pandémique dès 2022. Puis ce rebond s'est poursuivi en 2023 dans l'ensemble des tranches d'âge et en particulier parmi les adultes et les plus de 65 ans, la population cible de ce sérotype étant historiquement les nourrissons et les adolescents (fig.2). Les IIM à sérotype C sont restées très marginales, avec un nombre de cas très faible en 2022 et diminuant

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

ÉVOLUTION RÉCENTE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

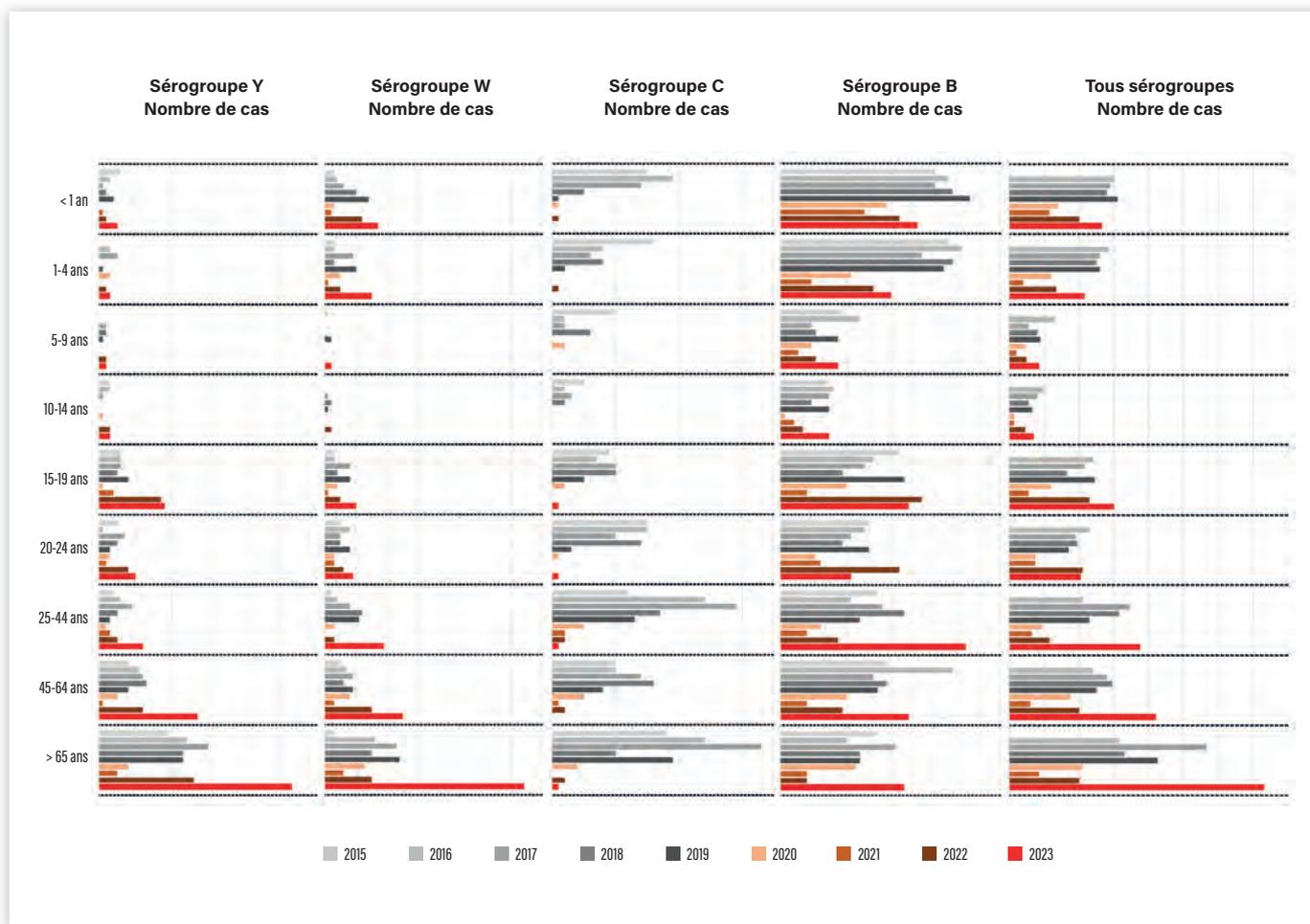


Figure 2. Évolution du nombre de cas d'IIM par tranche d'âge pour chaque sérotype, France, 2015-2023. L'ensemble des sérotypes ainsi que les cas de sérotypes B, C, W et Y sont présentés de gauche à droite, respectivement.

encore en 2023 (fig. 1), traduisant l'effet du nouveau schéma de primovaccination contre ce sérotype en 2017, rendu obligatoire en 2018.

En revanche, en ce qui concerne les sérotypes W et Y, leur nombre a considérablement augmenté (fig. 1), et ce dès l'été 2022, initialement dans la population des plus de 15 ans, principal réservoir de portage de la bactérie (fig. 2). Ces souches, historiquement moins virulentes et moins impliquées dans des infections invasives⁴ ont probablement été les mieux adaptées pour recoloniser en premier le nasopharynx d'une population devenue naïve, entraînant des infections invasives. En outre, les

modifications du microbiote nasopharyngé durant la pandémie ainsi que certaines infections virales ont pu influencer sa colonisation par le méningocoque et la réponse immunitaire de l'hôte.

Si la dynamique d'augmentation de la proportion d'IIM à sérotype W et Y s'est fortement poursuivie en 2023 (fig. 1), elle concernait essentiellement les adultes de plus de 25 ans, dépassant largement les niveaux pré-pandémiques dans ces tranches d'âge (fig. 2).

Cette augmentation majeure est d'autant plus préoccupante qu'elle est associée à une augmentation du nombre de présentations cliniques atypiques dans ces tranches

d'âge. Chez les 65 ans et plus, les présentations abdominales et les pneumonies bactériémiques à méningocoque représentent près d'un tiers des cas d'IIM. Ces présentations cliniques sont associées à une mortalité dans les quarante-huit premières heures de 13 à 15 % contre 8 % en moyenne pour l'ensemble des présentations cliniques.⁸ Ce surplus de mortalité pourrait être lié à la difficulté plus importante encore de faire le diagnostic précoce de la maladie, devant des symptômes aspécifiques et atypiques, évoquant de nombreux diagnostics différentiels.⁵ Ces présentations atypiques peuvent par ailleurs être très variées.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

ÉVOLUTION RÉCENTE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

MOTS-CLÉS :

Neisseria meningitidis, épidémiologie, rebond, sérogroupes, formes cliniques, vaccination.

KEYWORDS:

Neisseria meningitidis, epidemiology, rebound, serogroups, clinical forms, vaccination.

Quel futur pour l'épidémiologie des IIM en France ?

Les interventions non pharmaceutiques de lutte contre la pandémie de Covid-19 ont donc eu un profond impact sur l'épidémiologie des IIM, s'apparentant à une « remise à zéro ». Le rebond des cas d'IIM observé en 2023 pourrait être influencé par plusieurs facteurs dans le futur proche. D'abord par les rassemblements de masse comme les Jeux olympiques et paralympiques que la France a accueilli en été 2024 ou le pèlerinage en Arabie Saoudite, qui a fait depuis avril 2024 l'objet d'une alerte à la suite de plusieurs cas d'IIM de sérotype W parmi des pèlerins ou leur entourage.⁹ Aussi, de nouvelles recommandations ont été adoptées par décret en juillet 2024, introduisant des mesures de vaccination renforcées pour les adolescents et les nourrissons. Il est intéressant de noter ici que le rebond post-Covid-19 a concerné les IIMW et les IIMY contre lesquelles la France n'avait pas de stratégies

vaccinales en population générale alors que les IIMC n'ont pas été concernées par ce rebond. Par ailleurs, le Royaume-Uni, qui a

introduit la vaccination ACWY depuis 2015, n'a pas observé un rebond des sérogroupes W et Y.¹⁰ ●

RÉSUMÉ ÉVOLUTION RÉCENTE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DU FARDEAU DES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

Le paysage des infections invasives à méningocoques (IIM) a considérablement changé depuis la pandémie de Covid-19. Le nombre de cas a sensiblement diminué à la suite des restrictions sanitaires mises en place pour contrer la pandémie. Toutefois, cela a également été le cas pour les taux de vaccination, qui ont été inférieurs pendant la pandémie en comparaison aux niveaux pré-pandémiques. Une fois les restrictions sanitaires levées, les IIM ont rapidement rebondi, initialement par une résurgence chez les adolescents/jeunes adultes, puis dans d'autres tranches d'âge, pour atteindre en 2023 un nombre de cas supérieur à la période pré-pandémique, avec de profonds changements épidémiologiques et génotypiques, notamment pour les sérotype W et Y. Le nombre de cas de sérotype C reste très faible grâce à la protection offerte par le programme de vaccination conjuguée contre le sérotype C chez les enfants.

SUMMARY RECENT EVOLUTION OF THE EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF INVASIVE MENINGOCOCCAL DISEASE

The landscape of invasive meningococcal disease (IMD) has changed considerably since the COVID-19 pandemic. The number of cases has decreased significantly following the non-pharmaceutical interventions employed to counter the pandemic, but vaccination rates were also lower during the pandemic than pre-pandemic levels. Once the health restrictions were lifted, IMD rapidly rebounded, initially with a resurgence in adolescents/young adults, then in other age groups, reaching a higher number of cases in 2023 than in the pre-pandemic period, with profound epidemiological and genotypic changes, particularly for serogroups W and Y. The number of serogroup C cases remains very low, thanks to the protection offered by the serogroup C conjugate vaccination program for children.

RÉFÉRENCES

1. Harrison LH, Pelton SJ, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MAP, Vazquez JA, et al. The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine* 2011;29(18):3363-71.
2. Chacon-Cruz E, Lopatynsky-Reyes EZ. Association between meningococcal meningitis and Santa Ana winds in children and adolescents from Tijuana, Mexico: A need for vaccination. *Trop Med Infect Dis* 2023;8(3).
3. Maiden MC, 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 USA*, 1998;95(6):3140-5.
4. Taha S, Hong E, Denizon M, Falguières M, Terrade A, Deghmane AE, et al. The rapid rebound of invasive meningococcal disease in France at the end of 2022. *J Infect Public Health* 2023;16(12):1954-60.
5. Taha S, Taha MK, Deghmane AE. Impact of mandatory vaccination against serogroup C meningococci in targeted and non-targeted populations in France. *NPJ Vaccines* 2022;7(1):73.
6. Lucidarme, J, Hill DMC, Bratcher HB, Gray SJ, Mignon du Plessis, Tsang RSW, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015;71(5):544-52.
7. Michel J, Stoica MA, Aouiti-Trabelsi M, De Oliveira F, Hong E, Joly LM, et al. Prevalence of respiratory pathogens in Covid patients. *Journal of Biotechnology and Biomedicine* 2023;6:450-9.
8. Taha S, Deghmane AE, Taha MK. Recent increase in atypical presentations of invasive meningococcal disease in France. *BMC Infect Dis* 2024;24(1):640.
9. Harris E. CDC Warns of Surge in meningococcal disease in US. *Jama* 2024;331(19):1614.
10. Clark SA, Campbell H, Ribeiro S, Bertran M, Walsh L, Walker A, et al. Epidemiological and strain characteristics of invasive meningococcal disease prior to, during and after Covid-19 pandemic restrictions in England. *J Infect* 2023;87(5):385-91.

Diagnostic des infections invasives à *Neisseria meningitidis*

Dr Hervé Haas^{1,2,4},
Dr Marion Caseris^{3,4}

1. Centre hospitalier
Princesse-Grace,
Monaco

2. Centre
hospitalier
universitaire
de Nice, hôpital
Archet 2, Nice,
France

3. Hôpital
universitaire
Robert-Debré,
Paris, France

4. Groupe de
pathologie
infectieuse
pédiatrique, France

herve.haas
@chpg.mc

Cet article fait partie
d'un supplément
réalisé avec le soutien
institutionnel de GSK
sans intervention de
leur part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix des
auteurs et la rédaction
des articles.

Introduction

Le méningocoque, ou *Neisseria meningitidis* (Nm), bactérie diplocoque à Gram négatif, est une espèce commensale du rhinopharynx exclusivement humaine. Depuis l'introduction de la vaccination antiméningococcique C en 2009 en France, les infections invasives à méningocoques (IIM) sont majoritairement dues aux sérogroupes B (44 %), W (29 %) et Y (24 %), en 2023.¹ La transmission est essentiellement aérienne par les sécrétions rhinopharyngées, en cas d'exposition en face à face pendant plus d'une heure à moins d'un mètre.

Physiopathologie

Portage nasopharyngé de Nm

Les adolescents ont le taux de portage nasopharyngé le plus élevé (23,7 % à 19 ans), et sont à l'origine de la transmission dans la population générale.² Cette acquisition nasopharyngée est le préalable à l'infection par Nm.³

Les vaccins conjugués C et ACWY induisent une immunité collective en réduisant la transmission nasopharyngée de Nm.⁴ Cet impact collectif n'a pas été retrouvé avec les vaccins contre les méningocoques B dont la technologie est différente.

Plusieurs facteurs comportementaux augmentent de manière significative le portage tels que fumer, les baisers, la fréquentation des bars et boîtes de nuit.⁵



© ADOBESTOCK

Immunité

L'immunité peut être acquise naturellement par la production d'anticorps bactéricides sériques en réponse au portage de Nm ou par transfert d'anticorps maternels aux nourrissons. Les nourrissons sont les plus sensibles en raison de l'immaturité de leur système immunitaire et de la décroissance rapide (avant 6 mois) des niveaux d'anticorps protecteurs transmis pendant la grossesse.⁶

Pathologie

La période d'incubation moyenne est de trois à quatre jours (max : 2-10 j). Une fois que la bactérie a pénétré dans la circulation sanguine, de nombreux facteurs contribuent au déclenchement de la maladie, mais les plus importants sont le temps de doublement rapide des bactéries et leur capacité à libérer de l'endotoxine, molécule toxique la plus puissante et dont les taux sont en corrélation directe avec la gravité des manifestations cliniques, et des cytokines pro-inflammatoires. Elles touchent avant tout des sujets sans pathologie sous-jacente même si des facteurs de risque sont connus.

Les facteurs de survenue sont multiples. Ils ont liés :

- à la bactérie : certaines lignées sont hypervirulentes grâce à leur capacité à résister aux défenses immunitaires ;
- et/ou liés à l'hôte : des données de l'Assurance maladie sur six ans (2012-2017) permettent de définir les facteurs de risque :⁷

- la prématurité : l'incidence est significativement plus élevée chez les prématurés, surtout de moins de 32 SA, que chez les nourrissons nés à terme, avec un risque plus élevé de séquelles ;⁸

- un déficit immunitaire : l'immunodéficience congénitale, ainsi que les déficits en properdine et complément, l'immunodéficience acquise en général et les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en particulier, et l'asplénie/hyposplénie ;

- l'état de la muqueuse respiratoire : une bronchite, une pneumopathie ou une bronchiolite à virus respiratoire syncytial nécessitant une hospitalisation au cours des six derniers mois ont été associées significativement à une hospitalisation pour IIM. La grippe était à la limite de la significativité dans cette étude ;

- les maladies auto-immunes, l'hémophilie et les troubles respiratoires chroniques sévères étaient également fortement associés.

Un environnement défavorisé socialement (statut CMU-c) est associé à un risque accru d'hospitalisation, particulièrement pour les nourrissons de moins de 1 an.⁷

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

DIAGNOSTIC *NEISSERIA MENINGITIDIS*



Figure. Purpura fulminans dans un contexte de choc septicémique méningococcique. Collection : Dr Hervé HAAS.

H. Haas déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises GSK, MSD, Sanofi, Pfizer, UPSA ; et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par GSK, MSD, Sanofi, Pfizer.

M. Caseris déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises GSK, MSD, Sanofi, Pfizer, UPSA ; et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès par GSK, MSD, Sanofi, Pfizer.

Biologie

Le diagnostic repose sur l'isolement bactériologique, la détection d'antigènes ou d'ADN de Nm dans un liquide normalement stérile (sang, liquide cébrospinal [LCS], liquide synovial ou pleural). La sensibilité de la culture est réduite après le début de l'antibiothérapie, les tests fondés sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR) sont de plus en plus utilisés. Cette confirmation microbiologique est nécessaire pour répondre à la définition de cas confirmé.

Présentations cliniques des IIM

Les manifestations cliniques peuvent se présenter indépendamment ou en combinaison.

Présentations fréquentes

Méningite (> 50 %) : associée raideur de la nuque, céphalées et vomissements, photophobie. Chez le nourrisson, cette raideur de la nuque est remplacée par une hypotonie axiale. Les éléments cliniques évocateurs sont : le caractère grognon, les geignements, l'hyperesthésie cutanée, les troubles de la conscience

(sommolence inhabituelle, agitation, inconsolable) et des modifications du comportement : une perte de l'interactivité et un refus répété du biberon. Le bombement de la fontanelle est très évocateur. Septicémie méningococcique (de 5 à 20 %) : due à la prolifération rapide dans le sang d'une concentration très élevée de méningocoques et de ses endotoxines. Le syndrome infectieux associé douleurs aux jambes, extrémités froides (mains et pieds) et couleur anormale de la peau (marbrée, grise, pâle). Son signe le plus caractéristique est le purpura, rapidement extensif et nécrotique. Choc septique méningococcique (20 %) : caractérisé par une réponse inflammatoire fulminante de l'hôte à l'invasion bactérienne, souvent combinée à un purpura fulminans (figure). Cela se traduit par une défaillance cardiovasculaire, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), des défaillances multiples d'organes. Le taux de létalité est très élevé, et les séquelles sont graves, en lien avec l'ischémie.

Présentations moins fréquentes

La pneumonie bactériémique peut toucher jusqu'à 15 % des patients atteints d'IIM, plus fréquente chez les sujets âgés, bien que décrite aussi chez l'adolescent.⁹ D'autres manifestations sont moins courantes (< 5 %), comme la conjonctivite, l'endophtalmie, l'épiglottite, l'arthrite septique, la péricardite septique, les myocardites et des formes abdominales. Le sérotype W a augmenté de prévalence ces dernières années, il peut se présenter sous formes atypiques, notamment des symptômes gastro-intestinaux, arthrite septique et pneumonie bactériémique mais aussi épiglottites.¹⁰ En France, 13 cas d'épiglottites étaient associés à un sepsis, et le sérotype W est sur-représenté (62 %), avec une proportion encore plus élevée pour la période post-pandémique (75 %) que pour la période pré-pandémique (40 %).¹¹ Les IIM ont pour caractéristiques principales d'être imprévisibles, de diagnostic difficile et dans certains cas peuvent être graves. Les signes très précoces ne sont pas spécifiques. Les symptômes rapportés pendant les six premières heures sont la fièvre, l'anorexie, les nausées/vomissements et l'irritabilité. Les nouveaux signes identifiés entre H7 et H12 sont les douleurs des membres inférieurs, les extrémités froides et les troubles de la coloration cutanée. Les signes classiques tels que le purpura, le syndrome méningé et les troubles de la conscience sont tardifs, survenant après douze heures d'évolution. Les symptômes initiaux non spécifiques entraînent des retards diagnostiques et des taux de létalité plus élevés. Le délai médian d'admission à l'hôpital est de dix-neuf heures dans une infection où chaque heure compte.¹² Dans une étude française, 28,2 % des sujets ont consulté un médecin généraliste, un pédiatre, un médecin hospita-

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

DIAGNOSTIC *NEISSERIA MENINGITIDIS*

lier ou le service des urgences dans les trois jours précédant leur admission.¹³ La mortalité globale reste supérieure à 10 % depuis plus de vingt ans malgré les progrès de la réanimation et de l'antibiothérapie. La létalité élevée en 2023 des IIM W (19 % vs 7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y) confirme la virulence de ces souches.¹

Les séquelles sont neurologiques (déficit moteur, ataxie, paralysie des nerfs crâniens, épilepsie...), sensorielles (surdité, à rechercher systématiquement), cognitives et psychiatriques (troubles des apprentissages, déficit cognitif, neurodéveloppemental, désordres neuropsychiatriques). Elles peuvent être aussi systémiques et orthopédiques : nécrose tissulaire, amputations, altération d'un cartilage de croissance, parfois insuffisance rénale. En France, 25,4 % des cas ont au moins une séquelle mise en évidence durant la période de suivi de six ans et 9,2 % ont présenté des séquelles multiples.¹³

Conclusion

Les IIM sont des pathologies imprévisibles, de diagnostic difficile en raison de premiers symptômes souvent aspécifiques, entraînant fréquemment un retard de diagnostic. Les présentations les plus sévères

sont la méningite, la septicémie et le choc méningococcique, pouvant se combiner. Elles sont d'une extrême gravité, avec un taux de létalité en moyenne de 10 % et de séquelles chez les survivants de plus de 25 %, qui nécessitent un accompagnement prolongé. ●

MOTS CLÉS :

méningocoque, infection invasive, méningite, choc, purpura.

KEYWORDS :

meningococcus, invasive infection, meningitis, shock, purpura.

RÉSUMÉ DIAGNOSTIC DES INFECTIONS INVASIVES À *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Les infections invasives à méningocoques sont imprévisibles, de diagnostic difficile et dans certains cas peuvent être d'une extrême gravité, avec un risque élevé de décès et de séquelles chez les survivants. Elles touchent majoritairement des sujets sans pathologie sous-jacente même s'il existe des facteurs de risque. Les formes cliniques les plus fréquentes sont les méningites, les septicémies et le choc septique méningococcique dont le purpura fulminans, et peuvent se combiner. Les présentations atypiques, notamment les pneumonies, les épiglottites et les formes digestives sont de plus en plus souvent rencontrées, en particulier depuis l'augmentation de l'incidence des sérogroupes W et Y. Elles peuvent conduire à des erreurs de diagnostic et sont associées à des taux de létalité plus élevés.

SUMMARY DIAGNOSIS OF INVASIVE *NEISSERIA MENINGITIDIS* INFECTIONS

Invasive meningococcal infections are unpredictable, difficult to diagnose and extremely serious, with a high risk of death and sequelae in survivors. They primarily affect subjects with no underlying pathology, but risk factors have been identified. The most frequent clinical forms are meningitis, septicemia and meningococcal septic shock, including purpura fulminans. Atypical presentations, such as pneumonia, epiglottitis and digestive tract infections, are increasingly common, especially since the incidence of serogroups W and Y has risen. They can lead to misdiagnosis and are associated with higher case-fatality rates.

RÉFÉRENCES

1. Infections invasives à méningocoque : recrudescence de cas en France en 2023. Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/infections-invasives-a-meningocoque-recrudescence-de-cas-en-france-en-2023>. (Consulté le 28 août 2024).
2. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):853-61.
3. DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf
4. Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008;197:737-43.
5. MacLennan JM, Rodrigues C, Bratcher HB, et al. Meningococcal carriage in periods of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison of UKMenCar1-4 cross-sectional survey results. *Lancet Infect Dis* 2021;21(5):677-87.
6. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2001;19:1327-46.
7. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, Emery C, Nachbar G, Pribil C, Loncle-Provot V. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(6):1858-66.
8. Calvert A, Campbell H, Heath PT, Jones CE, Le Doare K, Mensah A, Ladhani S. Risk of Invasive Meningococcal Disease in Preterm Infants. *Open Forum Infect Dis* 2024 Apr 15;11(4):ofae164.
9. Säll O, Stenmark B, Glimmäker M, et al. Clinical presentation of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 1995-2012. *Epidemiol Infect* 2017;145(10):2137-43.
10. Birrell MT, Strachan J, Holmes NE, et al. Clinical manifestations of invasive meningococcal disease in Victoria with the emergence of serogroup W and serogroup Y *Neisseria meningitidis*. *Int Med J* 2021;51:390-7.
11. Taha S, Hong E, Denizon M, et al. The rapid rebound of invasive meningococcal disease in France at the end of 2022. *J Infect Public Health* 2023;16:1954-60.
12. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367(9508):397-403.
13. Weil Olivier C, Taha MK, Bouée S, et al. Care pathways in invasive meningococcal disease : a retrospective analysis of the french national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1) e 2021764.

Découvrez la version digitale

de ce supplément de
La Revue du Praticien



BIEN MAÎTRISER LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES POUR AGIR TÔT

Téléchargez, partagez, imprimez ou
sauvegardez les articles de ce numéro !

Autant de possibilités pour profiter à
votre rythme du contenu de ce numéro
supplément.



Points clés à retenir :
téléchargez la **fiche de synthèse** !



<https://www.larevuedupraticien.fr/e-supplements>

Traitement antibiotique des infections invasives méningococciques

Dr Hervé Haas^{1,2,4},
Dr Marion Caseris^{3,4}

1. Centre hospitalier
Princesse-Grace,
Monaco

2. Centre hospitalier
universitaire
de Nice, hôpital
Archet 2, Nice,
France

3. Hôpital
universitaire
Robert-Debré,
Paris, France

4. Groupe de
pathologie
infectieuse
pédiatrique, France

herve.haas
@chpgg.mc

H. Haas déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises GSK, MSD, Sanofi, Pfizer, UPSA ; et avoir été pris en charge, à lors de congrès, par GSK, MSD, Sanofi, Pfizer.

Cet article fait partie d'un supplément réalisé avec le soutien institutionnel de GSK sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

La prise en charge des infections invasives méningococciques (IIM) comprend plusieurs aspects selon que l'on considère le traitement thérapeutique probabiliste, le cas confirmé et les cas contacts d'un malade.

Lors d'une suspicion d'infection à *Neisseria meningitidis* (Nm), les éléments fondamentaux pour réduire la morbidité et la mortalité sont l'instauration précoce d'une antibiothérapie et l'attention portée à l'état hémodynamique des patients.^{1,2}

Bien que des cas de résistance à la pénicilline ainsi qu'à la ciprofloxacine aient été décrits dans le monde, les souches de Nm en France restent sensibles pour la majorité³⁻⁵. La sensibilité diminuée à la pénicilline G et à l'amoxicilline apparaît stable en France, et principalement décrite pour le séro-groupe B.⁶ La résistance de Nm aux céphalosporines de troisième génération (C3G) a rarement été rapportée, en dehors de l'Inde.⁷ En France, 2 % des Nm invasifs au cours de la période 2013-2015 présentaient une sensibilité réduite aux C3G en raison d'une mutation de la protéine de liaison à la pénicilline (CMI céfotaxime de 0,047 à 0,125 µg/mL).⁸ Bien que ces données soient préoccupantes, le taux de résistance de Nm aux C3G semble stable et fait l'objet d'une surveillance étroite.⁹

Les C3G sont donc généralement recommandées dans les schémas antibiotiques pour le traitement empirique de la méningite bactérienne avant que l'agent pathogène

responsable n'ait été identifié. La ceftriaxone a l'intérêt supplémentaire d'éliminer efficacement le portage nasopharyngé de Nm après une seule dose.

En cas de suspicion clinique de purpura fulminans en préhospitalier

Du fait de son extension extrêmement rapide, sa prise en charge est une urgence. Tout malade présentant des signes infectieux avec, à l'examen clinique sur un patient totalement dénudé, la présence d'un purpura (ne s'effaçant pas à la vitropression) et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm, doit bénéficier d'une prise en charge urgente avec appel systématique au Samu-centre 15 afin d'organiser le transfert vers la réanimation la plus proche. Il est indispensable de mettre en place une ou plusieurs voies veineuses afin de réaliser un remplissage vasculaire dans le cadre du traitement de l'état de choc. Une antibiothérapie appropriée aux IIM doit être débutée sans délai et ne doit pas être retardée par la réalisation d'une hémoculture ou d'un prélèvement sanguin. L'important est d'administrer en urgence un antibiotique de la classe des C3G, de préférence ceftriaxone ou, si indisponibilité, céfotaxime, si possible par voie intraveineuse, à défaut par voie intramusculaire, à la posologie de 50 mg/kg (1g au maximum) quelle que soit la C3G.¹⁰ Dans la mesure où

l'allergie à la pénicilline n'est qu'exceptionnellement croisée avec les C3G, l'injection de ceftriaxone n'est contre-indiquée qu'en cas d'allergie grave à la pénicilline (œdème de Quincke ou de choc anaphylactique). Dans ce cas, une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine) peut être utilisée.

Traitement de l'IIM

Prise en charge initiale

Quelle que soit la présentation clinique, la prise en charge thérapeutique initiale des IIM est la même. Elle doit être urgente et agressive. Le traitement en unité de réanimation de l'état de choc est fondamental, avec remplissage vasculaire, soutien cardiaque par des catécholamines (noradrénaline, dopamine), assistance ventilatoire et traitement de l'élévation de la pression intracrânienne en cas de méningite sévère. La ponction lombaire est recommandée quand l'état hémodynamique et neurologique le permet.

On utilise en probabiliste une C3G injectable céfotaxime (50 mg/kg/H6) ou ceftriaxone (75 mg/kg/24 h en 1 ou 2 fois).

L'isolement du patient hospitalisé est recommandé jusqu'à vingt-quatre heures après le début de l'antibiothérapie, et des précautions gouttelettes sont nécessaires en plus des précautions standard, notamment pour les soignants, par le port d'équipements de protection individuelle (gants, tablier, masque, etc.) et si possible port de masque chirurgical pour le patient.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

INDICATIONS DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE COMME DÉFINI PAR LA DGS		
Situations	Antibioprophylaxie recommandée	Antibioprophylaxie NON recommandée sauf exceptions
Entourage proche		
Milieu familial	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	Personnes ayant participé à une réunion familiale
Garde à domicile	Personnes vivant ou gardées sous le même toit	
Milieu extrafamilial	Flirt Amis intimes	Personnes ayant participé à une soirée ou à un repas entre amis
Collectivité d'enfants		
Structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes-garderies...)	Enfants et personnels de la même section	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centre de loisirs Activités périscolaires	Amis intimes Enfants ayant fait la sieste dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Centres ou camps de vacances	Amis intimes Enfants ayant dormi dans la même chambre	Voisins de réfectoire Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités
Milieu scolaire et autres structures apparentées		
École maternelle	Amis intimes Tous les enfants et personnels de la classe	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins de bus scolaire, voisins de réfectoire
École élémentaire Collège Lycée Internat	Amis intimes Voisins de classe Personnes ayant dormi dans la même chambre	Enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités Voisins de bus scolaire, voisins de réfectoire
Université	Amis intimes	Cf. « Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants »
Situations impliquant des contacts potentiellement contaminants		
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale sans masque de protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage	Autres personnels ayant pris en charge le malade
Sports	Partenaire(s) du malade (uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolongés en face à face : judo, rugby, lutte)	Autres personnes présentes à l'entraînement
Soirée dansante Boîte de nuit	Personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en dehors du flirt ou des amis intimes déjà identifiés)	Autres personnes ayant participé à la soirée
Voyage : avion, bus, train	Personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage Personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade	
Milieu professionnel		Personnes travaillant dans les mêmes locaux
Institutions	Personnes partageant la même chambre	Toute autre personne faisant partie de l'institution
Milieu carcéral	Amis intimes Personnes partageant la même cellule	Personnes ayant des activités partagées

Tableau. BO Santé – Protection sociale – Solidarité n° 2018/9 du 15 octobre 2018, page 24.

Prise en charge après diagnostic microbiologique

L'IIM est à déclaration obligatoire. On définit différents cas.

Cas confirmé : cas cliniquement compatible ET isolement de Nm à partir d'un site habituellement stérile tel que le sang, les liquides cérébrospinal, synovial, pleural, péricardique, ou isolement à partir d'une lésion cutanée pétéchiales ou purpuriques ;

ou

détection d'acide nucléique spécifique de Nm (PCR) dans un échantillon obtenu à partir d'un site corporel normalement stérile (ex : sang ou LCS ou lésion cutanée).

Cas probable : cas cliniquement compatible ET un résultat positif du test antigénique ou de l'immunohistochimie d'un tissu fixé.

Cas suspect : cas cliniquement compatible ET présence de diplocoques à Gram négatif dans tout liquide stérile (ex : LCS, liquide synovial ou grattage de lésion pétéchiale ou purpurique) ; ou purpura fulminans clinique sans culture positive.

Une fois le diagnostic microbiologique d'infection à Nm établi, si la souche a une sensibilité conservée à l'amoxicilline (CMI amoxicilline \leq 0,125 mg/L), il est possible d'utiliser l'amoxicilline (200 mg/kg/H6 en IV). Si la CMI dépasse ce seuil, il est recommandé de maintenir les céphalosporines.⁹ Si la dexaméthasone a été administrée avant la ponction lombaire, chez l'enfant, il n'est pas recommandé de la poursuivre.

La durée de traitement est de cinq jours.¹¹⁻¹²

La chimioprophylaxie postexposition

La décision d'administrer une chimioprophylaxie aux contacts est fondée sur le risque lié à une exposition aux sécrétions du patient infecté. Elle devrait idéalement être mise en place dans les vingt-quatre heures suivant l'identification du patient index, et n'est

SCHEMA DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

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

- Adulte : 600 mg (2 gélules de 300 mg), deux fois par jour.
- Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour.
- Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour.
- Femme enceinte : la rifampicine peut être utilisée. En cas d'utilisation de la rifampicine dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi, afin de prévenir leur apparition, une dose de 0,5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance.
- Jeunes filles et femmes en âge de procréer : du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est microdosé.

2. En cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine ou en cas d'infection répétée dans une même communauté :

* Ciprofloxacine par voie orale, en dose unique :

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

* Ceftriaxone par voie injectable, en dose unique :

- adulte : injection unique de 250 mg ;
- enfant, nourrisson, nouveau-né : injection unique de 125 mg ;

NB : chez le nouveau-né, un avis spécialisé peut être requis compte tenu de certaines contre-indications de la ceftriaxone dans cette classe d'âge.

- femme enceinte : la ceftriaxone peut être utilisée.

Extrait de DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf

pas indiquée plus de deux semaines après l'exposition.

Une revue récente qui comprenait des études non randomisées, comparant des groupes traités et non traités, a démontré que la chimioprophylaxie (conformément aux directives locales) des contacts familiaux réduisait le risque de développer une méningococcie (risque relatif [RR] : 0,11 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95] : 0,02-0,58). Aucune étude portant sur des contacts non familiaux ne répondait aux critères d'inclusion. Sur la base de quatre études, le taux d'at-

taque parmi les contacts familiaux non traités a été estimé à 5 cas pour 1 000 contacts familiaux.¹³ L'absence éventuelle de réponse au vaccin antiméningococcique ou un taux d'anticorps circulants bactéricides trop faible, ou les deux, peuvent rendre les personnes vaccinées susceptibles de contracter la maladie. Les contacts étroits et en particulier les contacts familiaux, quel que soit leur statut vaccinal, même avec des vaccins contre le groupe capsulaire concerné, doivent recevoir rapidement une chimioprophylaxie (tableau).

M. Caseris déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises GSK, MSD, Sanofi, Pfizer, UPSA ; et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par GSK, MSD, Sanofi, Pfizer.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

MOTS-CLÉS :

infection invasive, méningocoque, antibiotique, chimioprophylaxie.

KEYWORDS:

invasive infection, meningococcus, antibiotic, chemoprophylaxis.

Le risque de transmission aux professionnels de santé est faible. La prophylaxie est recommandée pour les soignants exposés aux sécrétions respiratoires des patients infectés, avant ou moins de vingt-quatre heures après le début de l'antibiothérapie, comme les personnes effectuant des soins sans protection lors d'une intubation ou une aspiration, ou de la gestion des sondes endotrachéales, qui doivent être considérés comme des contacts étroits.

La rifampicine, la ceftriaxone et la ciprofloxacine éradiquent la colonisation nasopharyngée par Nm et sont recommandées pour la chimioprophylaxie¹² (encadré). Bien que la ciprofloxacine soit la plus facile à administrer (voie orale en une seule dose), son usage est restreint chez l'enfant et la femme enceinte, et des cas de résistance ont été sporadiquement signalés dans le monde entier, y compris en Europe.¹⁴ Sur la base d'une étude suggérant que l'azithromycine peut également éliminer le portage méningococcique, la ceftriaxone, la rifampicine ou l'azithromycine ont été recommandées pour l'éradication du portage méningococcique dans les régions

où une résistance à la ciprofloxacine a été identifiée.¹⁵ Comme la pénicilline n'éradique pas de manière fiable la colonisation nasopharyngée, un traitement supplémentaire est recommandé au moment de la sortie de l'hôpital pour éradiquer la colonisation chez les patients qui n'ont pas été traités par ceftriaxone ou céfotaxime.

La vaccination de l'entourage par un vaccin conjugué est à proposer, en plus de la chimiothérapie, s'il s'agit d'un cas lié au sérotype A, C, WouY. Celle contre le sérotype B peut être discutée lors de situations de cas groupés. La vaccination doit être réalisée dans les dix jours suivant le début de l'hospitalisation du cas index. ●

RÉSUMÉ TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES INFECTIONS INVASIVES MÉNINGOCOCCIQUES

Les infections invasives méningococciques (IIM) sont des pathologies qui peuvent dans certains cas devenir sévères justifiant une antibiothérapie très précoce afin de limiter les complications et les décès. Trois situations différentes peuvent se présenter : 1) suspicion clinique de purpura fulminans en préhospitalier ; 2) IIM confirmée ou fortement suspectée ; 3) chimioprophylaxie postexposition des cas contacts d'un malade. Dans les deux premières situations, les céphalosporines de troisième génération (C3G), céfotaxime ou ceftriaxone, sont les antibiotiques de référence, et ont l'avantage d'avoir un impact sur le portage nasopharyngé du méningocoque. La chimioprophylaxie des sujets contacts repose sur la rifampicine, mais la ciprofloxacine (sous réserve d'une sensibilité conservée) et les C3G sont des alternatives possibles.

SUMMARY ANTIBIOTIC TREATMENT OF INVASIVE MENINGOCOCCAL INFECTION

Invasive meningococcal infections (IMI) are extremely severe pathologies that justify very early antibiotic therapy to limit complications and death. Three different situations may arise: 1) clinical suspicion of purpura fulminans in the pre-hospital setting, 2) confirmed or strongly suspected IMI, 3) post-exposure chemoprophylaxis of a patient's contacts. In the first two situations, 3rd generation cephalosporins (C3G), cefotaxime or ceftriaxone are the reference antibiotics, and have the advantage of having an impact on nasopharyngeal carriage of meningococcus. Chemoprophylaxis of contact subjects is based on rifampicin, but ciprofloxacin (subject to retained sensitivity) and C3Gs are possible alternatives.

RÉFÉRENCES

1. Public Health Laboratory Service; Public Health Medicine Environmental Group. Scottish Centre for Infection and Environmental Health. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Commun Dis Public Health* 2002;5:187-204.
2. Jolly K, Stewart G. Epidemiology and diagnosis of meningitis: results of a five-year prospective, population-based study. *Commun Dis Public Health* 2001;4:124-9.
3. McNamara LA, Potts C, Blain AE, et al. Detection of ciprofloxacin-resistant, beta-lactamase-producing *Neisseria meningitidis* serogroup Y isolates - United States, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:735-9.
4. Tsang RSW, Ahmad T, Jamieson FB, Tyrrell GJ. WGS analysis of a penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* strain containing a chromosomal ROB-1 beta-lactamase gene. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:22-8.
5. Hong E, Deghmane A, Taha M. Acquisition of beta-lactamase by *Neisseria meningitidis* through possible horizontal gene transfer. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00831-e00818.
6. CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, bilan des activités scientifiques et techniques 2017-21. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/rapports-d-activite>
7. Manchanda V, Bhalla P. Emergence of non-ceftriaxone susceptible *Neisseria meningitidis* in India. *J Clin Microbiol* 2006;44(11):4290-1.
8. Deghmane A, Hong E, Taha M. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:95-8.
9. Harcourt BH, Anderson RD, Wu HM, et al. Population-based surveillance of *Neisseria meningitidis* antimicrobial resistance in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(3):ofv117.
10. INSTRUCTION N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf.
11. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, et al. Management of acute community acquired bacterial meningitis. Long version with arguments. *Med Mal Infect* 2019;49:405-41.
12. Gillet Y, Grimprel E, Haas H, Yaghy M, Dubos F, Cohen R. Antibiotic treatment of neuro-meningeal infections. *Infect Dis Now*, 53, 8, Supplement, Nov 2023, 104788.
13. Purcell B, Samuelsson S, Hahne SJM et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328,7452:1339.
14. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:621-9.
15. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW, et al. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):816-9.

Stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques

Pr Joël Gaudelus

Hôpitaux universitaires Paris-Seine Saint-Denis, université Paris-XIII, membre du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, membre d'Infovac.

jgaudelus@gmail.com

L'auteur déclare avoir participé à des groupes de travail et à des enseignements post universitaires pour GSK et Sanofi.

Cet article fait partie d'un supplément réalisé avec le soutien institutionnel de GSK sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

La « méningite cérébrospinale » et plus généralement les infections invasives à méningocoques (IIM) ont toujours été une hantise pour les populations concernant leurs enfants et pour les professionnels de santé en raison de leur rapidité d'évolution et de leur gravité potentielle. La vaccination contre les méningocoques est à ce jour le moyen de prévention le plus efficace. Elle doit s'adapter à l'épidémiologie. Elle est complétée par l'antibioprophylaxie autour d'un cas.

Les vaccins contre les méningocoques

Les méningocoques sont des germes dits « encapsulés », limités par une capsule dans laquelle se situe l'antigène spécifique, polysaccharidique, de chacun des sérogroupes dénommés par des lettres majuscules. Les sérogroupes A, B, C, W, X et Y sont responsables de plus de 90 % des IIM. La présence de cet antigène dans le corps humain induit la production d'anticorps (AC) bactéricides. Les enfants de moins de 2 ans, du fait de leur immaturité immunitaire, sont incapables de produire des AC contre les polysaccharides. Cela explique la forte incidence des infections à méningocoques dans cette tranche d'âge. Les antigènes polysaccharidiques sont des antigènes dits T-indépendants, ne faisant intervenir que les lymphocytes B. Les premiers vaccins efficaces sont apparus avec la maîtrise du procédé dit « de conjugaison », qui consiste à lier chimiquement de façon stable le poly-

saccharide spécifique de sérotype avec une protéine, dite porteuse, pouvant varier d'un vaccin à un autre. Ainsi conjugué, l'ensemble protéine-polysaccharide acquiert les propriétés immunologiques de la protéine, c'est-à-dire celles d'un antigène T-dépendant, faisant intervenir une coopération des lymphocytes T (CD4 + *helper*) avec les lymphocytes B. Cette conjugaison permet une production d'AC dès l'âge de 6 semaines en quantité plus importante, de meilleure qualité (meilleure affinité), induit une mémoire immunitaire et agit sur le portage nasopharyngé des méningocoques. Ces vaccins conjugués sont susceptibles d'induire non seulement une protection individuelle chez les sujets vaccinés mais aussi une protection collective chez les non-vaccinés du fait de leur action sur le portage et de la diminution de la circulation du pathogène qui en découle.

Le prototype de ce type de vaccin a d'abord été le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b, introduit dans le calendrier vaccinal en 1992, qui s'est révélé rapidement très efficace. Cette expérience positive a permis la mise au point du vaccin contre le méningocoque C conjugué, puis des vaccins conjugués tétravalents ACWY. Un vaccin contre le méningocoque A conjugué a été également élaboré, destiné à vacciner les enfants de la région du globe qui va du Sénégal à l'Éthiopie, dénommée « ceinture méningitique », dans laquelle l'incidence des méningites à méningocoques, principalement du sérotype A, était la plus élevée.

Les essais de fabrication d'un vaccin contre les méningocoques B par le procédé de conjugaison ont tous été des échecs du fait d'une parenté antigénique entre le polysaccharide spécifique B et certains polysaccharides de nos membranes neuronales. Ces échecs ont conduit à la mise au point d'un vaccin protéique. Des protéines antigéniques induisant la fabrication d'AC bactéricides ont été sélectionnées. Ce sont des protéines très conservées donc peu sujettes aux mutations. Elles sont nécessaires à la survie et à la virulence de la bactérie. A trois de ces protéines il a été ajouté une OMV (Outer Membrane Vesicle) contenant la porine A extraite d'une souche de Nouvelle Zélande pour constituer le vaccin 4CMenB. Un autre vaccin méningococcique B existe, constitué d'une seule protéine (fHbp) de deux sous-famille A et B. Il n'a l'AMM qu'à partir de 10 ans. Ces vaccins contre le méningocoque B s'affranchissent de la spécificité des polysaccharides.

Pourquoi vacciner contre les IIM ?

Trois raisons au moins justifient la vaccination contre les IIM : elles sont imprévisibles, de diagnostic difficile à leur début, et graves.

Imprévisibilité

Les IIM peuvent frapper n'importe qui, n'importe quand et elles peuvent avoir une évolution foudroyante en quelques heures. Elles touchent avant tout des sujets sans pathologie sous-jacente, même si des facteurs de risque ont pu être mis en évidence.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

Difficulté de diagnostic à leur début

Un travail effectué au Royaume-Uni¹ concernant une série de 448 enfants âgés de 0 à 16 ans atteints d'infection méningococcique prouvée, dont 103 décédés, a montré que, sur les 324 enfants vus par un médecin généraliste, seulement 51 % avaient été adressés à l'hôpital. Ceci est dû au fait que dans les six à huit premières heures les signes n'avaient rien de spécifique : fièvre, irritabilité, perte d'appétit, nausées, maux de gorge, rhinorrhée, etc. Ce n'est qu'entre douze et quinze heures que survenaient les signes évocateurs : syndrome méningé, photophobie, douleur des membres, extrémités froides, purpura, etc. Lorsque les enfants étaient vus plus tard, entre seize et vingt-quatre heures : confusion, convulsions, choc septique, défaillance multiviscérale, et parfois décès ont été le plus souvent rapportés. Le délai médian d'admission à l'hôpital était de dix-neuf heures (dans une infection où chaque heure compte).

Une étude française récente, effectuée à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram) de 2012 à 2017, confirme cette difficulté.² Sur les 3 252 cas d'IIM tous âges et tous sérogroupes confondus répertoriés durant cette période, 28,2 % ont consulté au moins un médecin généraliste, un pédiatre, un médecin hospitalier ou un service d'urgence dans les trois jours qui ont précédé leur admission pour IIM.

Gravité

La mortalité des IIM reste supérieure à 10 %, et ceci depuis plus de vingt ans malgré les progrès de la réanimation et de l'antibiothérapie. Elle a été évaluée à 12,9 % au cours des six ans de suivi dans l'étude du Sniiram, variable d'un séro-groupe à l'autre, et plus élevée pour le séro-groupe W, tenant à la fois aux difficultés diagnostiques et à la virulence de certains clones bactériens.

Les séquelles sont fréquentes et augmentent avec la durée du suivi. Elles sont neurologiques (déficit moteur, ataxie, paralysie des nerfs crâniens, épilepsie...), sensorielles (la surdité est une des séquelles les plus fréquentes), cognitives et psychiatriques (troubles des apprentissages, déficit cognitif, déficit neurodéveloppemental, désordres neuropsychiatriques). Elles peuvent être aussi systémiques et orthopédiques : nécrose tissulaire, amputation allant d'un segment de membre aux quatre membres, altération d'un cartilage de croissance à l'origine de troubles orthopédiques nécessitant une adaptation tout au long de la croissance, parfois insuffisance rénale. L'étude du Sniiram montre que 23,3 % des cas ont au moins une séquelle mise en évidence durant la période de suivi de six ans.

Une étude nationale suédoise³ de type cas-contrôle concernant les méningites bactériennes de l'enfant (moins de 18 ans) d'une durée médiane de suivi de 23,7 ans (IQR : 12,2 : 30,4) précise qu'à long terme les risques de séquelles les plus élevés sont les troubles du comportement et de la gestion des émotions, la surdité et les anomalies de la vision. Globalement, 29 % des enfants ont au moins une des séquelles étudiées.

Vaccination contre les méningocoques C

La recommandation vaccinale était depuis 2010 de faire une dose de Men C à l'âge de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans. Dans cette stratégie, les nourrissons de moins de 1 an devaient être protégés par la vaccination des adolescents et des jeunes adultes du fait de l'activité du vaccin sur le portage des souches. Cette stratégie a été un échec, qui s'est traduit par une augmentation du nombre des cas d'IIMC chez les enfants de moins de 1 an entre 2011 et 2016. Cet échec s'explique par le très mauvais taux de couverture vaccinale

(CV) obtenu chez les 15-19 ans (23 %) et les 20-24 ans (6,6 %) au 31 décembre 2015.⁴ Une stratégie similaire avec une vaccination à 12 mois et un rattrapage jusqu'à 18 ans avait été un succès aux Pays-Bas mais avec un taux de CV de plus de 90 % dans l'ensemble de la cible vaccinale.⁵ Devant cet échec dû à la non-vaccination des adolescents et/ou jeunes adultes, une injection de vaccin méningococcique C conjugué a été introduite à l'âge de 5 mois dans le calendrier vaccinal 2017 tout en maintenant la dose à 12 mois.

Vaccination contre les méningocoques ACWY

Les recommandations françaises jusqu'en 2024 ne concernaient que les personnes à haut risque d'IIM que sont :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur les méningocoques ;
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, W, Y, la vaccination devant alors être réalisée au plus tard dans les dix jours suivant l'hospitalisation du cas index ;
- les personnes se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hajj ou Umrah) ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W, notamment dans la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale ; la vaccination devant être réalisée au moins dix jours avant le départ ;
- les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre de sérogroupes élargi de méningocoques, soit les sujets :
 - atteints d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A,
 - présentant un déficit en properdine,

- avec une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Compte tenu des données épidémiologiques récentes (augmentation des cas d'IIM de séro-groupe W et de séro-groupe Y (voir l'article de M. Taha), plusieurs pays ont introduit les vaccins ACWY dans leur calendrier vaccinal et ont pu évaluer leur efficacité. Les données disponibles sur l'impact en vie réelle des vaccins tétravalents, issues des études récentes conduites dans les pays ayant mis en place la vaccination (au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Chili et en Australie), montrent un bénéfice direct de cette vaccination chez les personnes éligibles, en particulier sur le taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro-groupe W. Les données d'impact indirect, relevées dans les différentes études, montrent également un bénéfice indirect dans les populations non vaccinées.^{6,7} Aux Pays-Bas, par exemple,⁸ où la couverture vaccinale était de 93 % et 86 % respectivement chez les nourrissons de 14 mois et les adolescents de 14 à 18 ans, une réduction du taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro-groupe W de 82 % (intervalle de confiance à 95 % [IC à 95 %] : 18-96) a été observée dans le groupe d'âge éligible à la vaccination et une réduction de 57 % (IC à 95 % : 34-72) a été observée dans le groupe d'âge non éligible à la vaccination (adultes âgés de 45-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus).

Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont similaires, quelles que soient la formulation et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel.⁶ Une méta-analyse, publiée en 2023,⁹ confirme la sécurité d'emploi des vaccins tétravalents et l'absence de différence entre les différentes formulations en termes de sécurité d'emploi.

Recommandations 2024 des vaccins tétravalents ACWY

Compte tenu de l'augmentation des IIMW et IIMY et des résultats rapportés dans les pays ayant mis en place cette vaccination, les recommandations françaises sont désormais les suivantes⁶ :

- la vaccination MenACWY remplace la vaccination contre le méningocoque C chez le nourrisson et devient obligatoire.¹⁰ Dans les 6 premiers mois de vie, un vaccin est disponible à partir de 6 semaines, mais il nécessite 2 injections à 2 mois d'intervalle chez les moins de 6 mois. À partir de l'âge de 6 mois une seule dose est nécessaire avant un an. Dans tous les cas, un rappel doit être fait à 12 mois. Ce rappel peut être effectué par l'un des 2 vaccins ayant l'AMM à cet âge qui sont considérés comme interchangeables.¹¹ À partir de l'âge de 12 mois, une seule dose de vaccin Men ACWY est nécessaire ;

- cette vaccination est également recommandée chez les adolescents chez qui les trois vaccins MenACWY disponibles peuvent être utilisés. Une seule dose suffit. Le deuxième pic d'IIM couvrant l'âge de 15 à 25 ans et la durée actuellement connue de l'efficacité des vaccins tétravalents conjugués ACWY étant d'au moins dix ans, l'âge de la vaccination est recommandé dans l'intervalle 11-14 ans qui est déjà un rendez-vous vaccinal pour les vaccins tétravalents dTcaP et papillomavirus ;

- il est par ailleurs recommandé d'effectuer un rattrapage (une seule dose) chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 25 ans. Ce rattrapage est essentiel dans la stratégie vaccinale. Sachant que les adolescents et les jeunes adultes constituent le réservoir des méningocoques, la vaccination de cette population diminue la circulation des méningocoques du fait de son efficacité sur le portage et contribue à la protection des non-vaccinés ;

- il est recommandé de faire un rappel à 5 ans dans les populations à risques.

Vaccination contre les méningocoques B

La recommandation française depuis 2022 est de vacciner tous les nourrissons jusqu'à 24 mois contre les IIMB par le vaccin protéique 4CMenB. Cette vaccination est également recommandée chez les sujets à haut risque d'IIM et leur entourage. Le Royaume-Uni a été le premier à vacciner les nourrissons (cohorte de 650 000 enfants) suivant un schéma 2 + 1 à M2, M4, M12 en coadministration avec un hexavalent, le vaccin conjugué pneumococcique 13-valent (VPC13), et le vaccin rotavirus pour les deux premières doses, le vaccin triple rougeole, oreillons, rubéole (ROR) et un vaccin Hib-MenC pour le rappel. La tolérance de ce vaccin a été étudiée sur plus de 1 million d'enfants.¹² Compte tenu du nombre d'antigènes administrés le même jour, les Anglais préconisent une prophylaxie par le paracétamol (une dose au moment de l'injection, puis six heures et douze heures plus tard) après avoir vérifié que cette prophylaxie ne modifie pas l'immunogénicité des différentes valences administrées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont locaux (douleur, parfois nodule) et une fièvre dans environ 40 % des cas. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave rapporté. La réactogénicité n'a pas entravé la réalisation d'un schéma vaccinal complet.⁹ L'efficacité du 4CMenB a été évaluée en vie réelle. Introduit en Angleterre en 2015, la CV a été rapidement élevée : 92,5 % pour deux doses à 12 mois et 87,9 % pour trois doses à 2 ans en 2018. Suivant une méthodologie avant/après, cas attendus/cas observés, les cas d'IIMB ont diminué de 75 % dans la cible vaccinale durant les trois années qui ont suivi l'introduction du vaccin.¹³ Une réévaluation récente suivant une méthodologie différente a montré une efficacité pour trois doses de 80,1 % (IC à 95 % : 70,3-86,7).¹⁴

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

D'autres études ont confirmé une efficacité comparable.⁶ En Italie, à partir de l'étude cas-témoins, l'efficacité vaccinale (EV) de la vaccination complète dans les six régions est de 95,6 % (IC à 95 % : 71,7-99,1).¹⁵ Cette étude a par ailleurs montré qu'il fallait bien faire les deux premières doses avant l'âge de 6 mois. Le fait de les décaler entre 6 et 12 mois faisait perdre 20 à 30 % d'efficacité.

En Australie, où cette vaccination est recommandée en deux doses chez les adolescents, la réduction du nombre de cas dans cette population a été évaluée à 71 % (IC à 95 % : 15-90).¹⁶

Enfin, en Espagne,¹⁷ une étude cas-témoin montre une EV d'une vaccination complète vis-à-vis des IIM B de 71 % (IC à 95 % : 57-87). Dans cette étude, l'EV vis-à-vis des IIM tous sérogroupes confondus est de 76 % (IC à 95 % : 57-87) et chez les enfants de moins de 24 mois de 88 % (IC à 95 % : 68-95).

Ce vaccin n'est pas efficace sur le portage des souches.^{18,19}

En 2024, la vaccination contre le méningocoque B est devenue obligatoire chez les nourrissons en France.¹⁰ L'obligation vaccinale sera effective à partir du 1^{er} janvier 2025. Il n'y a pas de recommandation de vaccination des adolescents mais une demande de remboursement du vaccin pour les sujets de 15 à 25 ans qui en feront la demande.

Il est recommandé de faire un rappel à cinq ans dans les populations à risque.

Antibioprophylaxie autour d'un cas

L'antibioprophylaxie²⁰ a pour but d'éradiquer le portage de la souche chez les sujets contacts du cas index, de prévenir la diffusion de la souche dans la population et de réduire le risque de cas secondaires. Les sujets contacts sont les personnes exposées directement aux sécrétions rhinopharyngées d'un cas dans les dix jours précédant l'hospitalisation. En pratique, les personnes vivant au domicile et/ou ayant eu un contact à moins d'un mètre.

Elle doit être réalisée dans les plus brefs délais, si possible dans les vingt-quatre à quarante-huit suivant le diagnostic. Elle n'a plus d'intérêt au-delà de dix jours après le dernier contact avec le cas index.

Elle repose sur une antibiothérapie efficace sur *Neisseria meningitidis* ayant des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie. Son action doit être rapide et prolongée. L'antibiotique qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine. Elle se donne par voie orale pendant deux jours à la dose de 600 mg deux fois par jour chez l'adulte, 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg) chez le nourrisson et l'enfant, 5 mg/kg deux fois par jour chez le nouveau-né (moins de 1 mois).

En cas de contre-indication ou de résistance documentée et confirmée à la rifampicine, ou en cas d'infection répétée dans une même communauté : ciprofloxacine par

voie orale en dose unique, 500 mg chez l'adulte, 20 mg/kg chez l'enfant sans dépasser 500 mg, ou ceftriaxone par voie injectable en dose unique ; adulte : 500 mg, nouveau-né, nourrisson, enfants : 125 mg.

Les personnes ayant été en contact avec les sujets contacts du cas index ne sont pas considérées comme à risque.

Conclusion

Nous disposons de vaccins, armes dont l'efficacité est démontrée sur le terrain et dont la tolérance est acceptable pour lutter contre les IIM, infections imprévisibles, au diagnostic difficile à leur début, grevées d'une létalité importante et de lourdes et fréquentes séquelles. La vaccination est de loin la méthode la plus efficace. L'évolution récente de l'épidémiologie des IIM a conduit à modifier les recommandations. La vaccination Men ACWY remplace la vaccination Men C chez le nourrisson, chez qui elle devient obligatoire de même que la vaccination Men B. La vaccination Men ACWY est par ailleurs recommandée chez l'adolescent à 11-14 ans avec un rattrapage pour les 15-25 ans. ●

MOTS-CLÉS : méningite, bactériémie, méningococcémie, infections invasives à méningocoques, vaccins.

KEYWORDS: meningitis, bacteremia, meningococemia, meningococcal, invasive meningococcal disease, vaccines.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

STRATÉGIE DE PRÉVENTION

RÉSUMÉ STRATÉGIE DE PRÉVENTION DES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

La stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques (IIM) comprend la vaccination et l'antibioprophylaxie autour d'un cas. Les IIM sont des maladies imprévisibles, difficiles à diagnostiquer à leur début et graves : létalité de 12 %, séquelles de l'ordre de 20 à 25 % impactant la qualité de vie. Des vaccins conjugués A, C, ACWY permettent une protection individuelle et collective du fait de leur action sur le portage des souches. Des vaccins protéiques contre le sérotype B ont été mis au point. Ces vaccins ont démontré

leur efficacité sur le terrain et une tolérance acceptable chez l'enfant et l'adolescent. Les données épidémiologiques récentes ont conduit à modifier les recommandations vaccinales. La vaccination méningococcique ACWY remplace la vaccination contre le méningococcique C et devient obligatoire chez les nourrissons de même que la vaccination contre le méningocoque B. La vaccination ACWY est recommandée chez l'adolescent à 11-14 ans avec un rattrapage chez les sujets de 15 à 25 ans.

SUMMARY PREVENTION STRATEGY FOR INVASIVE MENINGOCOCCAL DISEASE

The prevention strategy for invasive meningococcal disease (IMD) includes vaccination and antibiotic prophylaxis in the vicinity of a case. IMD is unpredictable, difficult to recognize at an early stage, and very severe, with a mortality rate about 10 %, and 20 to 25 % of survivors suffering from permanent disabling sequelae that impact their quality of life. Meningococcal conjugate vaccines against A, C, ACWY provide both individual and collective protection due to their effect on meningococcal carriage. Protein-based vaccines against serogroup B have been deve-

loped. These vaccines demonstrate effectiveness in the field in children and adolescents with acceptable tolerance. Immunization programs have been adapted to recent epidemiologic modifications. Immunization with the ACWY meningococcal conjugate vaccine has replaced meningococcal C vaccination and is now mandatory for infants, along with the meningococcal B vaccine. The ACWY meningococcal vaccine is recommended for adolescents aged 11-14 years, with a catch-up program for those aged 15 to 25 years.

RÉFÉRENCES

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Philipps C, Bailey L et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.
2. Weil-Olivier C, Taha MK, Bouee S, Emery C, Loncle-Provot V, Nachbaur G, et al. Care pathways in invasive meningococcal disease : a retrospective analysis of the french national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(1):e2021764.
3. Mohanty S, Kosteniemmi UJ, Silverdal SA, Silfverdal SA, Salomonsson S, Iovino F, Sarpong EM, et al. Increased risk of long term disabilities following childhood bacterial meningitis in Sweden. *JAMA Network Open* 2024;7(1):e2352402. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.52402
4. Haut Conseil de la santé publique. Avis relative à la vaccination antiméningococcique C du 9 décembre 2016.
5. De Greeff SC. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:79-80.
6. Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B. 27 mars 2024.
7. Villena R, Kriz P, Tin Tin Htar M, Burman C, Findlow J, Balmer P, et al. Real-world impact and effectiveness of MenACWY-TT. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2251825. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2023.2251825>
8. Ohm N, Hahne JM, Van der Ende A, Sanders EAM, Berbers GAM, Ruijs WLM, et al. Vaccine impact and effectiveness of meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine implementation in the Netherlands: A national surveillance study. *Clin Infect Dis* 2022;74:2173-80.
9. Conti A, Broglia G, Sacchi C, Risi F, Barone-Adesi F, Panella M. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: a systematic review and meta analysis. *Vaccines* 2023;11(1):178. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11010178>
10. Journal officiel de la République française. Décret n° 2024-694 du 5 juillet 2024 relatif à l'obligation vaccinale contre les méningocoques de type B et ACWY.
11. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Évaluation de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois. Validée par le Collège le 27 juin 2024.
12. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: A prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:395-403.
13. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of infants with Meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382:309-17.
14. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis* 2021;21:1244.
15. Lodi L, Barbati F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A, et al. Four-component recombinant Protein-based vaccine effectiveness against serogroup B meningococcal disease in Italy. *JAMA Network Open* 2023;6(8): e2329678.
16. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):e233-e7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1636>
17. Castilla J, Garcia Cenoz M, Abad R, Sanchez-Cambroner L, Lorusso N, Izquierdo et al. Effectiveness of a meningococcal group B vaccine (4CMen B) in children. *N Engl J Med* 2023;388:427-38.
18. McMillan M, Walters L, Sullivan T, Leong LE, Turra M, Lawrence A, et al. Impact of meningococcal B (4CMenB) vaccine on pharyngeal Neisseria meningitidis carriage density and persistence in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):e99-e106. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa610>
19. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HL, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, et al. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal Neisseria meningitidis carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73(3):e609-e19. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1733>
20. Ministère des Solidarités et de la Santé. Guide pratique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infections invasives à méningocoques. Juin 2018.

Impact des répercussions des infections invasives à méningocoques

Pr Catherine
Weil-Olivier

Professeure
honoraire de
pédiatrie, Université
Paris-Cité ; membre
du Groupe de
pathologie
infectieuse
pédiatrique (GPIP) ;
membre d'Infovac
France ; Trustee de
la « Coalition for Life
Course
Immunisation »
(« CLCI »)

cweilolivier@
gmail.com

Les liens de
l'auteure sont
consultables sur le
site [transparence.
sante.gouv.fr](https://www.transparence.sante.gouv.fr)

Cet article fait partie
d'un supplément
réalisé avec le soutien
institutionnel de GSK
sans intervention de
leur part dans
l'élaboration du
sommaire, le choix des
auteurs et la rédaction
des articles.

Ce texte est dédié aux femmes et aux hommes qui ont le courage de vivre, voire de dépasser, toute forme de handicap survenue au décours d'une infection invasive à méningocoque (IIM), dont les athlètes qui ont participé aux Jeux paralympiques 2024 de Paris. Personne ne sort indemne d'une IIM, ni le sujet ayant fait l'infection, ni sa famille. Cette infection soudaine, imprévisible, concernant des individus le plus souvent en pleine santé auparavant, atteint de plein fouet la personne elle-même bien sûr, mais aussi la vie familiale, quel que soit l'âge auquel l'infection se produit. En 2023, le taux de décès dû aux IIM a été estimé à 11 % en France¹ (ayant fluctué entre 11 et 14 % de 2019 à 2022). Ce taux est significativement plus élevé pour les IIM du séro-groupe W (19 %) que pour les IIM du séro-groupe B (7 %) ou Y (8 %). Les répercussions familiales d'un décès par IIM sont évidentes, souvent sous-estimées, voire négligées par l'environnement. L'aide apportée par les associations de parents est une écoute, une empathie et un soutien de grande qualité. La perte d'un enfant est un événement dont les parents ne peuvent se remettre tout à fait et ils en conserveront une cicatrice toute leur vie.

Le *purpura fulminans* constitue la forme la plus sévère des IIM. En 2023, Santé publique France (SPF) a recensé 99 cas parmi les 560 IIM rapportées (18 %), avec des variations selon le séro-groupe : 23 % pour les IIMB, 16 % pour les IIMW, et 11 % pour les IIMY. Le nombre de décès



© ADOBE STOCK

était plus élevé en présence de *purpura fulminans* (14 %) qu'en son absence (10 %).

Par-delà ces situations dramatiques, de multiples répercussions sont observées après les IIM chez les sujets survivants. Elles font l'objet de recherches récentes qui démontrent leur fréquence et leur diversité.

Pourquoi observe-t-on des séquelles ?

Les IIM sont des maladies infectieuses et inflammatoires. Lorsque le diagnostic est posé, la composante inflammatoire peut déjà avoir entraîné des lésions tissulaires irréversibles, même si les traitements antibiotiques adéquats permettront d'enrayer l'infection. C'est particulièrement vrai dans le cas du *purpura fulminans*, qui associe choc septique sévère et thromboses multiples de la micro-circulation, conduisant à des atteintes multiviscérales diverses

et des nécroses tissulaires cutanées ou viscérales. Une étude française rapportée par Javouhey² souligne une prise en charge souvent encore suboptimale de cette forme d'IIM sévère : retard de l'appel du médecin par les parents (33 %), sous-estimation de la gravité (38 %), antibiothérapie retardée (38 %), remplissage vasculaire insuffisant (24 %).

Il est essentiel de souligner l'importance de l'éducation des familles (reconnaissance précoce de signes de méningite, et de sa gravité potentielle) et des professionnels de santé (identification précoce de signes de choc).

Quels facteurs de risque de développement de séquelles ?³

- Un diagnostic tardif dû à des symptômes initiaux souvent non spécifiques.
- Des conditions socio-économiques défavorables.

– La prématurité, reconnue comme augmentant l'incidence des IIM par rapport aux enfants à terme, (18,3/100 000 vs 10,9/100 000) et la fréquence d'au moins une séquelle (35,9 % vs 19 %).⁴

– Toute morbidité sous-jacente augmente le risque de survenue d'IIM et, par conséquent, de séquelles. Néanmoins, la majorité des cas d'IIM survient chez des individus antérieurement en bonne santé, qui seront donc le plus souvent porteurs de séquelles.

– La présence de *purpura fulminans*.

– Chez les enfants de moins de 1 an, les signes initiaux d'un trouble de la conscience, de convulsions ou de signes d'hypertension intracrânienne.

Quel est le délai d'apparition des séquelles ?

Certaines séquelles sont déjà évidentes au cours de l'hospitalisation ou à son décours immédiat. Santé publique France, en 2023, a rapporté un taux de séquelles, dites « précoces », de 8 % (séquelles notifiées sur les fiches de déclaration obligatoire). D'autres études avaient évalué une fréquence équivalente.

Un certain nombre de séquelles ne seront identifiées que plusieurs semaines ou mois plus tard. Ce délai s'explique en partie par le soulagement, pour le patient et sa famille, d'avoir échappé « au pire » pendant la phase aiguë. Dans les mois ultérieurs, la prise de conscience de difficultés parfois plus subtiles mais incontestables impose souvent une prise en charge à long terme. Une étude menée au Royaume Uni⁵ a rapporté un délai médian de prise en charge des séquelles psychologiques de 15,5 mois (36,2 mois quand l'IIM se déclare avant l'âge de 1 an), de 8,5 mois pour les séquelles neurologiques et de 1 mois pour les séquelles physiques.

Quelles sont la nature et la fréquence des séquelles ?

Si certaines séquelles sont immédiatement évidentes, d'autres peuvent être plus difficiles à rattacher à un épisode de méningite en raison de leur apparition différée. Par ailleurs, la diversité et la multiplicité des séquelles rendent leur traçabilité souvent délicate : la prise en charge est généralement réalisée par différents spécialistes, ce qui complique le suivi. L'idéal serait de disposer de registres permettant un recueil exhaustif dans le temps. Ces dernières années, néanmoins, de nombreuses études, le plus souvent cas-contrôle, rétrospectives, ont permis d'évaluer plus précisément la nature des séquelles des IIM et leur fréquence. Dans une étude française,⁶ avec un suivi médian de 2,8 ans, parmi les survivants, tous âges confondus, 25,4 % présentaient au moins une séquelle et 9,2 % étaient porteurs de séquelles multiples. Les séquelles les plus fréquentes étaient neurologiques : l'épilepsie (5,8 %) et les troubles moteurs (5,5 %), ainsi que des désordres psychologiques, notamment l'anxiété (5,5 %), toutes significativement plus fréquentes ($p < 0,0001$) chez les cas comparés aux contrôles. Les troubles sensoriels, comme la perte auditive (2,3 %) et des difficultés visuelles (1,4 %) ainsi que des problèmes de communication ou de langage, présentaient un *risk ratio* supérieur à 20 par rapport aux témoins. Les séquelles physiques les plus évidentes étaient les cicatrices cutanées (2,3 %) et les amputations (1,6 %). En se limitant aux cas d'IIM survenus avant l'âge de 25 ans, ces taux sont peu modifiés et sont similaires à ceux de différentes études.^{5,7}

Les difficultés cognitives, les troubles d'apprentissage scolaire ainsi que des désordres psychologiques, comportementaux ou émotionnels, pour lesquels le délai entre la survenue de l'IIM et le

moment du diagnostic se compte souvent en mois voire en années, sont parmi les plus difficiles à identifier et évaluer. Ceci est dû notamment à la nécessité d'un suivi sur le long terme.⁷ De ce fait, la fréquence de ces séquelles psychologiques est probablement sous-estimée dans les études.

Enfin, une étude suédoise a rapporté un *hazard ratio* (rapport de risque) ajusté pour les difficultés cognitives, les convulsions, les troubles de comportement ou émotionnels, et les lésions structurales intracrâniennes significativement plus élevé chez les enfants diagnostiqués pour une méningite bactérienne avant l'âge de 1 an.⁷

Au total, malgré les divergences dans les méthodologies de recueil de données (bases nationales ou locales), la durée de suivi et les différences possibles des protocoles de prise en charge, toutes les données convergent vers un taux de séquelles de l'ordre de 20 à 30 %, multidisciplinaires, évoluant sur plusieurs années.

Les séquelles sont-elles réversibles ?

Les séquelles s'évaluent sur un temps long après l'hospitalisation index. Certaines sont définitives (amputations, cicatrices cutanées, lésions cérébrales...). D'autres pourront se stabiliser à l'aide de prises en charge multiples et longues. Là encore, la dynamique évolutive propre à chaque séquelle, à chaque contexte familial et social demandera une analyse plus fine que celle proposée par les bases de données nationales.

Quelles différences de séquelles selon les sérogroupes ?

À ce jour, il est impossible d'avoir une idée précise sur les séquelles respectives dues aux sérogroupes B, W ou Y (le séro groupe C a été quasiment éliminé grâce à la vac-

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

RÉPERCUSSIONS DES INFECTIONS

cination) étant donné que, dans les différentes études, toutes rétrospectives, la majorité des IIM étaient liées au sérotype B. L'augmentation récente nette des IIM de sérotypes W et Y dans toutes les tranches d'âge et différents pays devrait permettre de préciser cet aspect dans les prochaines années.

Quelle prise en charge médicale, sociale, sociétale ?

Si le médecin traitant est et doit rester le référent principal du patient, beaucoup de spécialistes sont amenés à intervenir, et le suivi comme les prises en charge en sont dispersés. En témoigne le grand nombre de publications concernant chacune des séquelles, qu'il est impossible de citer ici, faute de place.

La prise en charge passe en premier lieu par une reconnaissance précise des différents handicaps ou difficultés. Il est essentiel, dans l'intérêt des sujets ayant eu une IIM, que ce suivi soit prolongé et rigoureux. Cela s'avère pourtant souvent difficile, les patients ou leurs familles ayant envie « d'oublier » ou omettent de relier un trouble à une IIM déjà « ancienne ».

Quel coût pour la famille et la société ?

Le type de difficultés voire de handicaps, leur évolutivité, les prises en charge afférentes et leur durée expliquent la difficulté à évaluer avec précision les coûts respectifs et globaux. Citons deux études qui les ont chacune estimés.^{9,10} En France d'abord, au coût médian (8 045 €) d'une hospitalisation pour IIM s'ajoute un coût supplémentaire en cas de séquelle précoce.⁹ En ne prenant en compte que les coûts médicaux directs, ceux-ci étaient plus élevés chez les patients ayant présenté au moins une séquelle à la sortie d'hospitalisation (moyenne : 15 151 € ; médiane :

3 502 €) que chez ceux sans séquelles (moyenne : 2 952 € ; médiane : 0 €). Ces coûts évoluaient au cours du temps : 6 premiers mois (3 664 €) ; 7-12 mois (986 €) ; 13-24 mois (1 224 €) ; 25-36 mois (593 €). La modélisation utilisée indiquait qu'au cours de la première année de suivi chez les patients ayant au moins une séquelle, le coût était 2,48 fois plus élevé que chez les sujets sans séquelles.

Une estimation similaire a été faite en Allemagne.¹⁰ Les auteurs rapportent de plus l'évaluation vie entière des coûts selon deux autres études : en Allemagne, de 57 100 à 171 000 € par cas d'IIM (incluant les coûts directs et indirects dans une perspective sociétale) et, en France, entre 768 875 et 2 267 251 €, selon les complications initiales et les séquelles, les coûts de la première année comptant pour 8,3 à 21,7 % des coûts vie entière.

Malgré les structures d'aide existantes, outre la Sécurité sociale, telles les maisons départementales pour personnes handicapées (MDPH), les assistants de vie et les compléments d'aide financière sur dossier, c'est toute la vie familiale qui risque de se trouver modifiée. L'adaptation ergonomique du domicile a un coût financier ; l'un des parents ou parfois les deux peuvent être amenés à modifier leur vie professionnelle, avec des répercussions économiques pour le foyer. Les répercussions conjugales et familiales (notamment sur la fratrie) ne sont pas suffisamment reconnues et prises en charge. Le niveau de qualité de vie, secondaire aux séquelles d'IIM, devrait être pris en compte dans les évaluations médico-économiques des stratégies de prévention.

Conclusion

Tant qu'il y aura des infections invasives à méningocoques, il y aura des séquelles. Plusieurs études récentes estiment qu'entre 20 et 30 % des survivants présentent au moins une séquelle et environ 9 à 10 % en

présentent plusieurs. Ces séquelles sont variées, faisant appel à des disciplines médicales différentes, ce qui complique leur estimation précise. Certaines séquelles sont précoces (cicatrices cutanées, amputations, troubles neurologiques moteurs, troubles sensoriels, épilepsie, insuffisance rénale) et sont identifiées à la fin de l'hospitalisation ou juste après. En revanche, les séquelles d'apparition plus tardive, survenant parfois des mois, voire des années après l'IIM, risquent davantage d'être négligées ou non associées à l'IIM antérieure, entraînant potentiellement un retard ou une insuffisance de prise en charge. Il s'agit de troubles psychomoteurs, de difficultés d'apprentissage, de difficultés d'élocution, de troubles du comportement, d'anxiété ou encore de modifications relationnelles. Leur retentissement sur le développement personnel et sur la qualité de la vie familiale devrait être pris en compte dans les estimations globales coût économique/efficacité en vie réelle des mesures de prévention.

Pour maîtriser l'apparition des séquelles, deux éléments sont essentiels : la rapidité de la pose du diagnostic et de la prise en charge initiale qui passent par l'éducation des parents (reconnaissance de signes d'alerte d'une IIM, consultation rapide) et des professionnels de santé (évaluation des éléments d'un choc septique ; début d'antibiothérapie) ; la mise en place de programmes vaccinaux ciblant les tranches d'âge à risque d'IIM en assurant des taux de couverture élevés, et ceci de façon rapide : nous avons maintenant ces moyens à notre disposition ! ●

MOTS-CLÉS : méningite, méningocoque, mortalité, séquelles, pédiatrie.

KEYWORDS : meningitis, meningococcus, mortality, after-effects, pediatrics.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

RÉPERCUSSIONS DES INFECTIONS

RÉSUMÉ IMPACT DES RÉPERCUSSIONS DES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

Les infections invasives à méningocoques (IIM) affichent encore un taux de mortalité de 11 % en France. Des études récentes, à l'échelle de chaque pays, ont permis de mieux quantifier les séquelles chez les survivants et en préciser la diversité. Au-delà des conséquences immédiates observées à la sortie de l'hôpital, de nombreuses séquelles peuvent apparaître de manière différée, survenant parfois plusieurs mois, voire des années après l'infection. On estime actuellement que 20 à 30 % des survivants présenteront au moins une séquelle, et 9 à 10 % en cumuleront plusieurs. Les plus fréquentes sont de nature neurologique (comme l'épilepsie ou des troubles moteurs sévères) ou psychologique (notamment l'anxiété). Les séquelles physiques, comme des cicatrices cutanées, voire des

amputations, bien que moins fréquentes, ont une prise en charge coûteuse. Les difficultés cognitives, les troubles d'apprentissage ainsi que des problèmes comportementaux ou émotionnels, dont le diagnostic est souvent tardif, sont vraisemblablement sous-estimés. Les troubles de communication ou de langage ont un risk ratio supérieur à 20 par rapport aux témoins. Cette diversité de séquelles contribue à la complexité et au coût de leur prise en charge. Cela souligne l'importance d'une estimation aussi précise que possible de l'impact des IIM et de leurs séquelles, ainsi que de la mise en œuvre des mesures de prévention actuellement disponibles.

SUMMARY AFTER-EFFECTS OF INVASIVE MENINGOCOCCAL DISEASES

Invasive meningococcal infections (IMI) still have a mortality rate of 11% in France. Recent nationwide studies have been able to quantify the long-term sequelae among survivors and highlight their diversity. In addition to the immediate effects seen at the end of hospitalization, numerous sequelae can emerge months or even years later. It is currently estimated that 20 to 30 % of survivors will experience at least one sequela, with 9 to 10 % having multiple after-effects. The most common sequelae are neurological (such as epilepsy and severe motor disorders) and psychological (like anxiety). Physical after-effects, such as skin scarring or

amputations, while less frequent, often entail significant treatment cost. Cognitive difficulties, academic-learning challenges, and psychological, behavioral, or emotional disorders, are frequently diagnosed late and are probably underestimated. Communication or language problems carry a risk ratio > 20 compared to controls. This wide range of sequelae contributes to the complexity and high cost of care. It shows the importance of obtaining the most accurate possible estimate of IMI's impact and their after-effects, as well as implementing the preventive measures now available.

RÉFÉRENCES

1. Santé publique France. Méningites à méningocoque en 2023, rapport publié le 9 avril 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/infections-invasives-a-meningocoque-recrudescence-de-cas-en-france-en-2023#:~:text=En%202023%2C%20560%20cas%20d,et%2024%25%20au%20s%C3%A9rogroupe%20Y.>
2. Javouhey E. Purpura fulminans. <https://aer-congres.com/wp-content/uploads/2018/07/Purpura-fulminans-JAVOUEHEY.pdf>
3. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouee S, Emery C, Nachbaur G, Pribil C and Loncle-Provot V. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2021;17:6, 1858-66, DOI: 10.1080/21645515.2020.1849518
4. Calvert A, Campbell H, Heath PT, Jones C, Le Doare K, Mensah A, and Ladhani S. Risk of meningococcal disease in preterm infants. *Open Forum Infectious Diseases*, 2024. doi.org/10.1093/ofid/ofae164
5. Guedes S, Bricout H, Langevin E, Tong S, Bertrand-Gerentes I. Epidemiology of invasive meningococcal disease and sequelae in the United Kingdom during the period 2008 to 2017 - a secondary database analysis. *BMC Public Health* 2022, 22:521. doi.org/10.1186/s12889-022-12933-3.
6. Weil Olivier C, Taha MK, Bouee S, Emery C, Loncle-provot V, Nachbaur G, Beck E, and Pribil C. Care pathways in invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2022, Vol. 18, n° 1, e2021764. doi.org/10.1080/21645515.2021.2021764
7. Olbrich KJ, Muller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic review of invasive meningococcal disease: Sequelae and quality of life impact on patients and their caregivers. *Infect Dis Ther* 2018 7:421-38. doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2
8. Mohanty S, Johansson Kostenniemi U, Silfverdal SA, Salomonsson S, Iovino F, Sarpong EM, Bencina G, and Gustaf Bruze. Increased risk of long-term disabilities following childhood bacterial meningitis in Sweden. *JAMA Netw Open* 2024;7(1): e2352402. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52402
9. Huang L, Fievez S, Goguillet M, Marie L, Bénard S, Elkaïm A, et al. A database study of clinical and economic burden of invasive meningococcal disease in France. *PLoS ONE* 2022;17(4):e0267786. doi.org/10.1371/journal.pone.0267786
10. Wang B, Afzali HHA, Giles L, Marshall H. Lifetime costs of invasive meningococcal disease: A Markov model approach. *Vaccine* 2019;37(46):6885-93. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.060.

Associations de patients contre la méningite

The Confederation
of Meningitis
Organisations
(CoMO)

The Pithay, Bristol,
United Kingdom

como@
meningitis.org



The Confederation of Meningitis Organisations

La *Confederation of Meningitis Organisations* (CoMO) réunit, près de vingt ans après sa création, non seulement des associations de patients, des survivants mais aussi des professionnels de santé. Les actions visent la diffusion des symptômes de la maladie, des bénéfices de la prévention et de l'aide pour les familles qui souffrent les séquelles des méningites.

Lorsqu'on entend le mot « CoMO », la pensée voyage naturellement vers le joli lac italien de Côme (Como en italien). Pourtant, pour des milliers de personnes, plus de 135 organisations de patients dans plus de 56 pays, ce mot représente une lutte déterminante : éliminer les méningites à l'échelle mondiale.

En avril 2003, trois familles provenant de France, d'Angleterre et du Brésil, affectées par la méningite, se sont réunies à Catane, en Sicile. C'est là qu'elles ont rédigé les premiers statuts officiels de la Confédération des organisations contre les méningites (*Confederation of Meningitis Organisations* [CoMO]), présentée officiellement à Surrey, au Royaume-Uni, en 2004 devant une vingtaine d'associations. Aujourd'hui, la CoMO est le principal référent mondial pour les associations de patients qui s'efforcent de concrétiser le plan de l'OMS : vaincre la maladie d'ici à 2030.

Vingt ans plus tard, la CoMO regroupe non seulement des associations de patients et des survivants mais aussi des professionnels de la santé. Leurs actions visent à infor-



mer sur les symptômes de la maladie, à promouvoir les bienfaits de la prévention et à soutenir les familles affectées par les séquelles des méningites.

Depuis 2008, la CoMO organise chaque année une campagne de sensibilisation à la maladie. La Journée mondiale de lutte contre la méningite, célébrée le 5 octobre, a reçu l'agrément de l'OMS. Le soutien des médias et des réseaux

sociaux permet de toucher des millions de personnes.

Aujourd'hui, la CoMO est intégrée à la fondation anglaise *Meningitis Research* (MRF). La combinaison de l'expérience des associations de patients et de l'expertise des scientifiques constitue une formule idéale pour convaincre les autorités de santé publique de l'urgence des mesures à prendre pour vaincre les méningites à travers le monde. ●

Cet article fait partie d'un supplément réalisé avec le soutien institutionnel de GSK sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Association
Petit Ange
ensemble contre
la méningite

Port-Jérôme-
sur-Seine, France

association
petitange.eclm
@orange.fr



Association Petit Ange

La méningite est une maladie infectieuse à part parce qu'elle est une maladie contagieuse et foudroyante. La majorité des drames est liée à la méconnaissance de la maladie et à ses conséquences potentielles.

L'association Petit Ange ensemble contre la méningite (<https://www.associationpetitange.com/>) lutte pour une meilleure information et prévention des méningites. La connaissance des symptômes et celle des vaccins sont des points essentiels pour faire reculer cette maladie infectieuse.

La méningite tue, en moyenne, une personne chaque semaine. Lorsqu'elle n'est pas fatale, la méningite handicape des personnes avec des séquelles dévastatrices et très invalidantes.



La méningite est un fléau contre lequel nous devons tout mettre en œuvre pour le prévenir. Rappelons que toute personne, à tout âge, peut être victime de méningite : nourrissons, jeunes enfants, adolescents, jeunes adultes et personnes âgées étant les plus à

risque. Nous insistons sur la nécessité absolue d'encourager à la vaccination ainsi qu'à la sensibilisation et la formation des professionnels de santé et l'information du grand public.

Méningite : prévenir est possible.

Méningites France
Association
Audrey

Écouflant, France

ass.audrey
@wanadoo.fr



Association Audrey

L'association a été créée en janvier 2000.

« En raison de notre ignorance, la bactérie a emporté notre fille Audrey, elle avait 12 ans ! »

Objectifs :

- pallier le manque d'information et de prévention sur les méningites ;
- améliorer les conditions de déclaration de tout décès d'enfant, quelle qu'en soit la cause, par texte de loi ;
- construire des supports de prévention avec des partenariats et les autorités ;
- réaliser un livret de prévention sur treize maladies bactériennes avec l'Institut Pasteur et le CHU d'Angers validé par Santé publique France ;
- organiser des conférences ou formations avec des orateurs sur les méningites.

Aujourd'hui, nous réalisons une page internet concernant le parcours de déclaration pour un handicap établi par région :

- un partenariat est indispensable avec notamment les agences régionales de santé ;
- pour mieux accompagner les familles dans le parcours des soins, la réalisation d'un comité scientifique objectif après la page internet est nécessaire.

L'association participe à des collectifs comme Petit Ange ensemble contre les méningites et la CoMO...

Sites : <https://www.associationaudrey.fr>, <https://www.facebook.com/AssociationAudrey>





Avec le soutien institutionnel de **GSK**