



Mémoire pour l'obtention du diplôme d'université de Vaccinologie

Les infections invasives à méningocoque en Nouvelle-Calédonie : épidémiologie et comparaison des souches B avec les souches vaccinales existantes

présenté par

Madame le Dr Martine NOEL

Année 2009-10

*Je remercie le Dr Régis GOURSAUD
pour l'aide qu'il m'a apportée au cours de la réalisation de ce travail,*

*ainsi que le Dr Pierre NICOLAS, qui a généreusement accepté de
typer et sous-typer les souches de méningocoque B
isolées en Nouvelle-Calédonie
et pour ses commentaires vis-à-vis des résultats de l'étude.*

Abréviations utilisés

BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire

DASS NC : direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie

IIM : infection invasive à méningocoque

IMTSSA : institut de médecine tropicale du service de santé des armées

InVS : institut de veille sanitaire

IPNC : institut pasteur de Nouvelle-Calédonie

ISEE : institut de la statistique et des études économiques

NC : Nouvelle-Calédonie

SAS : service des actions sanitaires

Résumé

L'étude des données disponibles sur les infections invasives à méningocoque (IIM) depuis 2006 à la DASS de Nouvelle-Calédonie fait apparaître :

- un nombre d'IIM élevé,
- un sérotype B majoritaire parmi les méningocoques typés.

Il était important de préciser l'épidémiologie des IIM en Nouvelle-Calédonie, afin d'en améliorer la connaissance et d'évoquer l'utilité éventuelle des vaccins existants contre le méningocoque B.

Une revue des cas d'IIM depuis 2000 a été réalisée, montrant une incidence annuelle des IIM plus forte qu'en métropole et confirmant la prédominance du sérotype B, devant les sérotypes Y et W135, en augmentation depuis quelques années. La province des Iles Loyauté a en moyenne la plus forte incidence.

32 souches de méningocoques B ont été adressées en métropole par l'IPNC au laboratoire des méningocoques de l'IMTSSA pour typage et sous-typage. Les souches étant polyclonales, il n'est pas licite de proposer la vaccination par l'un des trois vaccins existants et fabriqués à partir de souches épidémiques.

A l'issue de ce travail, nous recommandons de :

- poursuivre l'analyse des données épidémiologiques pour approfondir les données et tenter de définir des facteurs de risque ou des populations à risque et améliorer la surveillance systématique,
- continuer à surveiller le typage des souches circulantes en Nouvelle-Calédonie, afin dans l'avenir de :
 - repérer une éventuelle souche épidémique,
 - vérifier que les futurs vaccins contre le méningocoque B seront bien adaptés à l'épidémiologie bactérienne locale,
 - et orienter la stratégie d'une éventuelle utilisation des vaccins existants contre le méningocoque B (prophylaxie vis-à-vis d'une population cible à forte incidence ou sujets contact de cas index concernés).

Mots-clé :

Infections invasives à méningocoque, méningocoque B, épidémiologie, vaccination, Nouvelle-Calédonie.

Sommaire

Remerciements	p.2
Abréviations utilisées	p.3
Résumé	p.4
Sommaire	p.5
I- Introduction	p.6
II- Présentation de la Nouvelle-Calédonie	
1- Situation géographique	p.7
2- Population	p.8
3- Santé	p.9
4- Compétences et réglementation	p.10
III- Incidence des IIM en NC	
1- Données disponibles depuis 2006	p.11
2- Enquête rétrospective depuis 2000	p.12
IV- Sous-typage des sérogroupes B isolés dans les infections invasives à méningocoque (IIM) en NC et comparaison avec les souches vaccinales des vaccins antiméningococciques B existants	
1- étude	p.20
2- résultats	p.21
V- Conclusion et recommandations	p.22
Bibliographie	p.23
Annexes	p.24

I- Introduction

Les données de surveillance sanitaire montrant un nombre important d'infections invasives à méningocoque (IIM) en Nouvelle Calédonie, il était important d'en préciser l'épidémiologie.

Dans ce contexte, le méningocoque B étant le sérogroupe retrouvé majoritairement chaque année dans les IIM en Nouvelle-Calédonie, il semblait également intéressant de typer et sous typer les souches de méningocoques B isolées localement, afin de savoir s'il existe une clonalité des souches susceptible de correspondre à une souche vaccinale existante et déterminer si ce type de vaccin pourrait être utilisé dans une démarche de prévention.

Il a donc été décidé d'étudier rétrospectivement les données disponibles d'IIM depuis 2000 et de faire réaliser le sous-typage des méningocoques de sérogroupe B isolés de la même période.

Après une brève présentation de la Nouvelle-Calédonie, les résultats de ces deux études sont présentés.

II- Présentation de la Nouvelle-Calédonie (NC)

1- Situation géographique :

La Nouvelle-Calédonie est située dans le **Pacifique Sud**, à environ 18 000 km de la France métropolitaine (décalage horaire : + 9 à + 10 h par rapport à la métropole). Le chef lieu est la ville de Nouméa. Il s'agit d'un petit territoire (18 575 km²) dont l'île principale, appelée « grande terre », mesure environ 400 km de long sur 50 km de large).





2- Population (source ISEE [1]) :

Au 1^{er} janvier 2008, la population a été estimée en NC à 244 410 habitants (densité : 13,1 hab / km²).

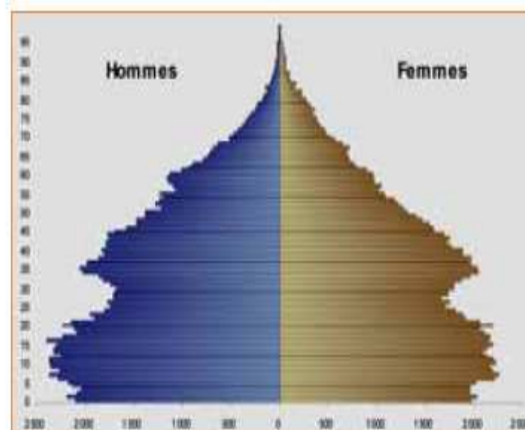
- **Répartition par province :**

- Province Sud : 71.2 % de la population y réside (plus des 2/3 de la population totale), et 63% de la population totale sur le grand Nouméa (communes de Nouméa, Dumbéa, Mont-Dore et Païta).
- Province des îles Loyauté : 9.5 % des habitants de NC.
- Province Nord : 19.3 %, dans la province la plus étendue.

- **Une population jeune :** plus de 35 % de la population est âgée de moins de 20 ans.

Groupes ethniques en NC (recensement 1996)

- Mélanésiens (44.1 %)
- Européens (34.1 %)
- Polynésiens :
 - Wallisiens -Futuniens (9.0 %)
 - Polynésiens
- Ni-vanuatais
- Asiatiques :
 - Javanais, vietnamiens, indonésiens, ...



Pyramide des âges de la population de la Nouvelle-Calédonie

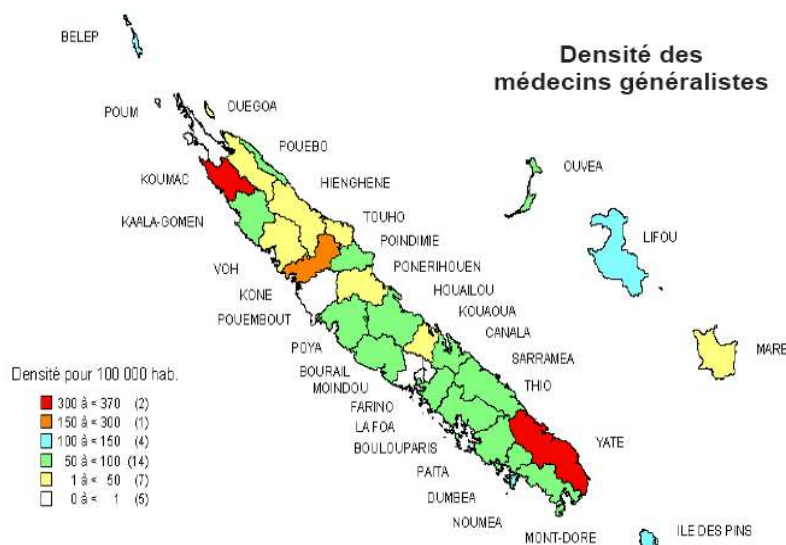
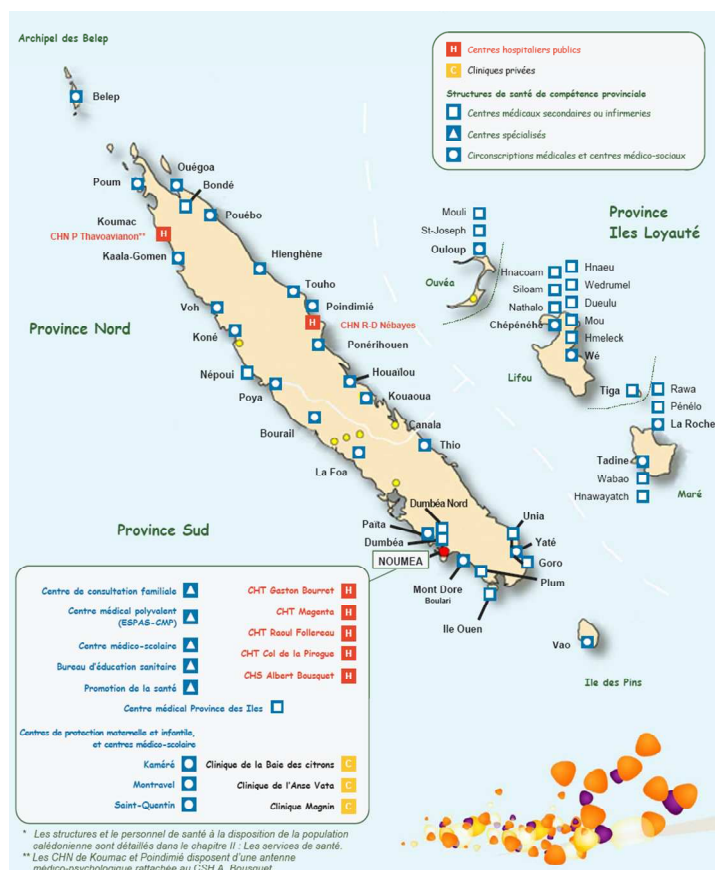
3- Santé (source : DASS NC [2]) :

- **Structures de santé :**

Nouméa est dotée d'un hôpital public (en 2 sites) et de 3 cliniques privées ; 2 hôpitaux périphériques existent en Province Nord (Koumac et Poindimié) ; 26 centres médico-sociaux publics sont de plus répartis entre les 3 provinces.

- **Médecins généralistes :**

La densité médicale est à 104,3 p 100 000 hab. en NC en 2008 (contre 135 en France métropolitaine).



- **Pathologies :**

On retrouve les mêmes pathologies qu'en métropole, avec parfois quelques particularités concernant les maladies infectieuses.

Quelques maladies infectieuses en NC

Pathologies fréquentes :

- dengue
- leptospirose
- RAA
- ciguatera
- IST

Plus rarement :

- tuberculose
- Histoplasmose à *H. capsulatum*
- Mélioïdose
- Sporotrichose
- Lèpre

Mise en évidence récente :

- Infections à *Vibrio vulnificus*

4- Compétences et réglementation :

La Nouvelle-Calédonie est une **collectivité territoriale française d'outre-mer** dite « sui generis » depuis les accords de Matignon (1988 : loi référendaire) puis de Nouméa (loi d'organisation constitutionnelle), processus faisant suite à une période d'insurrection dans les années 1980.

De ce fait, **certaines compétences sont du ressort de la Nouvelle-Calédonie, dont la santé**, tandis que d'autres restent soit de la compétence de l'Etat français, soit de compétence partagée. De nouveaux transferts de compétences de l'Etat vers la Nouvelle-Calédonie sont prévus jusqu'en 2014, année à partir de laquelle un référendum d'auto-détermination décidera de l'avenir politique de la Nouvelle-Calédonie.

La Nouvelle-Calédonie établit sa propre réglementation en matière de santé. Le service des actions sanitaires (SAS) de la Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle Calédonie (DASS NC) cumule localement les fonctions habituellement retrouvées au sein de la DGS, des DDASS, DRAS, CIRE et InVS, comme par exemple :

- la préparation de la réglementation sanitaire,
- la surveillance sanitaire,
- la tenue des statistiques sanitaires,
- l'investigation des phénomènes de santé et la mise en œuvre de mesures de contrôle,
- le contrôle sanitaire aux frontières,
- le contrôle des véhicules sanitaires terrestres,
- la participation aux plans de secours,
- etc ...

III- Incidence des infections invasives à méningocoque (IIM) en NC

La réglementation sanitaire de Nouvelle-Calédonie inclut les infections invasives à méningocoques (IIM) dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en Nouvelle-Calédonie [3]. Tout clinicien ou biologiste ayant connaissance d'une IIM doit transmettre cette information au médecin inspecteur du SAS, afin qu'un des médecins de ce service réalise l'investigation autour du cas index et la prophylaxie des sujets contacts.

Les informations parviennent donc à la DASS NC sous forme de signalements (appels téléphoniques, fax de laboratoires, ...) et de notifications (formulaire de déclaration nominatif, formulaire de données groupées anonymes mensuelles des laboratoires, ...). La DASS NC reçoit par ailleurs de chaque laboratoire un relevé mensuel groupé et anonyme de certains germes isolés, dont les méningocoques.

Les échantillons adressés au laboratoire sont essentiellement du LCR et des hémocultures, la recherche sur les urines n'étant pas une pratique habituelle des cliniciens locaux.

Les analyses biologiques disponibles en Nouvelle-Calédonie sont les suivantes :

- cyto-chimie (orientation vers une méningite bactérienne) ;
- antigène soluble (LCR seulement) : sensibilité très faible et variable suivant les sérogroupes, pas de différenciation possible entre les sérogroupes Y et W135 ;
- culture et identification des sérogroupes ; la technique permettant de différencier les sérogroupes Y et W135 n'est disponible que depuis 2009 localement (la différenciation rétrospective des cas antérieurs à 2009 est en cours).

Problématique de l'envoi des souches en métropole au CNR des méningocoques : la longueur du trajet et l'absence de maîtrise de la température ambiante impacte de façon importante sur la viabilité des souches, malgré l'utilisation de milieux de transport éprouvés (fournis par le CNR).

1- Données préliminaires depuis 2006 :

Les données de surveillance disponibles à la DASS NC indiquent une nette prédominance de circulation du séro groupe B en Nouvelle-Calédonie, que l'on prenne en compte ou non les cas d'IIM sans séro groupe retrouvé (formes « décapitées », etc ...) :

IIM en NC et sérogroupes (*au 02/02/2010)							
Sérogroupes Années	A	B	C	Y-W	Sous - total	ND	Total
2006	0	5	1	1	7	2	9
2007	0	5	0	2	7	5	12
2008	0	3	2	3	8	1	9
2009	0	6	0	5	11	2	13
2010*	0	2	0	2	4	2	6
Total	0	21	3	13	37	12	49
% sans les ND	0,0	56,7	8,1	35,1	100,0	-	-
% avec les ND	0,0	42,9	6,1	26,5	75,5	24,5	100,0

ND : non disponible

2- Enquête rétrospective depuis 2000 :

Afin de préciser l'évolution du taux d'incidence des IIM en Nouvelle-Calédonie, une étude rétrospective des cas a été réalisée depuis l'année 2000. Les sources de données ont été :

- les dossiers d'enquêtes du SAS,
- les données de laboratoire,
- les causes de certificats de décès.

a) définition de cas :

Les définitions de cas d'IIM utilisées se basent sur celles du CSHPF et de l'InVS :

La définition de cas d'IIM indiquée dans l'avis du CSHPF du 19 mai 2006 [4] permet de décrire les cas à déclarer et devant conduire à la mise en œuvre d'une prophylaxie d'entourage :

« Définition des cas d'infection invasive à méningocoque :

- ❶ isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir de n'importe quel site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- ❷ présence de diplocoques gram négatif à l'examen du LCR.
- ❸ LCR d'une 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 méningococcémique dans le LCR, le sang ou les urines.
- ❹ 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).

La classification des cas utilisée par l'InVS [5] est la suivante :

- ❶ **Méningite à méningocoque** : présence de *N. meningitidis* dans le LCR (culture, PCR, examen direct) ou LCR évocateur de méningite bactérienne associé à un purpura cutané ou à la présence d'antigène soluble méningococcémique (dans le LCR, le sang ou les urines).
- ❷ **Méningococcémie** : mise en évidence de méningocoque dans le sang ou au niveau d'une biopsie cutanée (culture ou PCR) ou par la présence d'un purpura fulminans.

Au total, les critères d'inclusion pour cette étude ont été l'un au moins des critères suivants :

- ❶ Présence de diplocoque gram négatif à l'examen direct du LCR.
- ❷ LCR évocateur de méningite bactérien ET soit purpura, soit antigène soluble méningocoque (LCR, sang, urine).
- ❸ *N. meningitidis* retrouvé dans un site habituellement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- ❹ Purpura fulminans.

b) résultats :

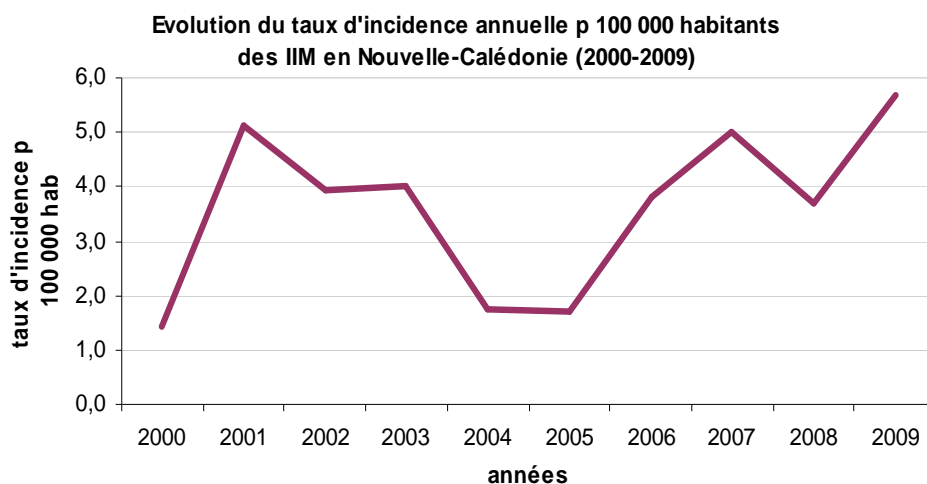
Sur 100 dossiers ainsi revus, 11 cas ont été exclus (critères non atteints ou absence de renseignements suffisants pour conclure).

- **Résultats concernant les cas inclus :**
 - 89 cas entre 2000 et 2010 (au 02/10/10)
 - 84 cas entre 2000 et 2009 (dernière année complète)
- **Epidémiologie résumée des IIM en Nouvelle-Calédonie (années 2000 à 2009) et comparaison avec la France métropolitaine (année 2009) :**

		Nouvelle-Calédonie	France métropolitaine [5]
Années d'étude		Moyenne annuelle (2000 – 2009) (n = 84)	2009
Incidence	Nombre de nouveaux cas / an	8,4	624
	Taux d'incidence pour 100.000 hab	3,62	1,1
Lieu de résidence	Taux incidence par province de NC :	(n=79)	
	Sud	2,48	-
	Nord	4,03	
	Iles	9,03	
Sexe et âge	Sex ratio moyen M/F par an	1,1	1,2
	Age médian (années)	13,3	15
	% IMM chez N < 1 an	3,57 % des cas	15 % des cas
	Taux incidence par classe d'âge :		
	< 1 an	7,62	11,4
1- 4 ans	5,81		
5-49	3,63		
50+	1,85		
Gravité	Létalité (%)	7,1	10
Sérogroupe	% parmi les données disponibles (n=68) :		
	A	2,9	0,2
	B	64,7	72,2
	C	13,2	22,0
	Y-W135	19,1	5,4

- **Taux d'incidence annuelle des IIM en Nouvelle-Calédonie :**

Années	Taux d'incidence p 100 000 hab
2000	1,42
2001	5,11
2002	3,92
2003	4,03
2004	1,76
2005	1,72
2006	3,81
2007	4,99
2008	3,68
2009	5,70
2000-2009	3,62



Définitions épidémiologiques (InVS, 2006) [6]

Cas groupés : cas anormalement regroupés dans le temps ou dans l'espace.

On distingue différentes situations :

Epidémie : la transmission communautaire s'accroît et le nombre de cas non reliés épidémiologiquement entre eux augmente. En France, on parlera d'épidémie devant la survenue **dans une même communauté**,

- **dans un délai de moins de 3 mois et sans contact direct entre eux, d'au moins 3 cas qui sont rattachables à des souches identiques** (expertise CNR)
- ou à défaut, **en l'absence d'une identification**, qui ne peuvent être différenciées, avec **un taux d'attaque primaire au moins égal à 10 cas/100 000 personnes**.

La communauté est une communauté spatiale (commune, quartier...) et doit être la plus petite communauté incluant tous les cas.

Grappe de cas : 2 cas ou plus de sérogroupes identiques ou liés à des souches identiques, ou non différents (par exemple si on ne les connaît pas tous), et qui sont anormalement rapprochés dans le temps et dans l'espace et qui touchent une population restreinte (école, crèche, colonie de vacances...). Ces grappes de cas peuvent être notamment constituées de :

- **cas secondaires précoces** survenant dans un délai de 24 heures à 10 jours après le dernier contact avec le cas index ;
- **cas secondaires tardifs** survenant plus de 10 jours après le dernier contact avec le cas index, ou dans une communauté de vie sans qu'un contact avec le cas index ne soit identifié ;
- **cas co-primaires** : cas survenant dans les 24 heures après un cas index.

Hyper-endémie : augmentation durable de l'incidence par rapport à l'incidence habituellement observée dans la zone, le département ou la région considérée.

Le taux d'incidence varie selon les années en Nouvelle-Calédonie, mais apparaît à la hausse depuis 2005 : il est en effet passé de 1,72 (en 2005) à 5,70 (en 2009).

Le taux d'incidence est à surveiller étroitement afin de déterminer si la situation peut correspondre à une situation d'hyper-endémie.

En comparaison avec la France métropolitaine en 2009 [5], le taux d'incidence des IIM en Nouvelle-Calédonie :

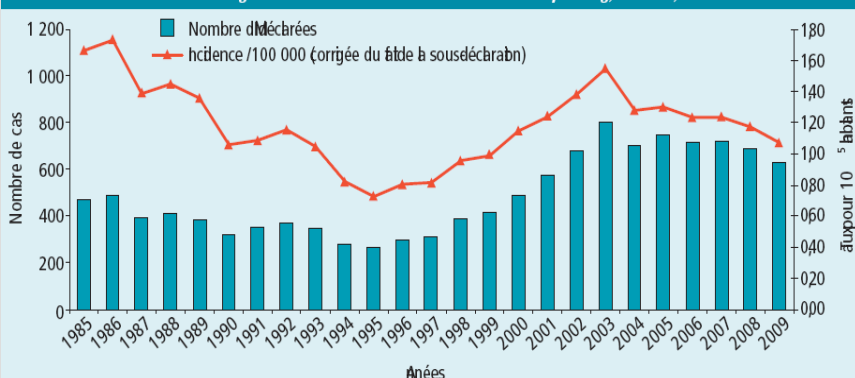
- moyen sur 10 ans (2000-2009) est 3 fois plus élevé ;
- pour l'année 2009, il est même 5 fois plus élevé.

Les différences d'incidence sont marquées si on étudie les taux d'incidence moyens par province de résidence : 2,48 / 100 000 hab. en province Sud ; 4,03 en province Nord et surtout 9,03 dans la province des Iles Loyauté. En métropole en 2009, le taux d'incidence par département le plus élevé était à 6,4 / 100 000 hab. (Haute-Marne).

Epidémiologie des IIM en France métropolitaine [5] :

Le taux d'incidence des IIM y est inférieur à 2 / 100 000 hab.

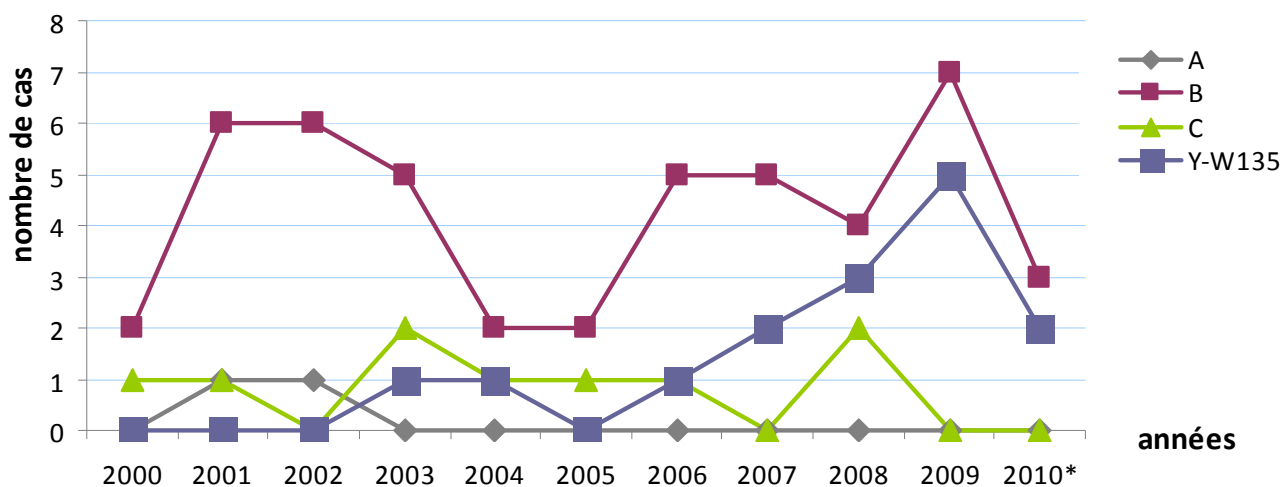
Figure 1 Nombre de cas déclarés et incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoque corrigé pour la sous-déclaration, France, 1985-2009 / Figure 1 Number of reported cases and incidence rate of invasive meningococcal disease corrected for under-reporting, France, 1985-2009



• **Sérogroupes retrouvés :**

Un sérotype a été identifié 73 fois entre 2000 et 2010 ; bien que la proportion des sérogroupes Y et W135 tende à augmenter depuis 2006 et représente une proportion plus importante qu'en France métropolitaine, l'étude confirme la prédominance du sérotype B dans les IIM en Nouvelle-Calédonie, ceci chaque année et en moyenne (47 / 73 = 64,4 %) sur la période.

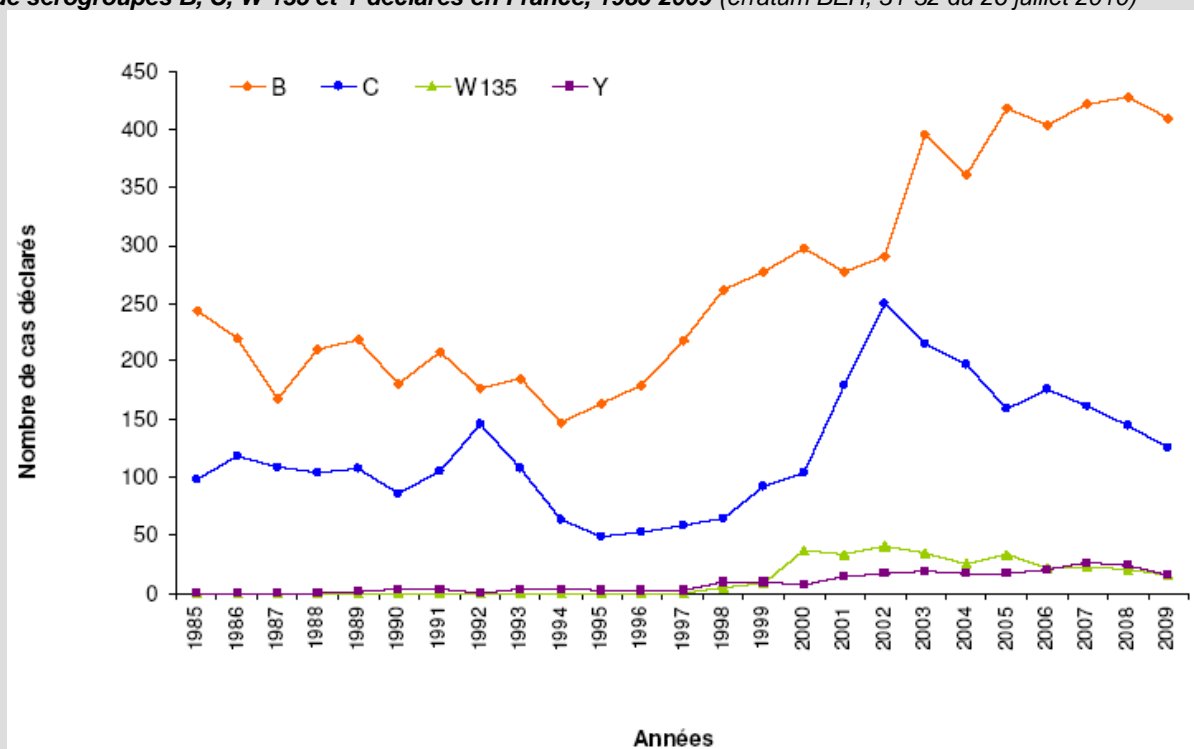
Evolution de l'isolement des sérogroupes dans les IIM en Nouvelle-Calédonie de 2000 à 2010 (*au 02/10/2010)



Epidémiologie des IIM en France métropolitaine [5] :

Prédominance des sérogroupes B et C.

Cas d'IIM de sérogroupes B, C, W 135 et Y déclarés en France, 1985-2009 (erratum BEH, 31-32 du 26 juillet 2010)

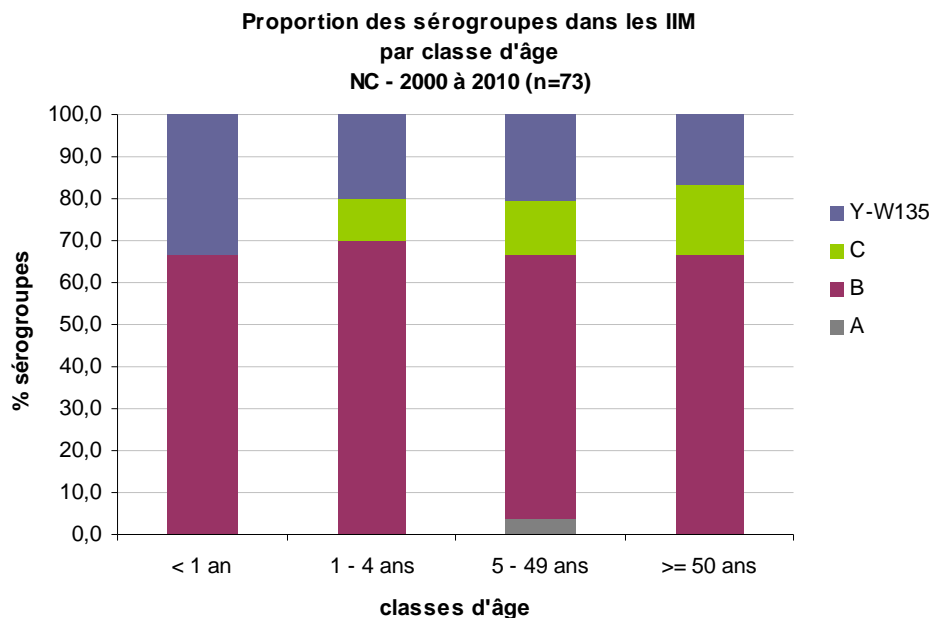


L'épidémiologie des IIM dans le monde varie selon les périodes et les zones géographiques [7] :

- Le **sérogroupe A** prédomine en Afrique où il est hyperendémique (fortes épidémies dans la zone de savane-sahel subsaharienne), il est également responsable d'épidémies en Asie.
- Les **sérogroupe B et C** prédominent en Amérique et en Europe où ils sont à l'origine de cas sporadiques et de petites bouffées épidémiques.
- Les autres sérogroupes restent minoritaires dans le monde. Cependant, le **sérogroupe Y** s'est récemment implanté de façon endémique en Amérique (Etats-Unis et Canada). Le **sérogroupe W135** a été responsable d'épidémies récentes en Arabie saoudite (pèlerinage de la Mecque) et en Afrique (Niger et Burkina Faso). Le **sérogroupe X** est présent depuis les années 90 en Afrique avec des poussées épidémiques récentes (Niger, Kenya et Ouganda).

- % annuel moyen des différents séro-groupes (n=73, 2000-2010) par classe d'âge :

	A	B	C	Y-W135	total
< 1 an	0	2	0	1	3
1 - 4 ans	0	7	1	2	10
5 - 49 ans	2	34	7	11	54
≥ 50 ans	0	4	1	1	6
total	2	47	9	15	73

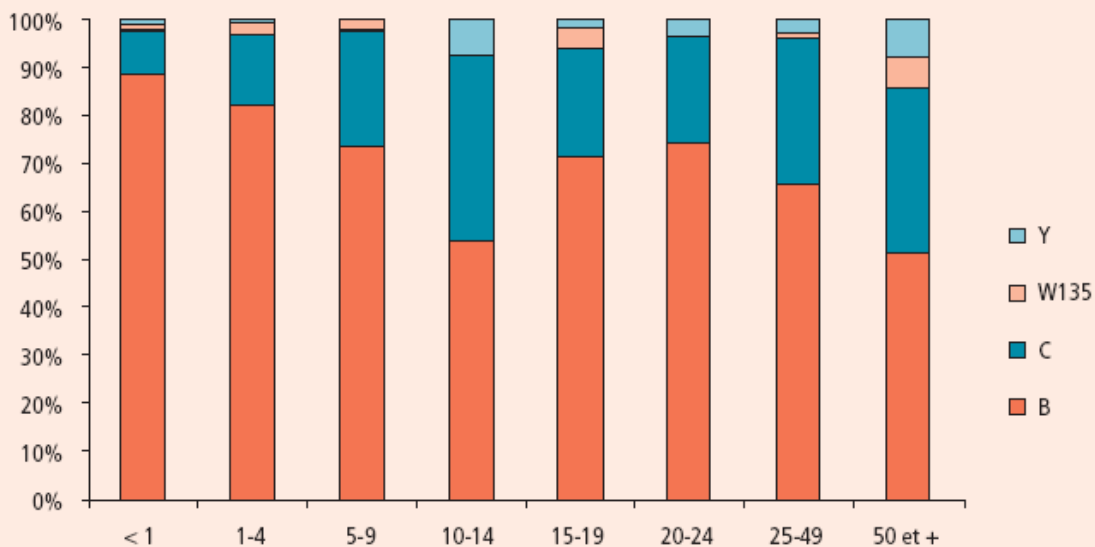


Le séro-groupe B reste prédominant dans toutes les classes d'âge étudiées ; la proportion des séro-groupe Y et W135 diminue avec l'âge et celle du séro-groupe C augmente avec l'âge.

Epidémiologie des IIM en France métropolitaine [5] :

Répartition des sérogroupes par tranches d'âge

Figure 4 Distribution des cas d'infections invasives à méningocoque par séro-groupe et âge, France, 2009 / *Figure 4* Serogroup- and age specific distribution of invasive meningococcal disease, France, 2009



- **Gravité :**

- **Létalité** (données issues des certificats de décès sur la période) : elle a été en moyenne de 7,1 % sur la période 2000-2009 (10 % en 2009 en France métropolitaine **[5]**).
- **Purpura fulminans** : les chiffres ne seront pas discutés car les informations n'étaient pas systématiquement recueillies dans les dossiers d'investigation ; certaines données pourraient donc manquer.
- **Séquelles** : cette information n'a pu être recueillie et donc étudiée ici.

IIM en Nouvelle-Calédonie entre 2000 et 2010* : Tableau général des données :

Année	n	Population	Taux d'incidence p 100 000 hab	Sexe			Classe d'âge				Province résidence				Séro groupe				Purpura fulminans	Décès			
				M	F	ND	<1	1 - 4	5 - 49	≥ 50	ND	Nord	Sud	Iles	ND	A	B	C			Y-W135	ND	
2000	3	211 200	1,42	1	2	0	1	0	2	0	0	0	2	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0
2001	11	215 260	5,11	9	2	0	0	1	8	1	1	4	4	1	2	1	6	1	0	3	0	1	1
2002	9	229 387	3,92	3	6	0	0	0	7	2	0	3	3	2	1	1	6	0	0	2	0	1	1
2003	9	223 592	4,03	4	5	0	0	1	7	1	0	0	5	4	0	0	5	2	1	1	1	1	1
2004	4	227 878	1,76	3	1	0	0	1	3	0	0	0	2	2	0	0	2	1	1	0	0	0	0
2005	4	232 258	1,72	3	1	0	0	0	4	0	0	1	3	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0
2006	9	236 528	3,81	4	4	1	0	1	6	1	1	4	3	2	0	0	5	1	1	2	1	1	1
2007	12	240 390	4,99	7	5	0	0	3	8	1	0	2	5	4	1	0	5	0	2	5	3	1	1
2008	9	244 410	3,68	3	6	0	1	1	7	0	0	3	3	3	0	0	4	2	3	0	1	1	1
2009	14	245 580	5,70	7	7	0	1	2	9	2	0	1	11	2	0	0	7	0	5	2	1	0	0
2010*	5	—	—	4	1	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	3	0	2	0	0	0	0
2000 - 2010*	89	—	—	48	40	1	3	11	65	8	2	18	46	20	5	2	47	9	15	16	7	6	6
%	100,0	—	—	53,9	44,9	1,1	3,4	12,4	73,0	9,0	2,2	20,2	51,7	22,5	5,6	2,2	52,8	10,1	16,9	18,0	7,9	6,7	6,7
2000 - 2009	84	—	3,62	44	39	1	3	10	61	8	2	18	41	20	5	2	44	9	13	16	7	6	6
%	100,0	—	—	52,4	46,4	1,2	3,6	11,9	72,6	9,5	2,4	21,4	48,8	23,8	6,0	2,4	52,4	10,7	15,5	19,0	8,3	7,1	7,1

ND : non disponible – (*) : au 02/10/2010

IV- Sous-typage des sérogroupes B isolés dans les infections invasives à méningocoque (IIM) en NC et comparaison avec les souches vaccinales des vaccins antiméningococciques B existants

Ce paragraphe reprend le rapport du Dr Pierre NICOLAS et les remarques du Dr Régis GOURSAUD.

36 souches du séro groupe B de *N. meningitidis* isolés de LCR ou d'hémocultures existaient dans la souchothèque de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie pour la période 2000 - 2010.

L'objectif de cette étude était de vérifier la clonalité des souches avec le typage et le sous -typage ainsi que le séquençage, afin de savoir si les souches du groupe B retrouvées au cours des IIM en Nouvelle-Calédonie étaient « monoclonales ou polyclonales ». En effet, en cas de monoclonalité, une immunisation par des vaccins adaptés pouvait être envisagée, comme cela a été le cas en Nouvelle-Zélande, en Seine Maritime (2003, 2009) et dans la Somme (2008).

Il existe en effet 3 vaccins OMV contre le méningocoque B [8] :

Nom	Souche couverte	Observations
« Cubain »	B : 4 : P 1.15	
« Norvégien »	B : 15 : P 1.7,16	utilisé contre la souche en cause en Seine Maritime et dans la Somme
« de Nouvelle Zélande »	B : 4 : P 1.4	

Il s'agit de vaccins protéiques spécifiques de la souche responsable, fabriqués à partir de la souche circulante épidémique et ciblant essentiellement des structures d'enveloppe. En effet, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique contre le séro groupe B du fait d'une communauté antigénique avec des composants du cerveau humain. Ces vaccins sont spécifiques de souche et ne sont efficaces que contre les souches ayant le même sous-type.

1- Etude :

Suite au contact pris avec le Dr Pierre NICOLAS, Chef de l'unité du méningocoque, IRBA-IMTSSA (service de santé des armées) par le Dr NOEL lors de la formation du DU de Vaccinologie (mars 2010), une collaboration exceptionnelle a pu être mise en place entre le Dr NICOLAS et le Dr Régis GOURSAUD (biologiste à l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie).

Le Dr GOURSAUD a tout d'abord pu revivifier 32 souches de méningocoque B sur les 36 isolées depuis 2000 en Nouvelle-Calédonie et disponibles à l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et les adresser au Dr NICOLAS.

Le typage et le sous-typage des souches à ensuite été réalisé par le Dr NICOLAS par une technique ELISA, puis un génotypage exécuté grâce à la technique MLST. Cette analyse a permis de caractériser chaque souche par sa séquence type (ST) ; les STs proches sont regroupés en complexe clonaux ou cc. Ceux-ci rassemblent des souches présentant un profil antigénique éventuellement compatible avec un des trois vaccins spécifiques existants.

2- Résultats disponibles :

Type (B)	Sous-type (P)	Nombre	cc	Observations
15	1.7,16	6	32	vaccin "norvégien"
4	1.7,16	1	32	
15	1.7	1	32	(vaccin "norvégien" ?)
4	1.7	1	269	
1	1.14	1	213	
4	1.14	1	35	
14	1.14	2	35, 162	
NT	1.14	5	162, 41/44, 35	
4	1.6	3	41/44, 213	
NT	1.5	2	103	
total		23		

Les souches du groupe B analysées apparaissent variées et appartiennent à des STs différents ainsi que des complexes clonaux variés. Elles montrent aussi des sous-types différents. Il s'agit d'un aspect caractéristique d'un mode endémo-sporadique comme on le trouve en France métropolitaine ces dernières années, bien que ce ne soient pas les mêmes génotypes qui sont impliqués.

Parmi les souches analysées, le complexe clonal 32 est le plus fréquent, 6 souches montrant une identité antigénique avec la souche du vaccin norvégien (B : 15 : P1.7,16).

Au total, le vaccin norvégien pourrait être efficace contre au maximum 9 des souches typées, mais ne le serait pas contre les autres souches du groupe B. Les autres 3 souches potentiellement susceptibles sont les suivantes :

- une B : 4 : P1.7,16
- une B : 4 : P1.7
- et une B : 15 : P1.7

Par ailleurs, les souches du cc32 n'ont été responsables que de 2 cas en 2010 et 2 cas en 2008, les autres cas étant de 2006 ou plus anciens.

V- Conclusion et recommandations

L'étude épidémiologique des IIM en Nouvelle-Calédonie montre une incidence annuelle supérieure à celle de la France métropolitaine, avec une prédominance du séro groupe B, mais également une part non négligeable des groupes Y et W135. La tendance à la hausse de l'incidence et les disparités observées selon le lieu de résidence invitent à une surveillance approfondie et renforcée.

L'analyse des souches du groupe B isolées ces 10 dernières années en Nouvelle-Calédonie montre un aspect caractéristique de souches endémo-sporadiques avec des souches variées, que ce soit sur le plan du génotype et du sous-type.

Devant ces résultats, il ne semble pas licite de préconiser une vaccination contre le méningocoque B, qui ne pourrait que cibler un nombre restreint de souches, tant auprès d'un sous-groupe à haut risque qui serait identifié grâce à la surveillance, qu'en prophylaxie autour des cas.

Un vaccin contre le méningocoque B, composé d'un mélange de protéines qui pourrait être efficace contre la majorité des souches circulantes, est en cours d'étude [9].

➔ la surveillance épidémiologique des cas d'IIM devrait s'affiner (incidence par lieux de résidence et groupes d'âge en particulier, gravité et séquelles, ...) et recueillir plus systématiquement les informations permettant de classer les cas, afin de déterminer des facteurs ou populations à risque pouvant aider à mieux connaître et prévenir les IIM en Nouvelle-Calédonie et à anticiper une éventuelle situation d'hyper-endémie.

➔ l'analyse des souches de méningocoque isolées dans ce cadre devrait se poursuivre, afin de mettre éventuellement en évidence l'émergence d'une souche « monoclonale », et permettre de vérifier que les nouveaux vaccins qui seront mis sur le marché dans les années futures sont bien adaptés aux souches de Nouvelle Calédonie.

VI- Bibliographie

[1] Institut de la statistique et des études économiques (<http://www.isee.nc>)

[2] « situation sanitaire 2008 » - Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle Calédonie (<http://www.dass.gouv.nc>)

[3] « Délibération n°423 du 26 novembre 2008 relative aux maladies à déclaration obligatoire » (publiée au JONC du 4 décembre 2008) et « Arrêté n°2009-1271/G NC du 17 mars 2009 pris en application de l'article 8 alinéa 2 de la délibération n°423 du 26 novembre 2008 relative aux maladies à déclaration obligatoire et fixant la liste des maladies faisant l'objet d'un registre nominatif » (JONC du 25 mars 2009).

[4] « Circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des IIM ».

[5] « Les infections invasives à méningocoque en France en 2009 » - I Parent du Châtelet, MK Taha, A Lepoutre, C Maine, BEH 31-32 / 27 juillet 2010 et erratum BEH du 31-32 du 26 juillet 2010

[6] « Les IIM : guide d'investigation devant une augmentation d'incidence ou des cas groupés », InVS, sept 2006.

[7] « Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® » 25 juin 2010.

[8] « Rapport d'évaluation : MENBVAC, suspension injectable, Vaccin méningococcique du groupe B (adsorbé) », Afssaps, mars 2007.

[9] « Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis* », J Holst & al., Vaccine 27S (2009) B3-12.

[10] « Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques (IIM) en Seine-Maritime et dans la Somme au 28/02/2010 », CIRE Haute-Normandie, CIRE Nord-Pas-de-Calais-Picardie et InVS, Le Point épidémiologique n°1, jan 2010.

Annexe 1

Vaccins méningococciques disponibles

Type		Utilisation	Sérogroupe	Noms commerciaux	Observations
Vaccins polyosidiques	Polyosides purifiés de la capsule de <i>N. meningitidis</i> Non actif pour la prévention des infections à méningocoque de type B : communauté antigénique entre le polyoside capsulaire B et certains composants du cerveau humain, ce qui rend ce polyoside non immunogène et potentiellement dangereux car pouvant provoquer des réactions auto-immunes	Non conjugués	A+C	Vaccin mén. A+C polyosidique ®	À partir de 24 mois
			A+C+Y+W135	Mencevax ®	À partir de 24 mois
		Conjugués	C	Méningitec ® Méninvact ® Menjugate ® Neisvac ®	A partir de l'âge de 2 mois
			A+C+Y+W135	Menvéo ® (AMM Européenne le 15/03/2010 ; HCSP 25/06/2010)	adolescent à partir de 11 ans et adulte (projet de soumettre données complémentaires permettant l'utilisation à partir de l'âge de 2 mois) Délai 3 ans après non conjugué tétravalent
Vaccins protéiques OMV	à partir de vésicules de membrane externe exprimant l'ensemble des structures d'enveloppe de la souche concernée [protéines et lipopolyosides (abrégés LPS, en anglais pour lipopolysaccharides)], à l'exclusion de la capsule polyosidique	Protéiques s'apparentant aux vaccins conjugués	Développés à la demande d'autorités sanitaires, dans le cadre de stratégies de contrôle vis à vis de souches invasives spécifiques pour répondre à des situations épidémiques.	1- vaccin B « Cubain »	couvre la souche épidémique B:4:P1.15
			2- vaccin B « Norvégien »	MenBvac ®	souche épidémique B:15:P1.7,16.
			3- vaccin B « Nouvelle-Zélande »	MenzB ®	souche épidémique B:4:P1.4

Annexe 2

Situations d'hyper-endémie en France [10]

Définition des cas d'IIM liés de manière certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 :

- **Cas confirmé** : IIM de séro-groupe B, de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16 (ou) IIM B diagnostiqué par PCR, de sérotype indéterminé mais de sous-type P1.7,16 déterminé par séquençage du gène *porA* (*VR1:7 VR2:16*)
- **Cas possible** : IIM B de sérotype ou sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B:14:P1.7,16, (ou) cas d'IIM de séro-groupe inconnu
- **Autre cas** : IIM B de sérotypes et sous-types différent de la souche B:14:P1.7,16, et cas d'IIM d'autres sérogroupes

Année	Zone	Département	Cantons	Nb hab	Situation	Souches	Campagne	Couverture vaccinale	Evolution au 28/02/2010
2003	1	Seine maritime (Dieppe)	6 cantons : Bacqueville-en-Caux, Dieppe-Est, Dieppe-Ouest, Envermeu, Longueville-sur-Scie et Offranville.	92 773 hab	Situation hyper-endémique d'IIM ; Sévérité accrue, proportion importante de PF ; taux les plus élevés : 1-14 ans	souche spécifique de méningocoque B, souche B:14:P1.7,16, appartenant au complexe clonal ST32 et partagent sur la membrane externe avec le vaccin norvégien la même protéine majeure dite "PorA" qui définit le sous-type P1.7,16.	arrêté du 7 juin 2006, campagne de vaccination par MENBVAC pour l'ensemble des enfants et adolescents âgés de 1 à 19 ans résidant dans ce département, en commençant par la tranche d'âge des 1-5 ans dans la zone de Dieppe	45-79 % selon les tranches d'âge	La situation des IIM en Seine Maritime s'est améliorée depuis 2008, bien que l'incidence départementale reste supérieure à l'incidence nationale. La souche B:14:P1.7,16 persiste dans l'ensemble du département 76.
2009	2	Seine Maritime (Est de la zone de Dieppe)	3 cantons d'Eu, Neufchâtel en Bray et Forges-les-Eaux.	48 643 hab				28 à 77 % selon les tranches d'âge	
2008	3	Somme (Ouest d'Abbeville, limitrophe avec la Seine Maritime, à l'est de la zone de Dieppe)	4 cantons d'Ault, Friville-Escarbotin, Gamache et Saint-Valéry-sur-Somme.	47 977 hab	cas d'IIM B de même phénotype P1.7,16		campagnes de vaccination contre la souche B:14:P1.7,16 ont démarré en 2009 dans la Somme	47 à 82 % selon les tranches d'âge	Dans la Somme, l'incidence des IIM est en nette diminution dans la zone 3. En revanche, dans le reste du département, elle poursuit son augmentation depuis début 2008, associée à l'augmentation des IIM B et B:14:P1.7,16.

