



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé et des solidarités

Direction générale de la Santé
Sous-direction : Pathologies et santé
Bureau : Maladies transmissibles et
politique vaccinale

Personne chargée du dossier :
Dr Paule DEUTSCH
tél. : 01 40 56 43 17 (secrétariat)
fax : 01 40 56 78 00

Le ministre de la santé et des solidarités

à

Mesdames et Messieurs les préfets de Région
Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (pour
information)

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences
régionales de l'hospitalisation
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de Département
Direction Départementale des Affaires Sanitaires et
Sociales (pour attribution)

CIRCULAIRE N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Date d'application : pour diffusion et mise en œuvre immédiate

NOR : SANP0630465C

Classement thématique : Protection sanitaire

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

Mots clés : infection invasive à méningocoque, prophylaxie, sujet contact, chimioprophylaxie, vaccination, situation inhabituelle, épidémie, signalement, notification.

Textes de référence : Les articles L 3113-1 ; R 3113-1 à R 3113-5 et D 3113-6 et 7 du code de la santé publique ; Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 19 mai 2006 sur la définition des cas d'infection invasive à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire ; Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 22 septembre 2006 sur la conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*.

Textes abrogés : circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque modifiée par la circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 ; circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque de sérotype Y ou W135.

Annexes :

annexe 1 : Références bibliographiques ;
annexe 2 : Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 19 mai 2006 ;
annexe 3 : Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 22 septembre 2006 ;
annexe 4 : Détection et caractérisation de *Neisseria meningitidis* par PCR modalités pratiques
annexe 5 : Fiche de notification des infections invasives à méningocoques.

SOMMAIRE

LA CIRCULAIRE

FICHE N° 1 : LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

- 1-1 HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION MÉNINGOCOCCIQUE
- 1-2 ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

FICHE N°2 : PRISE EN CHARGE D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE À MENINGOCOQUE

- 2-1 DÉFINITION DES CAS D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE
- 2-2 CONDUITE IMMÉDIATE À TENIR EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE DE *PURPURA FULMINANS*
- 2-3 CONDUITE À TENIR VIS À VIS DU MALADE À L'HÔPITAL
- 2-4 SIGNALEMENT ET NOTIFICATION (ARTICLES L 3113-1 ; R 3113-1 À R 3113-5 ET D 3113-6 ET 7)

FICHE N°3 : PROPHYLAXIE AUTOUR D'UN CAS D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE

- 3.1 OBJECTIFS DE LA PROPHYLAXIE
- 3.2 CHIMIOPROPHYLAXIE
- 3.3 VACCINATION ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE
- 3.4 MESURES INEFFICACES ET INUTILES

FICHE N° 4 : CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SITUATION ÉPIDÉMIQUE OU UNE SITUATION INHABITUELLE D'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE

- 4.1 CRITÈRES DE DÉFINITION D'UNE SITUATION ÉPIDÉMIQUE OU D'UNE SITUATION INHABITUELLE
- 4.2 ACTIONS IMMÉDIATES À METTRE EN PLACE PAR LA DDASS

FICHE N 5: MISE A DISPOSITION ET REMBOURSEMENT DES PROPHYLAXIES ANTIMÉNINGOCOCCIQUES

- 5-1 ANTIBIOPROPHYLAXIE
- 5-2 VACCINS MENINGOCOCCIQUES
- 5-3. REMBOURSEMENT DES FRAIS ENGAGES PAR LES DDASS

ANNEXE 1 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Prise en charge des épidémies et autres situations de cas groupés

ANNEXE 2 : DÉTECTION ET CARACTÉRISATION DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* PAR PCR MODALITÉS PRATIQUES.

ANNEXE 3 : AVIS DU CSHPF DU 22 SEPTEMBRE 2006

ANNEXE 4 : AVIS DU CSHPF DU 19 MAI 2006

ANNEXE 5 : FICHE DE NOTIFICATION

LA CIRCULAIRE

La présente circulaire a été élaborée à partir des travaux d'un groupe d'experts dont les conclusions ont été validées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, lors de la séance du 22 septembre 2006.

Elle collige en un seul document les recommandations des 3 circulaires précédentes relatives à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (IIM). Elle poursuit les mêmes objectifs :

- réduire la létalité des infections invasives à méningocoque,
- empêcher l'apparition de la maladie chez les sujets contacts,
- rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente,
- rationaliser la prophylaxie notamment en maîtrisant la chimioprophylaxie afin d'éviter l'apparition de résistance aux antibiotiques utilisés.

Elle actualise:

- la définition des cas d'IIM nécessitant la mise en place d'une prophylaxie, du fait des évolutions des techniques diagnostiques,
- la chimioprophylaxie autour d'un cas, lors de contre indication à la rifampicine,
- les données épidémiologiques,
- les techniques diagnostiques.

Enfin, elle clarifie la stratégie de prophylaxie par la vaccination autour d'un cas.

Cette circulaire, après une présentation des données microbiologiques et épidémiologiques actuelles (fiche 1), précise les critères de définition des cas d'infection invasive à méningocoque ainsi que la conduite à tenir immédiate en cas de suspicion de *purpura fulminans* (fiche 2). Elle définit les modalités d'identification des sujets contacts et formalise les procédures d'intervention à leur niveau (fiche 3). Elle détermine les actions à mettre en place par les différents acteurs, devant une épidémie ou face à une situation inhabituelle (fiche 4). Enfin, elle expose les modalités de prise en charge, de remboursement des prophylaxies et de livraisons du vaccin tétravalent A,C,Y,W135 (fiche 5).

Il est rappelé que pour être efficaces, les mesures de prophylaxie doivent être entreprises le plus rapidement possible. Ceci impose une mobilisation de tous les acteurs : les médecins et les biologistes qui font le diagnostic clinique ou biologique, les services de la DDASS et des collectivités (médecins inspecteurs de la DDASS, médecins de l'Education nationale, de crèche, de protection maternelle et infantile...). Il revient à ces services d'organiser en interne la permanence du dispositif. Sur l'initiative de la DDASS, en collaboration avec les différents partenaires concernés, des procédures de gestion seront préétablies et validées.

Vous voudrez bien diffuser cette circulaire dans les plus brefs délais :

- aux établissements de santé publics et privés,
- au Conseil départemental de l'ordre des médecins et des pharmaciens,
- au service de promotion de la santé en faveur des élèves,
- au Conseil général, notamment au service de protection maternelle et infantile, pour diffusion aux services d'accueil de l'enfance,
- aux municipalités pour diffusion à leurs services d'hygiène et de santé et leurs établissements d'accueil de l'enfance,
- aux établissements d'accueil de l'enfance agréés par le ministère de la Jeunesse et des Sports.

Pour le ministre et par délégation
Le directeur général de la santé

Signé

Pr Didier HOUSSIN

1-1 HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION MENINGOCOCCIQUE

1.1.1 Histoire naturelle

Le réservoir de *Neisseria meningitidis* est constitué par le nasopharynx de l'homme. Deux points sont essentiels pour comprendre l'épidémiologie des infections à *Neisseria meningitidis* :

- **le méningocoque est strictement humain et n'est jamais isolé en dehors de l'homme,**
- **la bactérie ne survit pas dans le milieu extérieur.**

Le corollaire est que la transmission ne peut donc être qu'inter-humaine et directe de personne à personne par les sécrétions oro-pharyngées.

Dans la majorité des cas, la contamination d'une personne n'entraîne qu'une simple colonisation du nasopharynx, sans autre conséquence. Cette personne est un porteur asymptomatique. La durée de ce portage est variable, allant de quelques jours à quelques semaines voire plusieurs mois. Le taux de porteurs asymptomatiques est lui aussi très variable d'une population à l'autre et d'une période de l'année à l'autre. Ce taux peut varier de 5 à 50% lorsqu'il existe une grande promiscuité (militaires dans une caserne par exemple). Ce taux est relativement élevé comparé à la faible incidence des infections invasives à méningocoque qui est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an en France. **Ceci souligne bien que la dissémination systémique des méningocoques à partir du portage reste un accident ponctuel :** exceptionnellement la bactérie va se disséminer chez l'hôte à partir du nasopharynx et envahir le sang circulant pour donner lieu à une septicémie, méningite, arthrite ou péricardite.... Les raisons qui font qu'un isolat devient pathogène sont méconnues ; il est très probable que certaines souches sont plus aptes que d'autres à provoquer une infection systémique. Il est également probable qu'à côté du facteur souche, il existe aussi dans la survenue d'une infection invasive à méningocoque une susceptibilité individuelle et des facteurs favorisants (notamment infections virales respiratoires récentes, telles que la grippe).

En conclusion, il faut retenir que **la transmission du méningocoque est associée à une exposition proche et répétée aux sécrétions oro-pharyngées contaminantes** et qu'en l'état actuel des connaissances, il est impossible d'identifier les personnes à risque de développer la maladie. Les mesures préventives autour d'un cas visent donc à traiter les personnes qui peuvent être contaminées par la personne malade, en sachant que, pour ces personnes, le risque de devenir malade est très faible.

1.1.2 Caractérisation des souches

Les souches de *N. meningitidis* sont typées à l'aide d'anticorps dirigés contre les antigènes de capsule (sérogroupe), puis les protéines de membrane, porB (sérotype) et porA (séro-sous-type). L'ensemble sérogroupe, sérotype et séro-sous-type détermine la formule antigénique de la souche et permet une première comparaison entre différents isolats. La comparaison des souches de méningocoque a récemment bénéficié de l'apport de nouvelles techniques génétiques de caractérisation.

La technique de référence actuelle est le "Multi Locus Sequence Typing" (MLST). Toutes ces techniques sont basées sur la comparaison des séquences de gènes variables et dont les produits sont soumis à la pression de sélection de l'environnement. Les différences de séquences dans ces gènes résultent donc des seules altérations génétiques accumulées au cours des générations bactériennes. Ainsi, deux souches différentes auront des séquences très divergentes alors que deux souches proches auront des séquences voisines voire identiques.

La caractérisation génotypique d'un nombre important de souches a permis de montrer que les méningocoques peuvent être regroupés en complexes à l'intérieur desquels les souches sont très proches, ces complexes sont dénommés complexes clonaux. L'analyse d'isolats de patients montre que les souches qui peuvent être considérées comme "virulentes" (fréquemment impliquées dans des épidémies) appartiennent en fait à un nombre limité de complexes clonaux. Ceci laisse supposer que les souches de ces complexes possèdent des facteurs essentiels pour la "virulence" de *N. meningitidis*. Le polyoside capsulaire n'est que l'un de ces facteurs de virulence essentiels qui permet la survie des bactéries dans le sang. La caractérisation de ce polyoside permet d'individualiser plusieurs groupes (sérogroupes) dont les principaux sont A, B, C, Y et W 135, incriminés dans 90 % des infections invasives. Un même complexe clonal, composé de souches très proches, comporte des souches de sérogroupe capsulaire différent. Le sérogroupe capsulaire peut donc varier. C'est ainsi qu'au cours de plusieurs poussées épidémiques en République Tchèque, Etats-Unis, Canada, Espagne, France, une commutation des souches de sérogroupe B en souches de sérogroupe C, ou inversement, a pu être observée.

1.1.3 Diagnostic étiologique des infections invasives à méningocoque par amplification directe de l'ADN génomique de *N.meningitidis* par PCR.

Dans les cas où le diagnostic étiologique d'une infection invasive à méningocoque (voir définition des cas en 2.1) n'a pas pu être établi du fait d'un échec de la culture, il est possible de tenter de mettre en évidence l'ADN bactérien par amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

L'approche globale de diagnostic et de caractérisation de *N. meningitidis*, est fondée sur l'amplification de plusieurs gènes, directement à partir des prélèvements de sang, de liquide céphalo-rachidien, liquide de ponction d'arthrite, de péricardite, biopsie de lésion purpurique (voir les modalités pratiques en annexe 2). La PCR permet d'obtenir l'identification de *N. meningitidis* par l'amplification du gène *crgA*, ou d'autres gènes conservés parmi les souches invasives, puis la prédiction du sérotype par amplification du gène *siaD*, codant pour la biosynthèse de la capsule des sérotypes B, C, Y, W135, et par l'amplification du gène *mynB* de la biosynthèse des polysides capsulaires du sérotype A.

Cependant, la PCR ne peut pas être d'emblée proposée comme alternative à la culture, cette dernière demeurant indispensable à la réalisation de l'antibiogramme. Aucune technique génotypique ne permet actuellement de prédire le niveau de résistance aux différents antibiotiques.

1-2 EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

Pour une actualisation des données épidémiologiques, voir le site de l'InVS.

1-2-1 cas d'infections invasives à méningocoque

L'incidence des infections à méningocoques déclarées en France, qui atteignait 4/ 100 000 habitants à la fin des années 1970, a fortement diminué se situant depuis 1987 au-dessous de 2 cas pour 100 000 habitants. De 1996 à 2003, on a observé une augmentation du nombre de cas de 13% par an en moyenne. L'élargissement de la définition de cas en 2002 permettant de prendre en compte des cas non confirmés biologiquement, n'est qu'en partie responsable de l'augmentation observée en 2002 et en 2003. En 2005, l'incidence corrigée pour la sous déclaration était de 1,5 cas pour 100 000 habitants correspondant à plus de 900 cas survenus dans l'année. En Europe la France fait partie des pays de faible incidence.

Les infections à méningocoques atteignent principalement les petits enfants et les adolescents. En 2005 sur les 748 cas déclarés, 16% étaient âgés de moins de 1 an et 75% des cas étaient âgés de moins de 25 ans. Il existe une répartition saisonnière des infections à méningocoques avec une augmentation des cas en automne et en hiver et une diminution à partir du printemps.

Les cas sont répartis sur l'ensemble du territoire français avec des variations d'incidence selon les départements. En 2005, les taux d'incidence par département étaient compris entre 0 à 3,4 cas pour 100 000 habitants. Dans certains départements, des foyers d'hyper endémie peuvent survenir et persister plusieurs années.

En France, les sérotypes les plus souvent isolés sont le sérotype B : 55 à 70% des cas, et le sérotype C : 25 à 40%. Le sérotype W135 qui a augmenté en 2000, représente depuis 4 à 6% des cas. Le sérotype A ne représente que moins de 1% des cas et les autres sérotypes (29E, X, Y, et Z) représentent 2 à 5% des cas. Ces derniers sérotypes « rares » sont essentiellement isolés chez des patients immunodéficients (déficits congénitaux, en particulier en fraction du complément et properdine, traitements immunosuppresseurs, diabète, cirrhose, etc...).

Au cours des 10 dernières années, parmi les cas pour lesquels l'évolution est connue, la létalité des cas confirmés est de 11% et le taux de séquelles graves de 5%.

1-2-2 Les cas liés

Ce sont les cas d'infection invasive à méningocoque chez des sujets ayant été en relation avec un premier cas d'infection invasive à méningocoque (cas index).

Un cas co-primaire survient dans un délai inférieur ou égal à 24 heures suivant l'installation de la maladie chez le cas index.

Un cas secondaire survient dans un délai supérieur à 24 heures et inférieur ou égal à 10 jours après l'installation de la maladie chez le cas index.

Depuis 1990, les cas secondaires représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés, soit entre 3 et 13 cas par an. Plus de 90% des cas secondaires surviennent chez les moins de 25 ans. De 1998 à 2004, 46% des cas secondaires sont survenus dans le milieu familial ou entre amis intimes, 27% en milieu scolaire et 27% lors d'autres types de contacts.

2-1 DEFINITION DES CAS D'INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE

Conformément à l'avis du CSHPF du 19 mai 2006 (annexe 4), est considéré comme cas d'infection invasive à méningocoque tout cas remplissant l'une au moins des conditions suivantes:

1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :
 - Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie. L'état de choc témoigne de l'extrême gravité de ce syndrome).

Tout cas répondant à ces critères doit être signalé sans délai et par tout moyen à l'autorité sanitaire afin de réaliser la recherche des sujets contacts et que soit mise en œuvre la prophylaxie dans l'entourage. Ces critères sont retenus pour la définition des cas dans la nouvelle fiche de notification (annexe 5) dont l'utilisation est immédiate.

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

2-2 CONDUITE IMMEDIATE A TENIR EN CAS DE SUSPICION CLINIQUE DE PURPURA FULMINANS

Conformément à l'avis du CSHPF du 22 septembre 2006 (cf. annexe 3), en dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux avec à l'examen clinique, pratiqué chez un sujet totalement dénudé, la présence d'un *purpura* ne s'effaçant pas à la vitropression et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques, administrée si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et quel que soit son état hémodynamique.

Le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital en privilégiant les établissements dotés d'un service de réanimation adapté à l'âge du malade. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (SMUR) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans les autres cas, le transport sera effectué par le moyen le plus rapide, le médecin ayant au préalable alerté les urgences de l'hôpital de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans*, afin que son accueil puisse être préparé.

2-3 CONDUITE A TENIR VIS A VIS DU MALADE A L'HOPITAL

Les prélèvements offrant le maximum de chance d'isoler ou d'identifier la bactérie et de déterminer le sérotype par culture ou PCR (cf. annexe 2) ou recherche d'antigènes solubles doivent être effectués : ponction lombaire lorsque cela est possible, prélèvement sanguin, prélèvement de lésion purpurique cutanée. Le prélèvement sanguin et le prélèvement de lésion purpurique cutanée sont à privilégier dans le *purpura fulminans*, situation pour laquelle la ponction lombaire est non recommandée voire contre-indiquée.

La recherche d'antigènes solubles peut également être pratiquée sur un prélèvement d'urine.

En cas de décès avant les prélèvements, ceux-ci sont effectués en post mortem, après accord des familles.

Le sérogroupage et l'antibiogramme de la souche doivent être effectués sans exception dès l'isolement de la bactérie, par le service de biologie ayant isolé le méningocoque. **La souche doit être systématiquement envoyée au Centre national de référence des méningocoques, dans les meilleurs délais.**

A la suite de l'antibiothérapie à but curatif, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement complémentaire, pour éradiquer le portage pharyngé de la souche incriminée si le malade a été traité par une céphalosporine de

3^{ème} génération. Par contre s'il est traité par une autre famille d'antibiotique, un traitement prophylactique complémentaire par rifampicine pendant 2 jours doit lui être administré dès qu'il est en état de le prendre per os. En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine, un traitement par céphalosporine de troisième génération est alors conseillé.

La maladie induisant une immunité, la vaccination du malade contre le sérotype en cause n'est pas justifiée.

2-4 SIGNALEMENT ET NOTIFICATION (ARTICLES L 3113-1 ; R 3113-1 A R 3113-5 ET D 3113-6 ET 7)

2-4-1 Le signalement

Afin que la DDASS évalue les mesures de prophylaxie à prévoir et organise leur mise en œuvre, les infections invasives à méningocoques doivent être signalées sans délai au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie.

Il revient à la DDASS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

2-4-2 La notification

Afin d'assurer le suivi épidémiologique des infections invasives à méningocoque, une fiche de notification (annexe 5) dont le contenu est fixé par arrêté doit être transmise à la DDASS par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie.

3.1 OBJECTIFS DE LA PROPHYLAXIE

L'objectif de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque est la prévention des cas secondaires. Elle repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts et sur la vaccination quand un vaccin existe pour le sérotype en cause.

3.1.1 Objectif de la chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie confère une protection immédiate et à court terme.

L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

Entre 1990 et 2003 le nombre moyen de personnes recevant une chimioprophylaxie dans l'entourage d'un cas a augmenté progressivement sans qu'aucune nouvelle donnée scientifique ni recommandation nouvelle ne justifient cette tendance. Après une légère diminution en 2004, ce nombre est redevenu en 2005 proche de celui de 2003. Malgré cette extension de la chimioprophylaxie, la proportion de cas secondaires demeure stable depuis 1990, soit 1 à 2% de l'ensemble des cas déclarés. Le nombre de plus en plus important de personnes recevant un traitement antibiotique court à visée préventive risque d'entraîner l'apparition de résistances des *Neisseria meningitidis*, mais aussi d'autres espèces bactériennes, comme le pneumocoque ou le bacille de la tuberculose. Il est donc nécessaire de bien définir les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie doit être mise en place (cf. 3.2.2).

3.1.2 Objectif de la vaccination

La vaccination confère une protection à plus long terme mais retardée. L'objectif de la vaccination des sujets contact d'un cas est de couvrir la période de sur-risque d'environ 20 jours, à partir de l'hospitalisation du malade (cf. 3.3).

3.2 CHIMIOPROPHYLAXIE

3.2.1 Conduite à tenir pour la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie autour d'un cas

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, en liaison avec le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS, est chargé d'identifier les contacts familiaux du malade et de proposer une chimioprophylaxie à l'ensemble des personnes de l'entourage familial du cas. Le MISIP de la DDASS est chargé, en liaison avec les services concernés (Service de promotion de la santé en faveur des élèves, Conseil général, ...) :

- d'identifier les contacts extra familiaux,
- de coordonner la mise en place de la chimioprophylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas si nécessaire,
- de s'assurer que tout a été mis en œuvre pour retrouver et informer les sujets contacts familiaux et extra-familiaux et que ces personnes ont accès aux soins,
- de s'assurer que la souche isolée chez le malade a été envoyée au CNR,
- de s'assurer, lors de la délivrance de la chimioprophylaxie, de l'information des personnes répondant à la définition des sujets contacts afin qu'elles consultent un médecin en cas de troubles évocateurs d'une infection,
- de prévenir la direction générale de la santé (département des situations d'urgence sanitaire) quand :
 - a) le malade a séjourné ou résidé dans un pays étranger dans les 10 jours précédant le signalement de la maladie,
 - b) des sujets contacts sont partis dans un pays étranger,
 - c) des sujets contacts sont dispersés dans plusieurs départements.

3.2.2 Définition des sujets contacts

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oro-pharyngées d'un sujet infecté (cf. tableau 1).

Certains facteurs sont nécessaires à la transmission des méningocoques ou peuvent la favoriser :

La proximité : on admet que la transmission orale des sécrétions oro-pharyngées nécessite une distance de moins de 1 mètre entre une personne infectée et une personne réceptrice (du fait de la faible survie du méningocoque dans l'air).

La durée du contact : lors d'un contact bouche à bouche, le temps de contact importe peu. Lorsqu'il s'agit de contacts rapprochés (moins d'un mètre) sans contact buccal, la probabilité de transmission des sécrétions oro-pharyngées augmente avec la fréquence et la durée du contact.

L'irritation de la muqueuse oro-pharyngée du sujet infecté peut provoquer la toux et favoriser la projection des particules salivaires contaminantes.

Tableau n 1: arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie est recommandée	Situations nécessitant une évaluation des conditions du contact*	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie n'est pas recommandée
Entourage proche			
Milieu familial	Personnes vivant avec le cas	Réunion familiale impliquant des jeunes enfants *	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Sport de combat Sport collectif impliquant des contacts physiques durables ou répétés	Sports ou activités collectives sans contacts physiques Soirée et repas entre amis
Collectivité d'enfants			
Crèche	Tous les enfants et personnel de la section		Personnels et enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas
Halte-garderie	Tous les enfants ayant partagé les mêmes activités et le personnel		
Centre aéré	Amis intimes Enfants ayant partagé les mêmes activités		Voisins de réfectoire
Centres ou camps de vacances	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes du centre ou du camp
Milieu scolaire			
Ecole préélémentaire	Tous les enfants et personnel de la classe du cas Les classes ayant eu des activités partagées		
Ecole élémentaire	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Enfants ayant partagé la cour de récréation Elèves de la classe de la fratrie Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Collège Lycée	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Université			Les étudiants et professeurs
Internes	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes de l'institution
Situations impliquant des adultes			
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche ou une intubation ou une aspiration endo-trachéale sans masque de protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à 24 heures après sa mise en œuvre		Toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière Le personnel de laboratoire de biologie* Les pompiers et ambulanciers Les voisins de chambre du cas
Soirée dansante, boîte de nuit		Personnes ayant eu un contact proche et prolongé*	Personnes ayant fréquenté le lieu
Lieux publics (café, restaurant, magasin)			Les clients et le personnel présents en même temps que le cas
Voyage en avion, bus, train	Personnes occupant les 2 sièges directement voisins avec le cas pendant plus de 8 heures		Personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède 8 heures.
Personnes vivant en institution	Personnes partageant la même chambre		Toutes autres personnes de l'institution
Locaux professionnels			Les personnes travaillant dans les mêmes locaux

Situations pour lesquelles les circonstances précises d'exposition doivent être évaluées:

* **Réunion familiale** : Si les contacts du malade avec les enfants ont été proches et prolongés, ceux-ci doivent recevoir la chimioprophylaxie.

* **Certains sports de combat** comme le judo ou la lutte impliquent un contact physique prolongé avec risque de transmission des particules oro-pharyngées. Les partenaires du malade devront recevoir la chimioprophylaxie. De même, à l'occasion de **certains sports collectifs** comme le rugby, des contacts physiques prolongés avec risque de transmission des particules oro-pharyngées peuvent survenir par exemple lors des mêlées. Les partenaires de la mêlée devront recevoir la chimioprophylaxie.

* **Lors d'une soirée dansante**, si les danseurs se trouvent à moins d'un mètre les uns des autres et que cette situation se prolonge pendant plusieurs heures, les personnes ayant dansé avec le malade devront recevoir la chimioprophylaxie.

* **Dans les établissements scolaires**, écoles élémentaires, collèges et lycées :

- 1) 2 cas d'infection à méningocoque dans une même classe : la prophylaxie est recommandée pour toute la classe
- 2) 2 cas d'infection à méningocoque dans 2 classes différentes : il faut considérer chaque malade comme un cas isolé et appliquer les recommandations de la prophylaxie autour d'un cas, soit la prophylaxie pour les voisins de classe
- 3) 3 cas ou plus dans au moins 2 classes différentes : la situation se rapporte à la fiche 4 "Conduite à tenir devant une situation épidémique ou une situation inhabituelle d'infections invasives à méningocoque"

* **En laboratoire de biologie médicale**, le risque d'exposition du personnel de laboratoire au méningocoque, pathogène de classe 2, reste limité au cas de souillure des muqueuses oculaires, nasales ou buccales.

* **Dans les autres situations**, sauf circonstances exceptionnelles, les autres personnes ne sont pas considérées comme étant des sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées d'un malade et ne doivent pas faire l'objet de mesures de prophylaxie. Ce sont, plus généralement, les personnes qui, tout en ayant fréquenté le même lieu que le malade dans les 10 jours précédant le début de la maladie, n'ont pas eu de contact face à face suffisamment proche et prolongé pour que le risque de transmission du méningocoque puisse être considéré comme supérieur à celui qui existe dans la population générale.

3.2.3 Délai de prise en charge des sujets contacts

Le délai d'incubation des infections à méningocoque varie entre 2 et 10 jours ; la maladie se développe en moyenne dans les 7 jours suivant l'acquisition du portage. Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de 5 à 12 jours après l'acquisition du méningocoque.

En fonction de ces éléments :

- la chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic de cas d'infection invasive à méningocoque (§2-1), et n'a plus d'intérêt au-delà d'un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas, compte tenu du délai d'incubation. Ceci impose que le cas soit signalé immédiatement au médecin de la DDASS.

3.2.4 Chimioprophylaxie chez des sujets contacts

- L'antibiotique administré autour d'un malade d'infection invasive à méningocoque doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et ne doit pas sélectionner de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *Neisseria meningitidis*. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Il ne doit pas décapiter une éventuelle infection invasive. Il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications. Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée. Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine qui réduit le portage avec un succès de 75 à 98 % une semaine après le traitement, le taux de ré-acquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois. Depuis plus de 10 ans on peut constater que cette antibioprophyllaxie est efficace puisque les cas secondaires ont été inférieurs à 2%. Il est important de ne pas faire une utilisation abusive de la rifampicine en prophylaxie compte tenu de son rôle primordial dans le traitement de la tuberculose.
- En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine, un traitement par ciprofloxacine orale ou ceftriaxone par voie injectable, en dose unique, peut être envisagé. Ces molécules donnent une efficacité comparable ou supérieure à la rifampicine, mais présentent pour l'une (ciprofloxacine) la particularité d'appartenir à une famille d'antibiotiques qui est d'usage très restreint chez l'enfant, et pour l'autre (ceftriaxone) celle de n'être administrable que par voie injectable.

Schéma de la chimioprophylaxie :

Elle doit être administrée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 heures à 48 heures après le diagnostic et en tout état de cause, au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas.

- **Rifampicine** par voie orale, pendant 2 jours à la dose suivante :

Adulte : 600 mg, 2 fois par jour,

Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) : 10 mg/kg (**sans dépasser la dose adulte de 600 mg**), 2 fois par jour

Nouveau-né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg, 2 fois par jour

Femme enceinte : Compte-tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la rifampicine peut être utilisée chez la femme enceinte. En cas d'utilisation de la rifampicine jusqu'à la fin de la grossesse, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leur apparition, la vitamine K1 pourrait être administrée per os à la mère dans les quinze jours précédant l'accouchement et par voie injectable (IM ou IV) au nouveau-né dès la naissance.

Jeunes filles et femmes en âge de procréer : Du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est micro-dosé.

En cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine (quelques cas exceptionnels ont été rapportés) :

- **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 des contre-indications de la ceftriaxone dans cette classe d'âge.

Femme enceinte : Compte-tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la ceftriaxone peut être utilisée chez la femme enceinte.

ou

- **Ciprofloxacin**e par voie orale, en dose unique :

Adulte : dose unique de 500 mg.

Femme enceinte : Compte-tenu du contexte particulier de cette prophylaxie, la ciprofloxacin peut être utilisée chez la femme enceinte. En effet, les données cliniques d'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse bien qu'encore limitées, sont rassurantes.

NB : Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, **il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses.**

Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur le site internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé (Afsaps) : www.afsaps.sante.fr

3.3 VACCINATION ANTI-MENINGOCOCCIQUE

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une population indique qu'une souche pathogène circule.

3.2.1. Délai pour la mise en place de la vaccination

Il existe, malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de la souche pathogène dans la communauté de vie du cas index (en particulier la famille et les personnes vivant sous le même toit) sur une période d'environ 20 jours après la survenue du cas index. Ce sur-risque d'infection invasive à méningocoque parmi les sujets contacts n'est pas lié à un échec de la chimioprophylaxie. Il existe même si le malade est décédé.

Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité (environ 10 jours) par la vaccination, cette vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai fixé, pour des raisons pratiques et en l'absence de données scientifiquement validées, à 10 jours par

rapport à la date d'hospitalisation du malade (la date d'hospitalisation est assimilée à la date de survenue de la maladie).

Au-delà de ce délai, il n'y a plus lieu de vacciner du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

3.3.2. Population cible de la vaccination

La vaccination sera proposée, même dans le cas où le malade est décédé, aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche, c'est-à-dire sa communauté de vie: la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe

Il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui se sont dispersés, après le dernier contact avec le malade car la chimioprophylaxie est suffisante.

Il n'y a pas lieu de vacciner le malade qui, du fait de l'infection, a développé des anticorps.

3.3.3 vaccins

Il existe des vaccins contre les méningocoques du sérogroupe A, C, Y ou W135. Il n'existe pas de vaccin contre ceux du sérogroupe B actuellement commercialisé en France.

L'immunité apparaît en moyenne 10 jours après la vaccination.

Deux vaccins de type polysidique, et un vaccin de type conjugué sont disponibles actuellement en France :

- Le vaccin antiméningococcique polysidique A+C : il peut être administré à partir de l'âge de 24 mois. En cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque A, cette limite peut être ramenée à 6 mois. La durée de protection est d'environ 3-4 ans ;
- Le vaccin conjugué C : il peut être administré à partir de 2 mois. Aucun rappel n'est actuellement recommandé pour ce vaccin, sauf pour les nourrissons primovaccinés avant l'âge de 1 an.
- Le vaccin tétravalent polysidique A/C/Y/W135 : il peut être administré à partir de l'âge de 24 mois. La durée de protection est d'environ 3-4 ans. Le circuit de la délivrance de ce vaccin est décrit au § 5.2.2.
-

Schéma de la vaccination

Dès lors que le méningocoque est identifié comme appartenant à un sérogroupe contre lequel un vaccin existe, soit le groupe A ou C ou Y ou W135), **une vaccination est recommandée le plus rapidement possible et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade**, parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du malade c'est-à-dire sa communauté de vie : la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe...

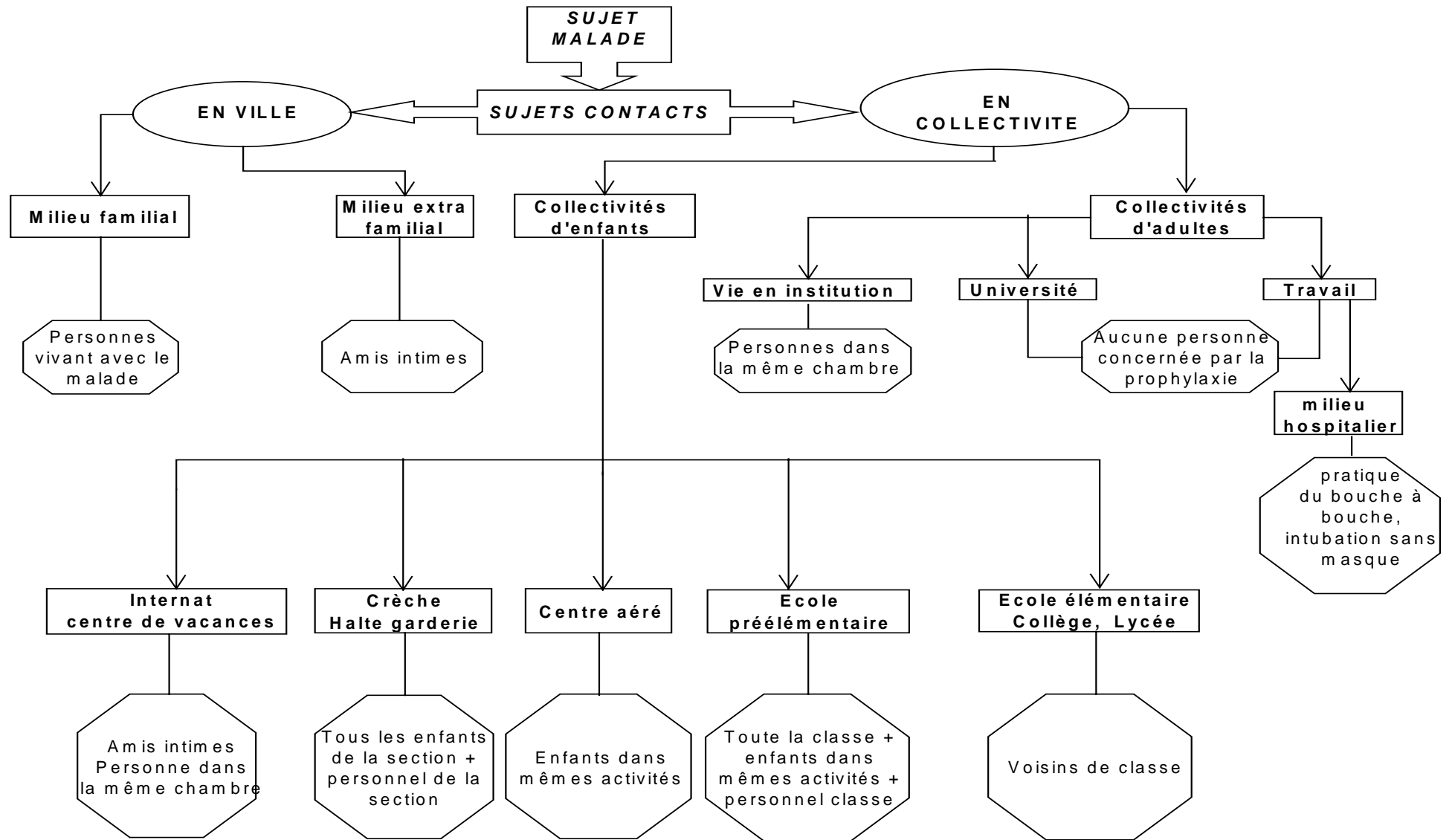
Précautions d'emploi d'après le résumé des caractéristiques des produits, Il n'y a pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse.

3.4 MESURES INEFFICACES ET INUTILES

Certaines mesures sont inefficaces et inutiles et donc à proscrire. Il s'agit de :

- La désinfection rhino-pharyngée et du prélèvement rhino-pharyngé,
- L'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et sœurs,
- L'isolement des sujets contacts,
- La désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire par exemple) vu la fragilité du méningocoque.

Personnes concernées par la prophylaxie :



4.1 CRITERES DE DEFINITION D'UNE SITUATION EPIDEMIQUE OU D'UNE SITUATION INHABITUELLE

4.1.1 Définition d'une situation épidémique

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

- Survenue dans une même communauté¹ dans un délai inférieur ou égal à 3 mois et sans contact direct entre eux, d'au moins 3 cas² qui sont rattachables à des souches³ identiques ou en l'absence d'identification, de souches qui ne peuvent être différenciés.
- Taux d'attaque sur 3 mois dans la communauté égal ou supérieur à 10 cas pour 100.000 personnes.

¹ *la communauté doit être déterminée avec précision : plus petite communauté incluant tous les cas. Il s'agit d'une communauté spatiale (commune, quartier, ...) tout âge confondu*

² *cas confirmés bactériologiquement ou non répondant à la définition de cas ci-dessus*

³ *la détermination du sérotype n'étant pas suffisante pour l'identification de la souche, l'expertise du CNR doit être demandée systématiquement*

Ces deux conditions réunies confirment l'existence d'une situation épidémique.

4.1.2 Situations inhabituelles :

Certaines autres situations de cas groupés bien que ne réunissant pas les 2 conditions ci-dessus peuvent également être prises en compte. En effet, la survenue d'un nombre élevé de cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court peut être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

4.2 ACTIONS IMMEDIATES A METTRE EN PLACE PAR LA DDASS

4.2.1 Vérification des conditions :

- Vérifier que les souches ne sont pas différentes. Si les souches ne sont pas identifiables ou en l'absence de souche on considérera que les souches sont potentiellement identiques.
- Vérifier que tous les prélèvements (sang, LCR, biopsie cutanée) ont été pratiqués et que les souches ont été adressées au CNR en vue de leur identification et typage.
- Interrogatoire des cas et/ou des familles à la recherche de contacts directs entre les cas.
- Identification de la communauté de survenue et calcul du taux d'attaque en utilisant le dénominateur pertinent : effectif de la population de la communauté sus déterminée.

4.2.2 Prophylaxie

- Respecter les recommandations de prophylaxie décrites dans la fiche N°3
- Pour chaque cas, vérifier la mise en place effective de la prophylaxie.

4.2.3 Investigations

- Alerter l'InVS et la CIRE pour déterminer les investigations nécessaires.
- Rechercher activement les cas confirmés ou non auprès des services hospitaliers.
- Demander à tous les laboratoires hospitaliers d'adresser au CNR tous leurs isolats.
- Recueillir de manière standardisée et analyser en lien avec l'InVS et la CIRE, pour tous les cas, confirmés ou non, les informations suivantes sur : lieu de résidence, lieu de travail, voyage récent, école, garderie, participation à des manifestations sportives, culturelles ou autres rassemblements de populations....

4.2.4 Mise en place d'une cellule d'aide à la décision

L'institution ayant identifié une situation épidémique ou inhabituelle prévient la DGS. Celle-ci, après analyse des données épidémiques par l'InVS ou la Cire, décide de l'opportunité de réunir la cellule d'aide à la décision. Celle-ci comprend :

- La DGS (bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale, département des situations d'urgence sanitaires),
- L'InVS (département maladies infectieuses),
- L'Afssaps,
- Le CNR des méningocoques,
- Des experts du CTV et du CSHPF, notamment un infectiologue et un pédiatre,
- La DDASS et la CIRE concernées,
- Les cliniciens et les biologistes locaux concernés si nécessaire.

4.2.5 Communication

Face à un phénomène inhabituel et susceptible de créer une inquiétude dans la population, il est important de communiquer très rapidement. Les informations à diffuser sont élaborées en lien avec la cellule d'aide à la décision. L'initiative de cette communication revient au préfet de département si le problème est circonscrit à un département, au ministère chargé de la santé au-delà.

FICHE N 5: MISE A DISPOSITION ET REMBOURSEMENT DES PROPHYLAXIES ANTIMENINGOCOCCIQUES

Attention : les mesures de remboursement décrites dans cette fiche ne sont valables que pour les personnes qui ont été identifiées par le MISP comme les sujets contacts d'un cas d'IIM devant bénéficier de la prophylaxie..

5-1 ANTIBIOPROPHYLAXIE

Une prescription de l'antibioprophylaxie permet le remboursement par la sécurité sociale.

De façon exceptionnelle, lorsque cette antibioprophylaxie est destinée à des collectivités en situation de précarité, la distribution peut être directement organisée et financée par la DDASS afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un meilleur suivi du traitement.

5-2 VACCINS MENINGOCOCCIQUES

Les vaccins méningococciques n'étant pas remboursés par la sécurité sociale, ils sont pris en charge par l'État au titre de la lutte contre les épidémies selon deux modalités :

5-2-1 Le vaccin méningococcique A+C et le vaccin conjugué C

Pour les vaccinations organisées dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque, les vaccins sont pris en charge par les DDASS qui peuvent les commander directement auprès des laboratoires pharmaceutiques.

Lorsque les vaccins sont commandés par des structures de soins ou lorsque la prescription est faite par le médecin traitant, les factures sont adressées à la DDASS pour prise en charge.

5-2-2 Le vaccin tétravalent A/C/Y/W135

Ce vaccin est disponible dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché. Le vaccin est conditionné en monodose. Il n'est pas disponible directement en officine. Ce vaccin est à commander par l'intermédiaire de la Direction générale de la santé (DGS) qui dispose d'un stock pour mise à disposition gratuite aux DDASS dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque Y ou W135.(cf. conditions de commande). La vaccination est organisée en milieu hospitalier.

Conditions de commande :

Les services de la DDASS :

- Identifient l'établissement hospitalier où les vaccinations seront effectuées et où les vaccins devront être livrés,
- Confirment à la DGS par fax (selon le modèle ci-joint) le nombre de sujets contacts à faire vacciner.

Ce fax doit préciser l'adresse exacte du lieu de livraison, le nom et les coordonnées téléphoniques du pharmacien de la pharmacie à usage intérieur.

Le fax doit être adressé au Département des situations d'urgence sanitaire à la Direction générale de la Santé au numéro suivant : 01 40 56 56 54

Pour toute commande arrivant un jour ouvrable avant 16 heures 30, la livraison est assurée dans les 48 heures.

Dans le cas où le délai de 10 jours pour la mise en place de la vaccination serait proche de son expiration, la commande par fax doit préciser « commande urgente » et l'envoi du fax doit être doublé d'un appel téléphonique sur le numéro de DGS-alerte : 01 40 56 57 84 pendant les heures ouvrables, ou au permanencier de la DGS en dehors de celles-ci.

5-3. REMBOURSEMENT DES FRAIS ENGAGES PAR LES DDASS

Les DDASS payent les factures correspondant à l'achat de la prophylaxie en avançant les crédits sur leur budget de fonctionnement.

Elles élaborent une demande de remboursement indiquant la date de l'épisode, le nombre de personnes ayant fait l'objet d'une prophylaxie, le montant des dépenses à rembourser et l'adressent avec une copie de la ou des factures. La demande de remboursement est transmise à la DRASS qui procède à une demande de délégation de crédits sur le programme « veille et sécurité sanitaire » - Action 1 : « Veille, surveillance, expertise et alerte » - chapitre 228 afin de compenser les frais engagés par la DDASS. Cette demande de délégation de crédit est transmise au département des situations d'urgence sanitaire pour que la DGS rembourse l'avance des crédits.



Ministère de la Santé et des Solidarités

DESTINATAIRE : Direction générale de la Santé,
Département des Situations d'urgence sanitaire
FAX : 01.40.56.56.54.
☎ : 01 40 56 57 84

EXPEDITEUR : DDASS de
PERSONNE EN CHARGE DU DOSSIER :
FAX
☎ :

DEMANDE DE LIVRAISON DE DOSES DE VACCIN MENINGOCOCCIQUE A/C/Y/W135
« MENOMUNE »

Date d'hospitalisation du cas index :

Nombre de sujets contact à vacciner : ...

Destinataire : Pharmacie hospitalière :
CH ... :
Adresse :

Pharmacien : Nom du pharmacien responsable :....
Téléphone :

Avis de confidentialité : ce message peut contenir des renseignements protégés et confidentiels à l'attention du destinataire. Si vous en prenez connaissance sans justification, vous êtes tenu au secret professionnel et, par cet avis, vous êtes informé que toute diffusion, distribution ou reproduction est interdite. Si vous avez reçu ce message par erreur, veuillez en aviser immédiatement l'expéditeur par téléphone et lui retourner l'original par la poste. Votre collaboration à cet égard sera grandement appréciée.

ANNEXE 1 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Histoire naturelle

1. Van Deuren M, Brandzaeg P, van Der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*, 2000 ;13:144-66.
2. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. W.H.O practical guidelines. 2d edition ;1998. W.H.O Geneva.
3. Guibourdenche M, Riou JY. Méthodes de laboratoire: *Neisseria* et *Branhamella*. Commission des Laboratoires de Référence et d'Expertise. Institut Pasteur. Paris. 1992. pp. 88-91.
4. Caugant D. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998;106:505-25.
5. Taha-MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 855-7.
6. Giorgini D, Nassif X. et Taha MK. Caractérisation épidémiologique rapide de *Neisseria meningitidis* par réaction de polymérisation en chaîne à partir des prélèvements biologiques. *La Presse Médicale*, 1997 ; 26 : 1516-19.
7. Guibourdenche M, Giorgini D, Guèye A, Larribe M, Riou JY, and Taha MK. Genetic analysis of a meningococcal population based on the polymorphism of *pilA-pilB* locus : a molecular approach for meningococcal epidemiology. *J Clin Microbiol*, 1997 ; 35 : 745-50.
8. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, and Spratt BG. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95 : 3140-3145.
9. Kriz P, Giorgini D, Musilek M, Larribe M, Taha M-K. Microevolution through DNA exchange among strains of *Neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in the Czech Republic. *Res Microbiol*, 1999 ; 150 : 273-80.
10. Taha, M-K. (2000) A simultaneous approach for non-culture identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis* using PCR. *J. Clin. Microbiol.* 38: 855-857.
11. Kriz, P., D. Giorgini, M. Musilek, M. Larribe, and M-K. Taha. (1999) Microevolution through DNA exchange among strains of *Neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in the Czech Republic. *Res. Microbiol.* 150: 273-280
12. Musilek M. Giorgini D., Hamadouche N., Kriz P., and Taha MK. (1998) Genetic heterogeneity of strains of *Neisseria meningitidis* belonging to serotype 22 isolated in the Czech Republic *J Clin Microbiol* 36: 563-565.
13. Guibourdenche, M., D. Giorgini, A. Guèye, M. Larribe, J.-Y. Riou, & M.-K. Taha. (1997). Genetic analysis of a meningococcal population based on polymorphism of *pilA-pilB* locus: a molecular approach for meningococcal epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 35: 745-750.

Estimation du risque de cas secondaires

1. Hastings L, Stuart J, Andrews, Begg N. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995 : estimated risk of further cases in household and educational settings. *CDR* 1997 ; 7(13) :195-200.
2. Jacobson J, Moreira Camargos PA, Ferreira J, McCormik J. The risk of meningitidis among classroom contacts during an epidemic of meningococcal disease. *American Journal of Epidemiology* 1976;104(5):552-555.
3. Kristiansen, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis* ? A population based study. *BMJ* 1998; 317:621-625.*
4. Harrison L, Dwyer D, Maples C, Billmann L. Risk of Meningococcal Infection in College Students. *JAMA* 1999 ;281(20) :1906-1909.
5. Ronne T, Berthelsen L, Buhl LH, Lind I. Comparative studies on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* during a localized outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1993;25:331-9.
6. Samuelsson S, Ege P, Berthelsen L, Lind I..An outbreak of serogroup B:15:P1.16 meningococcal disease, Frederiksborg County, Denmark, 1987-9. *Epidemiology & Infection* 1992;108:19-30.
7. Wall R, Wilson J, MacArdle B, Vellani Z. Meningococcal infection : evidence for school transmission. *Journal of Infection* 1991;23:155-159.
8. Zangwill et all. School based clusters of Meningococcal disease in the US. *JAMA* 1997 ;277(5) :389395.

9. Cartwright K.A.V, Stuart J.M., Robinson P.M.. Meningococcal carriage in close contacts of cases. *Epidemiol. Infect*, 1991 ; 106, p 133-141.
10. De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Crimée I et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts., *Journal of Infection*, 1981, 3. Supplement 1. 53-61
11. Davison KL, Andrews N, White JM et al. Clusters of meningococcal disease in school and pre-school settings in England and Wales: what is the risk? *Arch Dis Child* 2004; 89:256-60.

Prise en charge des épidémies et autres situations de cas groupés

1. Jelfs J, Jalaludin B, Munro R, Patel M, Kerr M, Daley D, Neville S, Capon A. A cluster of meningococcal disease in western Sydney, Australia initially associated with a nightclub. *Epidemiology & Infection* 1998;120(3):263-70.
2. Tolomeo O, Buffett C, Richardson E. Management of a cluster of cases of invasive group C *Neisseria meningitidis* infections in the Hamilton-Wentworth region--Ontario. *Canada Communicable Disease Report* 1998;24(15):122-6.
3. Samuelsson S, Ege P, Berthelsen L, Lind I. An outbreak of serogroup B:15:P1.16 meningococcal disease, Frederiksborg County, Denmark, 1987-9. *Epidemiology & Infection* 1992;108:19-30.
4. Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). *European Journal of Epidemiology* 1992;8:737-42.
5. Stuart JM, Monk PN, Lewis DA, Constantine C, Karmarski EB, Cartwright KAV on behalf of the PHLS Meningococcus Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. Management of clusters of meningococcal disease. *CDR 10 January* 1999 ; 7 (1) : 3-5.
6. Riordan T. Relevé des maladies transmissibles au Canada, CCDR, 15 february 1997 ;Vol 23-4. Agrégation spatio-temporelle de cas d'infection invasive à *Neisseria meningitidis* du groupe B dans l'île de Montréal.
7. A college outbreak of group C meningococcal infection: how widely should investigation and prophylaxis extend? *CDR*, 10 Janv 1997, vol 7-1.

Chimioprophylaxie

1. Control and prevention of meningococcal disease : recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR* February 14, 1997 ; 46 (RR-5) : 1-51.
2. Simmons G ; Jones N, Calder L. Equivalence of Ceftriazone and Rifampicine in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobiol Chemother* 2000 ; 45 (6) 909-911.
3. Girgis N, Sultan Y, Frensk RW, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampicin for eradication of nasopharyngeal colonisation by *neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998, sept ; 17 (9) : 816-819.
4. Rosenstein NE ; Perkins BA, Stephens DS, Podovic T, Hughes JM. Medical progress : meningococcal disease. *New J Engl of Med*. March 3, 2001 ; 344 (18) : 1378-1388
5. Exposure to patients with meningococcal disease on aircrafts United states, 1999-2001. *MMWR* June 15, 2001/50 (23) ; 485-9
6. Yagupsky P et al. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease and failure of chemoprophylaxis. *Lancet* 1993 ; 341 : 1152-3.
7. Rainbow J. et al. – Rifampicin-resistant Meningococcal disease. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 11, No. 6, June 2005.
8. Antignac A. et al. *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive infections in France (1999-2002): phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis*.2003 Oct 1; 37(7):912-20.
9. Taha MK et Cavallo JD. *Neisseria meningitidis*. In « Antibiogramme ». Courvalin P, Leclerc R, Bingen E (ed). Editions Eska, Paris 2005.
10. Engelen F et al. Effect of spiramycin on the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Chemotherapy* 1981 ; 27 : 325-33.
11. Garré M et al. Antibioprophylaxis of Meningococcus group B meningitis. Must we implicate the use of spiramycin ? *Path Biol* 1987 ; 35 : 624-5.
12. Girgis N et al. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 ; 17 : 816-9.
13. Schwartz B. et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988 : 1239-42.
14. Fraser A. et al. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections : systemic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 ; 24(3) : 172-81.
15. Fraser A et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Systemic Reviews* 2005, Jan 25 ; (1) : CD004785.

Vaccination anti-méningococcique

- 1 Alonso JM, Taha MK. Vaccins contre le méningocoque: actualités et perspectives. *Thérapie* 2005; 60(3):283-6
- 2 Harrison Lee H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clinical microbiology reviews*, 2006; 19(1):142-64.
- 3 De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292 (20):2491-94
- 4 Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Richmond P, Southern J, Miller Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis.* 2001 Aug 1;184(3):377-80
- 5 Etude de la couverture vaccinale suite à la campagne de vaccination contre le méningocoque C dans les Landes, les Pyrénées Atlantiques et les Hautes Pyrénées en 2002. Rapport InVS Août 2004.

Guidelines

- 1 Lignes directrices pour la prévention et la lutte contre les atteintes méningococciques. Relevé des maladies transmissibles au Canada. Mai 2005.
- 2 Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54-RR7.

Indication de la PCR :

La PCR est indiquée dans un contexte clinique évocateur de méningite, méningococcémie, arthrite septique, péricardite, accompagné de *purpura* ou non, qui sont les formes les plus fréquentes d'infections invasives à méningocoque. Ces conditions doivent impérativement être précisées sur la fiche d'accompagnement du prélèvement lorsque celui ci est adressé au laboratoire.

Intérêt de la PCR :

Il est possible de mettre en évidence l'ADN de *N. meningitidis* par amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), même lorsque la culture de la souche n'a pu être obtenue et même dans un délai de 18 h suivant l'instauration du traitement antibiotique. L'ADN génomique de *Neisseria meningitidis* n'est plus retrouvé après 18h d'antibiothérapie.

La PCR "méningocoque" est donc intéressante pour rattraper un diagnostic défaillant par échec de la culture. Elle ne s'y substitue en aucun cas, car le phénotype est essentiel à la compréhension physiopathologique et épidémiologique, incluant le phénotype de sensibilité aux antibiotiques. Donc, un résultat positif de la PCR ne doit pas dispenser de la mise en culture qui, seule, permet d'obtenir la souche bactérienne responsable en vue d'analyses ultérieures et d'envoi au CNR.

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

Laboratoire pratiquant la PCR :

Cette technique, mise au point et validée par le CNR des méningocoques, n'est pas un "acte réservé" à ce CNR, mais doit, bien au contraire, servir à un diagnostic rapide et fiable au plus près du patient. Elle devrait être pratiquée en même temps que la mise en culture, par le laboratoire de proximité.

Conditions de réalisation de la PCR :

- L'extrême sensibilité de la technique impose que l'échantillon ait été prélevé, conditionné et soit transporté selon des procédures évitant toute contamination exogène (un tube récupéré après avoir subi des manipulations non stériles est absolument proscrit).
- Le LCR ainsi que d'autres fluides biologiques, tels que liquide de ponction articulaire ou péricardique ($\geq 200\mu\text{l}$) doivent être acheminés dans un tube stérile en plastique, à capuchon étanche, de 5 ml et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- Les prélèvements sanguins (2ml) doivent être recueillis dans un tube sec stérile et ne doivent pas avoir été manipulés (contaminés).
- Les prélèvements peuvent être envoyés à température ambiante.

Avant tout envoi au CNR d'un prélèvement, il faut impérativement téléphoner et joindre toutes les informations cliniques et biologiques disponibles (Centre National de Référence des Méningocoques. Dr Jean-Michel ALONSO, tel 01 45 68 83 30, fax 01 40 61 30 34, e-mail : jmalonso@pasteur.fr; Dr Muhamed-Kheir TAHA, tel 01 45 68 84 38, fax 01 40 61 30 34, e-mail : mktaha@pasteur.fr).



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la conduite à tenir immédiate en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*

Séance du 22 septembre 2006

CONSIDÉRANT :

- qu'en France, une trentaine de décès est dénombrée chaque année par infection méningococcique et que la létalité de cette affection ne diminue plus depuis plusieurs années ;
- que 2 études, certes de méthodologie discutable, ont montré qu'en cas de suspicion clinique d'infection méningococcique invasive, la mise en œuvre immédiate d'une antibiothérapie parentérale adaptée au méningocoque, au domicile du malade et sans attendre la réalisation de prélèvements, était de nature à réduire la létalité liée à certaines formes d'infections méningococciques invasives ;
- que l'antibiothérapie parentérale immédiate en cas de suspicion d'infection méningococcique invasive doit cependant être réservée à des situations cliniques bien définies pour lesquelles le bénéfice qu'on peut en attendre est supérieur aux risques de décapiter une infection, qu'elle soit méningococcique ou d'une autre origine bactérienne, et de favoriser l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques ;
- que dans la situation du *purpura fulminans* le pronostic est favorablement influencé par une reconnaissance précoce du diagnostic et un traitement rapide comportant notamment une antibiothérapie, mesure pouvant être réalisée par tout médecin dès le domicile, et une correction énergique du choc ;

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommande en cas de suspicion clinique de *purpura fulminans* la conduite immédiate à tenir suivante:

En dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, lorsqu'il a été totalement dénudé, un *purpura* ne s'effaçant pas à la vitropression et dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques, administrée si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et ce quel que soit son état hémodynamique.

Il est recommandé d'utiliser :

- soit la ceftriaxone

* par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne) ou par voie intramusculaire

* à la posologie de : 50 à 100 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1 g

1 à 2 g chez l'adulte

- soit le céfotaxime

* par voie intraveineuse en utilisant une forme appropriée (sans lidocaïne) ou par voie intramusculaire

* à la posologie de : 50 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant sans dépasser 1 g
1 g chez l'adulte

- ou à défaut l'amoxicilline

* par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire

*à la posologie de : 25 mg/kg ou 50 mg/kg (selon la voie d'administration) chez le nourrisson et l'enfant, sans dépasser 1 g
1 g chez l'adulte

dose à répéter dans les 2 heures qui suivent cette première administration.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France insiste sur le fait que le malade doit être transféré d'**urgence** à l'hôpital **en privilégiant** les établissements dotés d'un service de réanimation adapté à l'âge du malade. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (SMUR) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans tous les cas, les urgences de l'hôpital doivent être alertées de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans*, afin que son accueil puisse être préparé.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité sans suppression ni ajout

références

- Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. Early treatment with parentera penicillin in meningococcal disease. *Br Med J* 1992; 305: 143-7
- Strang JR, Pugh EJ. meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *Br Med J* 1992; 305: 141-3
- Sorensen HT, Nielsen GL, Schonheyder HC, Steffensen FH, Hansen I, Sabroe S et al. Outcome of pre-hospital treatment of meningococcal disease. *J Clin epidemiol* 1998; 51: 717-21.
- Anthony Harnden, Nelly Ninis, Matthew Thompson, Rafael Perera, Michael Levin, David Mant and Richard Mayon-White Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study *BMJ* 2006;332;1295-1298.



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire

(Séance du 19 mai 2006)

Considérant d'une part :

- l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 16 mai 2002 sur la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire,
- la circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque,

Considérant d'autre part :

- qu'il est possible de mettre en évidence l'ADN de *N. meningitidis* par amplification génique par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), même lorsque la culture de la souche n'a pu être obtenue et même dans un délai de 18 heures suivant l'instauration du traitement antibiotique. Cependant, un résultat positif de la PCR ne doit pas dispenser la mise en culture qui, seule, permet d'obtenir la souche bactérienne responsable, en vue d'analyses ultérieures et d'envoi au CNR des méningocoques. L'isolement d'une souche de *N. meningitidis* d'un site stérile dispense la réalisation de la PCR,
- que cette technique permet de révéler la présence d'ADN de *N. meningitidis* par l'amplification du gène *crmA* ou d'autres séquences génomiques conservées validées, puis la prédiction du sérotype par amplification du gène *siaD*, codant pour la biosynthèse de la capsule des sérotypes B, C, Y/W135 ou par l'amplification du gène *mynB* de la biosynthèse des polysides capsulaires du sérotype A,
- que les lésions purpuriques ecchymotiques et nécrotiques sont très riches en méningocoques,
- l'aide apportée par la PCR au diagnostic d'une infection méningococcique particulièrement dans le cas d'un échec de la culture.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommande que :

- soit considéré comme cas d'infections invasives à méningocoques (bactériémies, méningites, arthrites, péricardites, etc.) tout cas remplissant l'une au moins des conditions suivantes :
 - Isolement bactériologique de méningocoque ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
 - Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du L.C.R.
 - L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :
 - Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
 - Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie),

- l'actuelle fiche de notification des infections invasives à méningocoques, en ce qui concerne les critères de déclaration, soit modifiée pour prendre en compte la nouvelle définition de cas précisée dans cet avis.

Le CSHPF rappelle que :

- dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (actuellement, circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque),
- **en dehors des cas répondant à cette définition**, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage d'un malade, y compris dans les infections pour lesquelles une souche de méningocoque n'a été isolée que dans la gorge ou le tractus trachéo-bronchique.
- quel que soit le diagnostic évoqué et le traitement mis en œuvre par le médecin traitant, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie **dans l'entourage d'un cas ne répondant pas à cette définition** même si le diagnostic retenu est celui de méningite bactérienne et qu'une antibiothérapie préalable aux prélèvements a été pratiquée.

Références.

- Taha MK, Alonso JM, Cafferkey M, Caugant DA, Clarke SC, Diggle MA, Fox A, Frosch M, Gray SJ, Guiver M, Heuberger S, Kalmusova J, Kesanopoulos K, Klem AM, Kriz P, Marsh J, Molling P, Murphy K, Olcen P, Sanou O, Tzanakaki G, Vogel U. (2005) Interlaboratory comparison of PCR-based identification and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol. 43:144-9.
- Taha, M-K. (2000) A simultaneous approach for non-culture identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis* using PCR. J. Clin. Microbiol. 38: 855-857.
- Kriz, P., D. Giorgini, M. Musilek, M. Larribe, and M-K. Taha. (1999) Microevolution through DNA exchange among strains of *Neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in the Czech Republic. Res. Microbiol. 150: 273-280

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT

