

ANNEXE 2

du rapport du HCSP Vaccination par le vaccin méningococcique Bexsero®

**Analyse des données épidémiologiques sur
les infections invasives à méningocoque en
vue de la définition de critères
d'intervention vaccinale avec le vaccin
Bexsero®**

Octobre 2013

Isabelle Parent du Châtelet
Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

1 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque (IIM) en France

1.1 - Généralités

1.1.1 - L'agent pathogène

Le méningocoque ou *Neisseria meningitidis* est une bactérie exclusivement humaine, commensale du rhinopharynx. Il possède une capsule polysaccharidique qui détermine son sérotype. Parmi les douze sérotypes décrits, les souches des sérotypes B, C, Y et W135 sont les plus répandues en France dans les infections invasives.

Le méningocoque est un germe fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. La transmission du méningocoque est aéroportée, par les sécrétions rhino-pharyngées et dépend de la nature de l'exposition. L'infection se produit par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. Cette acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx, la colonisation étant rarement suivie d'une infection invasive. On estime le taux de portage dans la population à environ 5-10 % mais les souches de portage n'appartiennent habituellement pas aux mêmes clones que les souches invasives.

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles, graves, potentiellement mortelles, qui affectent le plus souvent des personnes jeunes.

Les IIM démarrent par un processus infectieux inaugural. Les formes sévères mettant en jeu le pronostic vital comme le *purpura fulminans*, ainsi que les complications pouvant conduire à des séquelles invalidantes imposent un diagnostic rigoureux et urgent pour l'instauration du traitement spécifique et la mise en œuvre de mesures prophylactiques dans l'entourage du malade.

1.1.2 - La surveillance en France

La surveillance des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO). Les critères de signalement et de notification, leur évolution dans le temps (changements en 2002 et 2006) ainsi que la fiche de DO sont disponibles sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS)¹. Elle permet, pour chaque cas signalé aux Agences régionales de santé (ARS) d'identifier les sujets contacts et ainsi mettre en place des mesures prophylactiques, pour l'entourage proche et en collectivité.

La surveillance individuelle des cas permet également de détecter les situations épidémiologiques inhabituelles et de suivre les caractéristiques et l'incidence de la maladie dans le temps.

Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques contribue à la surveillance des clones épidémiques potentiels. En plus de la confirmation du sérotype et de la détermination de la sensibilité aux antibiotiques, un typage génétique est réalisé par séquençage de l'ADN et MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) en vue de caractériser les isolats par le sérotype, les régions variables 1 et 2 du gène *porA* (codant pour la protéine de membrane externe PorA) (P1), le profil du gène *fetA* (codant pour la protéine de membrane externe FetA) et le complexe clonal (CC) [1,2].

1.2 - Caractéristiques épidémiologique des infections invasives à méningocoque en France

1.2.1 - Evolution de l'incidence

L'incidence des IIM, tous sérotypes confondus, est estimée selon les années entre 0,8 et 1,5 cas pour 100 000 habitants. Sur les 10 dernières années, le nombre annuel d'IIM déclarées était entre 500 et 800 cas.

Depuis 2008, la proportion de cas confirmés biologiquement est de 95 % ou plus ; la proportion de cas pour lesquels le sérotype est connu est de 90 % ou plus. En 2012, le sérotype a été identifié pour 96,4 % des cas.

Les sérotypes B et C sont les sérotypes les plus fréquemment impliqués. Pour les années 2008 à 2012, ils représentent en moyenne respectivement 71 % et 19 % des cas. Les sérotypes W135 et Y sont plus rares mais peuvent présenter des variations annuelles.

¹ InVS : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/default.htm>

En 2012, le taux d'incidence corrigé pour la sous-notification était de 0,94/100 000 avec 559 cas déclarés : 366 IIM B, 99 IIM C, 40 IIM W135 et 30 IIM Y.

Le taux d'incidence corrigé pour la sous-notification était de 0,60/100 000 habitants pour les IIM B, de 0,16/100 000 pour les IIM C, de 0,07/100 000 pour les IIM W135 et de 0,05/100 000 pour les IIM Y.

Le taux d'incidence des IIM B est relativement stable entre 0,6 et 0,8/100 000 depuis 1998 et le nombre annuel d'IIM B déclarées varie entre environ 300 et 450.

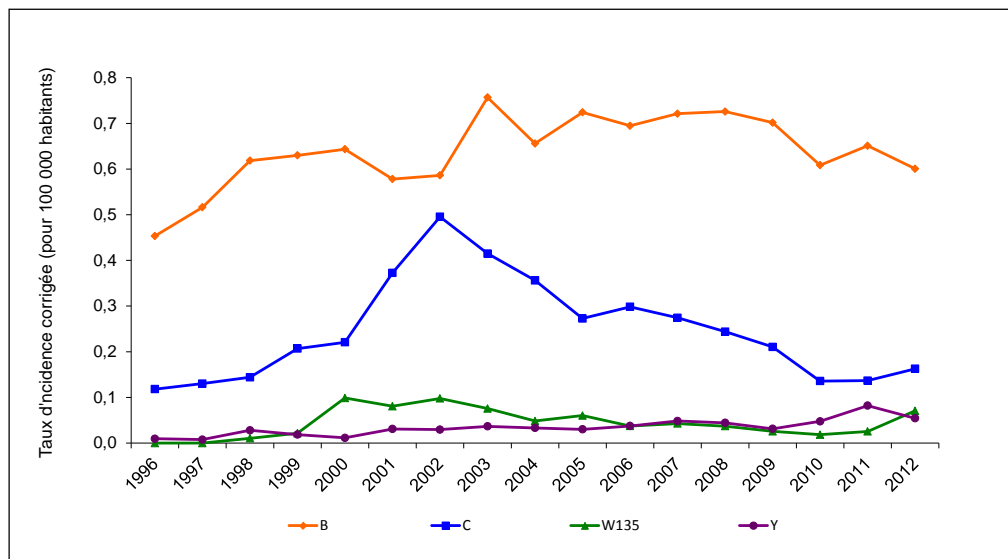


Fig. 1 - Taux d'incidence annuels corrigés pour la sous-notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France métropolitaine, 1996-2012

1.2.2 - Caractéristiques des infections à méningocoque de sérotype B

➤ Ages

Sur les 10 dernières années, l'âge médian des IIM tous sérogroupes était en moyenne de 15 ans (Q1=2, Q3=25). Il était de 13 ans pour les IIM B (Q1=1, Q3=22), de 16 ans pour les IIM C (Q1=4, Q3=26), de 25 ans pour les IIM W135 (Q1=2, Q3=68), et 48 ans pour les IIM Y (Q1=17, Q3=77). Le sexe ratio H/F était de 1,1.

Hormis en 2002, année du dernier pic d'incidence des IIM C, le sérotype B est prédominant dans toutes les classes d'âge.

Le sérotype B représentait 77 % des IIM de sérotype connu chez les moins de 15 ans.

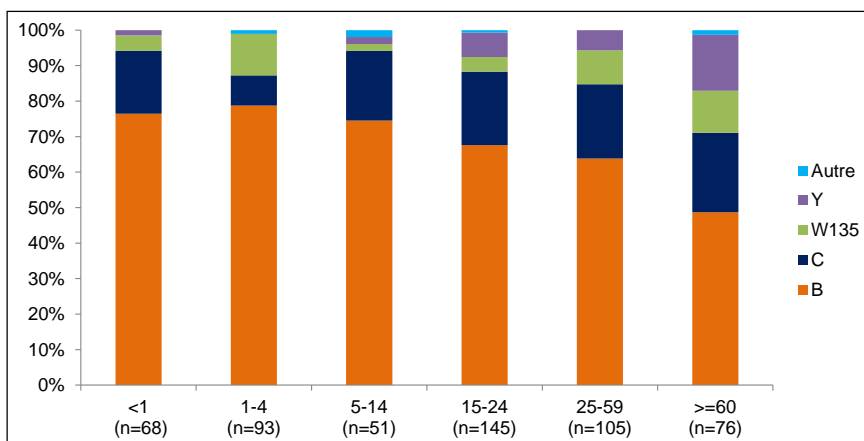


Fig. 2 - Distribution des cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupes (pour les principaux sérogroupes) et par groupes d'âge, France entière, 2012

La distribution par année d'âge des IIM B et C montre un nombre de cas plus élevé chez les moins de 1 an (52 IIM B et 12 IIM C en 2012). L'incidence diminue ensuite progressivement pour augmenter à nouveau chez les adolescents et redescendre après 23 ans.

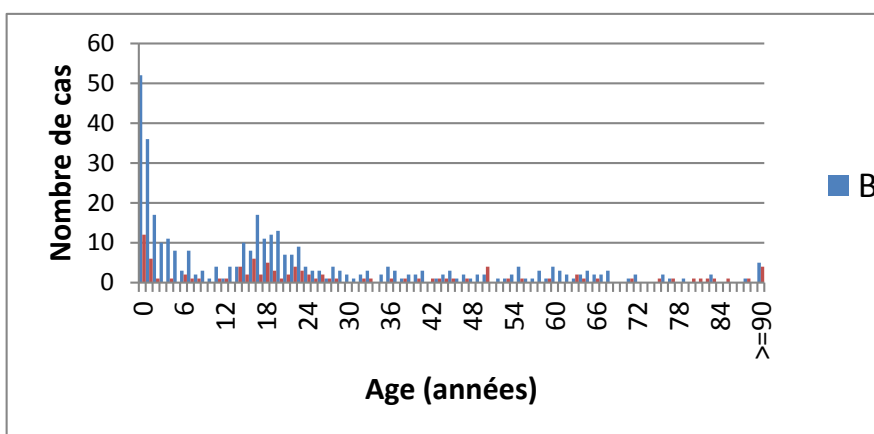


Fig. 3 (a) - Nombre d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B et C déclarées par année d'âge, France métropolitaine, 2012

Pour les IIM B, déclarées sur 10 ans, survenant chez les moins de 1 an, la proportion de cas survenant avant l'âge de 6 mois est de 54 %.

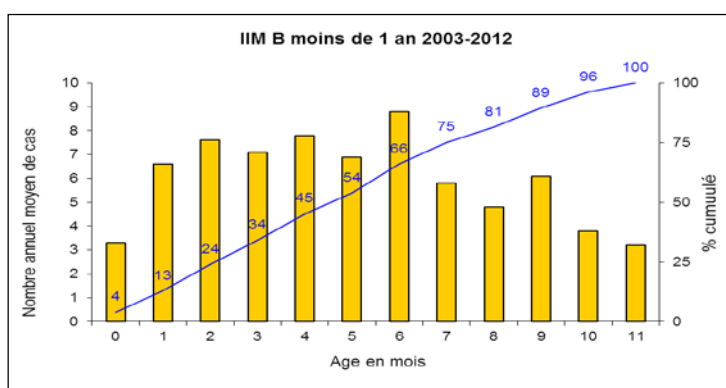


Fig. 3 (b) - Nombre d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B déclarées par mois d'âge chez les moins de 1 an, France métropolitaine, 2003-2012

On observe une tendance à la baisse de l'incidence des IIM B chez les moins de 1 an depuis 2006. Le taux de notification était de 6,4/100 000 en 2012. Dans les autres groupes d'âges, les taux de notification ont été stables entre 2003 et 2012, et étaient en 2012 de 1,02 chez les 1-14 ans, de 1,20 chez les 15-24 ans et de 0,24 chez les 25 ans et plus.



Fig. 4 - Taux annuels de notification des infections invasives à méningocoque de sérotype B par groupes d'âge, France, 2003-2012

➤ **Saisonnalité**

Comme pour le sérotype C, l'évolution des IIM B est saisonnière : pics annuels entre janvier et mars, nadirs entre juillet et septembre.

➤ **Sévérité des cas**

Au cours des 10 dernières années (2003-2012), la notion de *purpura fulminans* a été rapportée sur les DO pour 28 % des 6668 cas notifiés. L'évolution était renseignée pour 97 % et parmi les cas dont l'évolution était connue (n=6 465), la létalité des IIM était d'environ 11 % soit en moyenne 70 décès par an.

En 2012 la létalité des IIM était de 8 % (46 décès), plus élevée chez les adultes âgés de 25 ans et plus. Comme les années précédentes, la létalité était plus importante (21 %) qu'en l'absence (5 %) de *purpura fulminans* ($p < 10^{-3}$).

La proportion de *purpura fulminans* était de 22 % pour les IIM B et les IIM C, et de 13 % pour les IIM W135 et les IIM Y.

La létalité était de 5 % pour les IIM B (19 décès), de 14 % pour les IIM C (14 décès), de 7,5 % pour les IIM W135 (3 décès) et de 17 % pour les IIM Y (5 décès).

Au cours de la période 2003-2012, le nombre annuel de décès en lien avec une IIM B a varié entre 19 (2012) et 43 (2005) (Fig. 5-a). La létalité la plus élevée est observée chez les 60 ans et plus (Fig. 5-b).

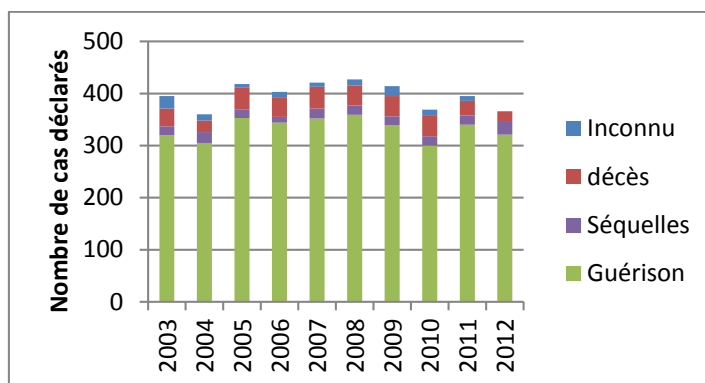


Fig. 5-a - Distribution des infections invasives à méningocoque de sérotype B selon l'évolution par année, France, 2003-2012

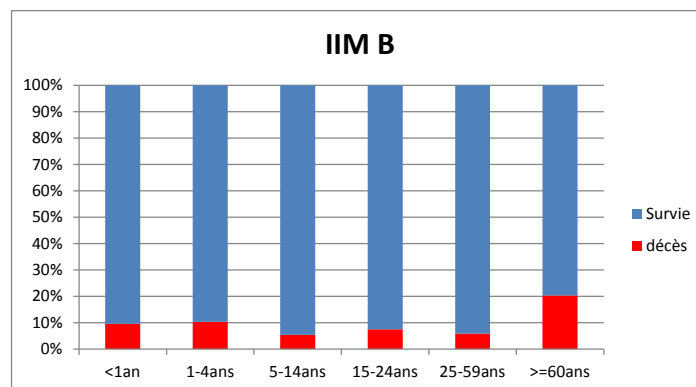


Fig. 5-b : Décès par groupes d'âge des infections invasives à méningocoque de sérotype B, France, 2003-2012

➤ **Incidences départementales des IIM B**

Chaque année entre deux et cinq départements dépassent un taux de 1,5/100 000 habitants. L'analyse par saisons épidémiologique est présentée au chapitre 3.4.

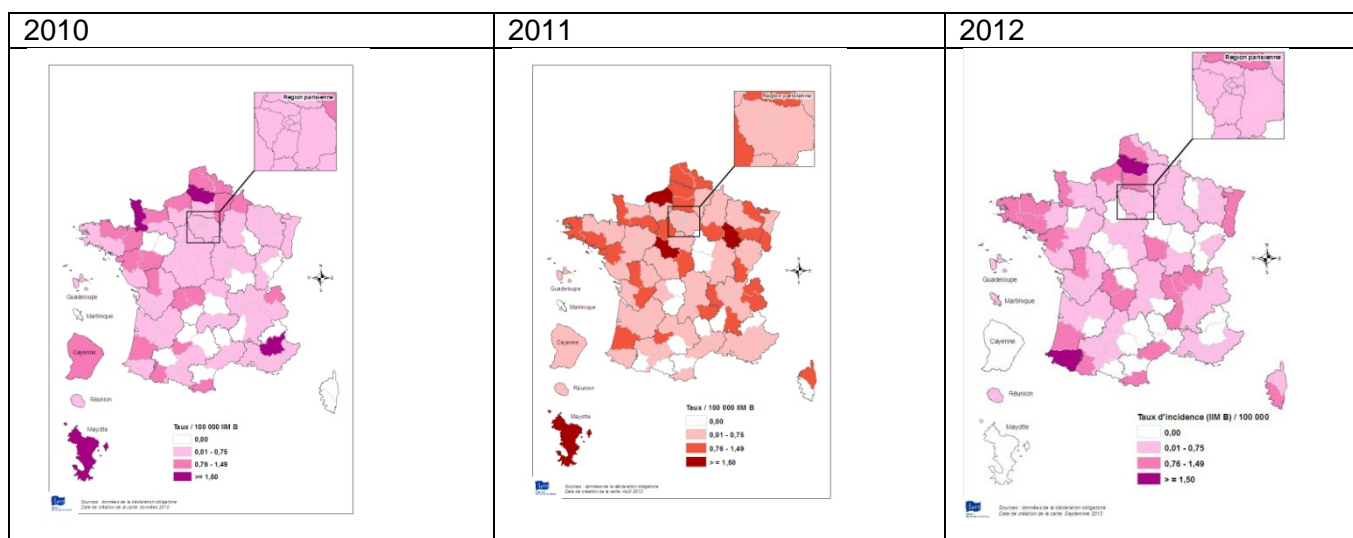


Fig. 6 - Taux d'incidence bruts des IIM B selon les départements pour les trois dernières années (2010-2012)

1.4 - Cas groupés d'infections invasives à méningocoque

La majorité des IIM en France survient de manière sporadique. La proportion de cas secondaires précoces et tardifs (voir définitions dans méthodes) est inférieure à 2 % depuis plus de 10 ans.

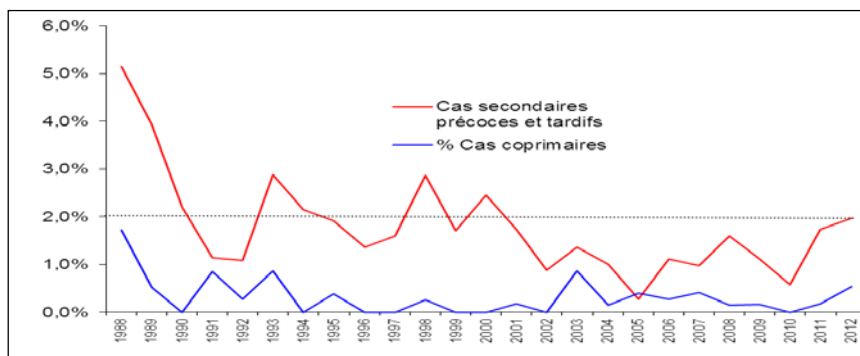


Fig. 7 - Proportion d'IIM, tous sérogroupes, considérées comme cas coprimaires ou cas secondaires d'un cas index France, 1988-2012

1.4.1 - Prévention des cas secondaires d'IIM B

Les mesures de prévention autour des cas d'IIM reposent sur la chimioprophylaxie des sujets contacts².

Une analyse réalisée à partir des informations collectées par la DO pour les 2452 cas d'IIM B survenus entre 2005 et 2010 avait montré que 2301 cas (94 %) avaient conduit à une chimioprophylaxie de l'entourage proche (famille et amis) et 1210 cas (49 %) à une chimioprophylaxie en collectivité.

Sur cette période 22 941 personnes contacts avaient été traitées en milieu familial (soit en moyenne 9,3 personnes par cas) ou assimilé et 30 394 en collectivités (soit en moyenne 12,4 personnes par cas).

Tableau 1 - Nombre moyen et médian de personnes traitées par chimioprophylaxie dans l'entourage proche d'un cas d'IIM B – Déclaration obligatoire 2005-2010

| Age des cas | Nombre total de personnes traitées dans l'entourage proche | Nombre total de personnes traitées dans l'entourage collectif |
|-----------------------|--|---|
| < 1 an (n=471) | 4472 | 1592 |
| 1-14 ans (n=806) | 8465 | 16 016 |
| 15-24 ans (n=645) | 6524 | 8924 |
| >=25 ans (n=530) | 3480 | 3862 |
| Total (n=2452) | 22 941 | 30 394 |

Au total, on peut considérer qu'en moyenne **21,7 personnes** ont été ciblées par la chimioprophylaxie post-exposition **autour d'1 cas déclaré**.

1.4.2 - Regroupement temporo-spatial

Des situations de regroupement temporo-spatial sont cependant régulièrement détectées à travers le dispositif de surveillance. Ces situations vont de la grappe de cas liés (par exemple 2 cas survenant dans une collectivité) au foyer épidémique signant l'introduction et la circulation active d'un clone dans une population (voir définitions dans méthodes).

- Le dernier pic d'incidence des IIM C remonte à 2002 mais depuis 2009, l'incidence a tendance à ré-augmenter. Les pics d'incidence nationale sont en général liés à l'émergence d'une ou

² [Instruction N°DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011](#)

plusieurs souches à caractère épidémiogène dans une population non immune. Ces clones appartiennent en très grande majorité au complexe clonal ST-11.

En 2001 et 2002, des régions françaises (Puy-de-Dôme, région du Sud-Ouest) avaient connu des augmentations d'incidence des IIM C dépassant les 2 cas pour 100 000 habitants et avaient donné lieu à des campagnes de vaccination de masse des populations à risque pilotées par les Directions départementales de l'action sanitaire et sociale (Ddass) et la Direction générale de la santé (DGS). La vaccination contre le méningocoque C par des vaccins conjugués (Men-C) a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2010 après les recommandations du HCSP de 2009³. La recommandation actuelle repose sur 1 dose administrée à 12 mois avec une extension de cette vaccination également recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans. Lorsqu'une augmentation d'incidence est observée au niveau régional ou départemental, des actions de promotion de la vaccination et des recommandations actuelles sont mises en œuvre [3]. La couverture vaccinale (CV) des vaccins conjugués contre le méningocoque C dans les groupes d'âge ciblés par les recommandations du calendrier vaccinal a augmenté entre 2010 et 2012 et était en 2012 de 50 % chez les 1-4 ans, diminuant ensuite dans les autres groupes d'âge (environ 20 % chez les 10-14 ans). Cette CV n'a pas permis d'observer l'installation d'une immunité de groupe puisque l'incidence a augmenté chez les moins de 1 an, les grands adolescents et les adultes entre 2010 et 2012, tendance qui se poursuit en 2013.

- L'épidémiologie des IIM B est moins cyclique que celle des IIM C et la distribution des clones de méningocoque B en fonction des complexes clonaux est très hétérogène (Fig. 8).

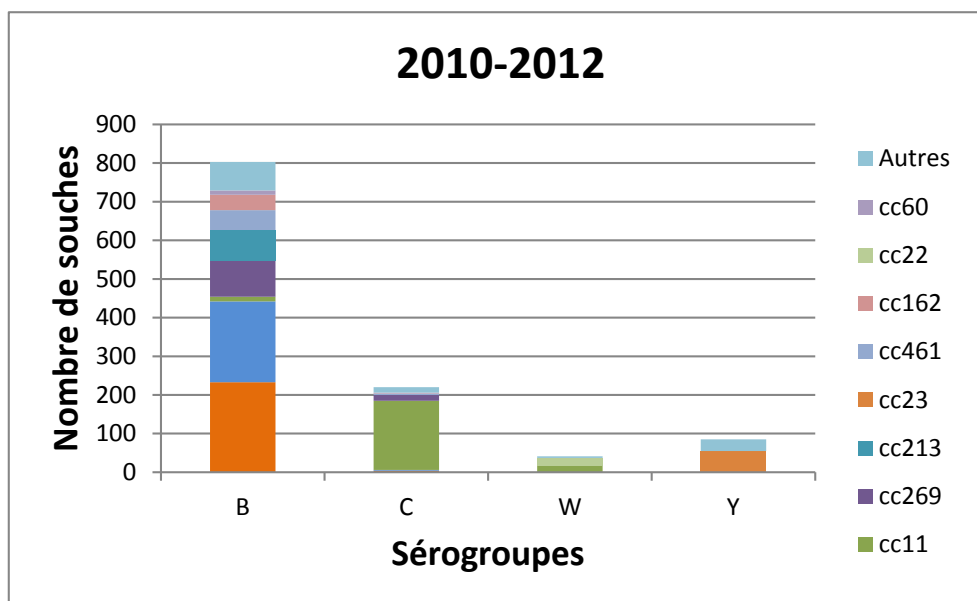


Fig. 8 - Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque déclarés selon les principaux complexes clonaux (MLST) et sérogroupes identifiés par le Centre national de référence, France, 2010-2012

Des « hyperendémies prolongées » liées à l'installation et la circulation d'un clone appartenant le plus souvent au complexe clonal ST-32 (cc32) ont été décrites à plusieurs reprises dans différents pays comme la Norvège, la Grande-Bretagne, la Nouvelle-Zélande [4-6]. Ces épidémies sont souvent caractérisées par des taux d'incidence élevée chez les adolescents et une forte proportion de formes graves.

³ Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupes C. 24 avril 2009. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71>

En France, des situations similaires ont été observées avec des clones des cc32 ou cc269 responsables d'hyperendémies localisées : Saumur (Maine-et-Loire), Dieppe (Seine-Maritime), Ouest-Abbeville (Somme), Tarbes (Hautes-Pyrénées), Dax (Landes), Strasbourg (Bas-Rhin) (7-9).

Selon les recommandations de l'**instruction N°DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque**, toute situation de cas groupés impliquant plus d'un cas d'IIM doit faire l'objet d'une investigation en vue d'être caractérisée (grappe de cas, épidémie, hyperendémie) et peut conduire à une évaluation au niveau national par la CAD (*Cellule d'aide à la décision* de la DGS) si des mesures exceptionnelles peuvent être envisagées notamment une chimioprophylaxie ou une vaccination (si séro groupe vaccinal) élargie à une communauté au-delà des sujets contacts.

2 - Objectifs

Le travail présenté ci-après a consisté à analyser les situations inhabituelles de regroupement temporo-spatial d'IIM B identifiées en France au cours des dernières années.

Après avoir passé en revue ces situations en prenant en compte les critères d'alertes définis actuellement par l'instruction N°DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011, différents indicateurs de surveillance ont été évalués afin de proposer ou revoir des critères de détection et d'alerte adaptés à l'épidémiologie des IIM B.

Ces critères visent à aider les autorités de santé à décider d'une intervention vaccinale avec le vaccin Bexsero® ou à solliciter une expertise pluridisciplinaire régionale et/ou nationale pour décider de la mise en œuvre de mesures de contrôle adaptées reposant notamment sur l'utilisation du Bexsero®.

Les situations épidémiologiques envisagées sont :

- La grappe de cas : cas index + cas secondaires précoces ou tardifs, liens épidémiologiques documentés.
- Le foyer épidémique : augmentation récente dans une communauté spatiale de cas liés à un même clone (dépassement du seuil épidémique défini dans l'instruction de la DGS).
- Le foyer d'hyperendémie : augmentation durable et localisée de l'incidence par rapport à l'incidence habituellement observée dans une zone géographique considérée (généralement infra-départementale et liée à l'installation d'un clone).
- L'augmentation de l'incidence départementale : augmentation durable de l'incidence d'un département par rapport à l'incidence habituellement observée dans le département et le reste de la France.

A l'issue de l'analyse de chaque catégorie de situations, sont proposés des objectifs, des prérequis et des éléments à prendre en compte pour définir les cibles potentielles d'une intervention vaccinale.

3 - Méthodes

3.1 - Définitions

3.1.1 - Grappes de cas

Regroupement d'au moins 2 cas, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées, anormalement rapprochés dans le temps et qui touchent une même collectivité (y compris familiale) ou un même groupe social.

A l'intérieur d'une grappe de cas, l'investigation cherche à identifier les cas coprimaires, secondaires précoces et tardifs, ayant eu un contact direct ou indirect avec le cas index selon les définitions de la fiche 4 de l'instruction n°DGS/RI 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Tout regroupement de deux cas au moins survenant en collectivité (ou dans un même groupe social) dans un intervalle de temps inférieur ou égal à 4 semaines doit être signalé à l'InVS (cf. instruction DGS et [site InVS](#)).

Pour l'analyse présentée dans ce rapport, les dates de survenue correspondent aux dates d'hospitalisation.

La date de dernier contact entre un cas index et un cas secondaire n'étant pas renseignée de façon précise pour tous les clusters, nous avons fait l'hypothèse que cette date de dernier contact était la date d'hospitalisation du cas index, cette date étant renseignée pour tous les cas sur les fiches de DO.

A l'intérieur de la grappe, chaque cas a été classé selon les définitions suivantes :

- Cas **coprinaire** : hospitalisation le même jour que le cas index.
- Cas **secondaire précoce** : survient chez un contact dans un délai >24 h et ≤10 jours après l'hospitalisation du cas index.
- Cas **secondaire tardif** : survient chez un contact dans un délai >10 jours après l'hospitalisation du cas index.

3.1.2 - Epidémies (définition dans l'instruction DGS)

- Au moins 3 cas, dans un délai ≤ 3 mois, sans contact direct, dans une même communauté (spatiale : quartier, commune, canton...).
- Taux d'attaque ≥10 cas / 100 000 sur la période.
- Rattachables à des souches identiques (marqueurs antigéniques transmis par le CNR) ou qui ne peuvent être différenciées.

La présence des critères définissant l'épidémie signe l'introduction récente d'un clone dans une population non immunisée vis-à-vis de la souche.

Ils correspondent à des cas groupés touchant une communauté plus large que des groupes sociaux ou des collectivités fermées.

Toute suspicion de dépassement du seuil épidémique doit être signalé à l'InVS et en cas de confirmation conduire à une alerte des autorités de santé au niveau régional et national.

3.1.3 - Foyers localisés d'hyperendémie

La définition d'un foyer d'hyperendémie n'est pas établie sur des indicateurs quantifiés comme pour celle d'une épidémie.

Ces foyers correspondent de manière générale à un regroupement temporo-spatial de cas rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées, d'installation plus progressive dans le temps (quelques semaines à quelques mois) et/ou plus dispersée dans l'espace que pour un foyer épidémique.

Ces foyers correspondent le plus souvent à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique le plus souvent infra-départementale.

3.1.4 - Augmentation d'incidence départementale

Cette situation correspond à une augmentation d'incidence des IIM calculée sur une période de 52 semaines conduisant à un excès de cas dans le département par rapport à l'attendu (reste de la France ou années antérieures dans le département)⁴.

3.2 - Données et informations collectées

Toutes les grappes de cas identifiées entre 1998 et 2012 par l'analyse des données de la DO et/ou ayant conduit à une alerte des autorités sanitaires ont été recensées et analysées. Pour chaque épisode, les cas ont été classés selon les définitions présentées plus haut. Le délai de survenue

⁴ Guide d'investigation des cas groupés disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4124

d'un cas par rapport à la survenue du cas index a été calculé à partir des dates d'hospitalisation. Ont été considérés coprimaires les cas hospitalisés le même jour que le cas index.

Pour les épidémies et les foyers d'hyperendémie, un passage en revue des différents regroupements temporo-spatiaux d'IIM B recensés entre 2000 et 2012 et ayant conduit ou non à des alertes et à solliciter l'avis des experts de la cellule d'aide à la décision (CAD) a été effectué.

Pour illustrer les niveaux d'incidence départementale des IIM B en France, une analyse des données de la DO a été effectuée prenant en compte :

- Neuf périodes de 12 mois allant de juillet à juin : 2012-2013, 2011-2012, 2010-2011, 2009-2010, 2008-2009, 2007-2008, 2006-2007, 2005-2006, 2004-2005.
- Une standardisation indirecte des taux d'incidence départementaux sur l'âge et le sexe de la population France entière.
- Un nombre attendu de cas correspondant au nombre moyen de cas observés sur les trois périodes de 12 mois antérieures.

4 - Résultats

4.1 - Grappes de cas

4.1.1 - Description

Parmi les 146 cas groupés recensés et décrits entre 1998 et 2012, 83 étaient liés à des souches B (57 %), 55 à des souches C (38 %) et 8 à des souches de sérogroupes plus rares (W135) ou inconnu (5 %).

Le nombre annuel moyen de grappes impliquant des IIM B entre 1998 et 2012 était de 5,5 (2 à 9). Parmi 83 grappes d'IIM B recensées, 66 avait une taille de deux cas (80 %), 14 une taille de trois cas (17 %), 2 une taille de quatre cas (2 %) et 1 une taille de six cas (1 %).

Ces 83 grappes ont impliqué un total de 190 cas : 83 cas index ; 11 cas coprimaires d'un cas index ; 96 cas secondaires d'un cas index.

Pour l'ensemble des 96 cas secondaires, le délai médian de survenue des cas par rapport à la date de survenue du cas index est de 6 jours (1^{er}Quartile=2 ; 3^{ème}Quartile=16).

Pour les 77 cas survenus juste après un cas index (cas de rang 2), il était de 4 jours (1^{er}Quartile=1,5 ; 3^{ème}Quartile=11). Par ces 77 cas, 65 (83 %) sont survenus dans un délai <=4 semaines (dates d'hospitalisation) et tous sont survenus dans un délai <= 3 mois.

Pour les 15 cas de rang 3, il était de 28 jours (1^{er}Quartile=9 ; 3^{ème}Quartile=66).

Pour les cas de rang 4 ou plus (n=4) il était de 16,5 jours (extrêmes : 14-20).

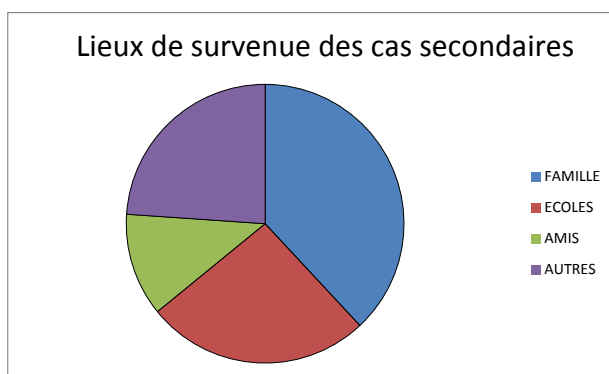
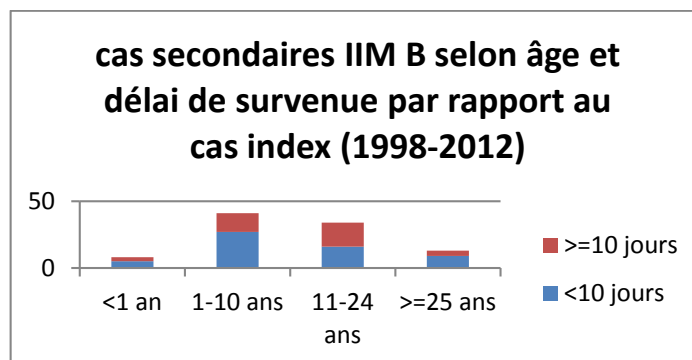
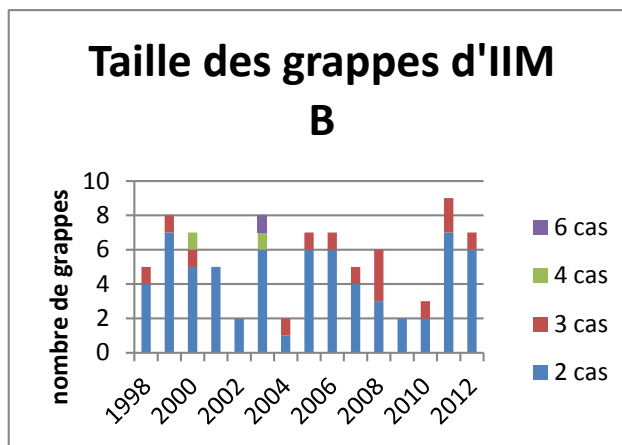
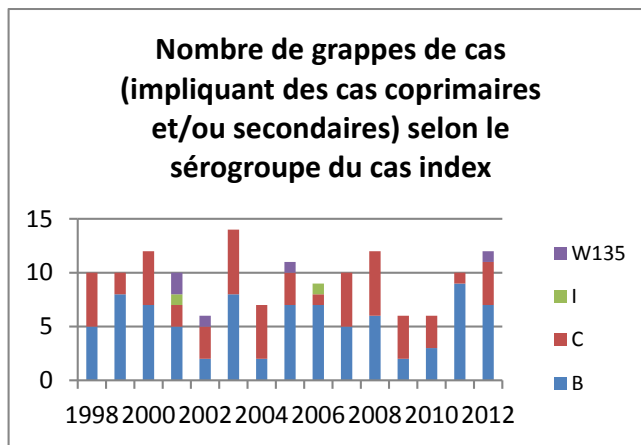


Fig. 9-a,b,c,d - Description des grappes de cas d'IIM B identifiées entre 1998 et 2012 à l'InVS

4.1.2 - Cas évitables par la vaccination autour d'un cas

Une revue systématique a été conduite afin d'estimer l'efficacité de cette mesure pour la prévention des cas secondaires parmi les contacts proches d'un cas de sérotype vaccinal (principalement C). Les résultats de la méta-analyse ont conduit à un taux d'attaque parmi les sujets contacts ayant bénéficié de la chimioprophylaxie autour d'un cas à 108 pour 100 000 sujets contacts. Après la survenue d'un cas de sérotype vaccinal (ACWY), le nombre de contacts ayant déjà été traités par chimioprophylaxie et à vacciner pour prévenir la survenue d'un cas était situé entre 638 et 1678 [10].

Une enquête conduite par l'ECDC en 2013 a montré que 14/22 pays européens recommandaient la vaccination des sujets contacts proches en complément de la chimioprophylaxie [11].

- **Critères** : Survenue d'1 cas d'IIM de sérotype B.
- **Objectifs** : Prévenir la survenue de cas secondaires tardifs (>10 jours après le cas index).
- **Cible**

Elle serait représentée par les personnes identifiées comme sujets contacts de l'entourage proche (famille, amis) et en collectivités âgées de plus de 2 mois et restant dans la communauté touchée dans les 3 semaines suivant le cas index.

- **Impact**

Parmi les 96 cas secondaires survenus entre 1998 et 2012, 35 cas (36 %) sont survenus dans un délai supérieur à 10 jours après la date d'hospitalisation du cas index.

Si on fait l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 50 % après 1 dose (données d'immunogénicité un mois après 1 dose disponibles chez l'adolescent ≥ 11 ans mais absence de données à 10 jours après une dose et chez l'enfant) et dans un délai de 10 jours après l'administration du vaccin aux sujets contacts d'un cas index, d'une vaccination effectuée le jour de l'hospitalisation du cas index, d'une couverture des souches par le vaccin de 85 %, environ 15 de ces cas auraient pu être évités par une vaccination Bexsero® des sujets contacts en 15 ans soit 1 cas par an en moyenne.

Si on prend un nombre moyen de personnes vaccinées de 22 autour de chaque cas, un nombre annuel d'IIM B de 400, le nombre annuel de personnes à vacciner pour éviter un cas serait de 8 800.

4.1.3 - Intervention vaccinale en situation de grappe de cas

- **Critères**

Au moins 2 cas, rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin pour au moins 1 antigène (ou ne pouvant être différenciées), qui touchent une même collectivité ou un même groupe social et qui surviennent en moins de 3 mois.

- **Objectifs** : **Prévenir la diffusion de la souche au-delà du 2ème cas.**
- **Prérequis** : Souches caractérisées (au moins pour le cas index) et couvertes par le vaccin Bexsero®.
- **Cible**

Si les 2 premiers cas survenaient dans un intervalle de temps court, c'est-à-dire \leq à 4 semaines, la cible pourrait être par l'ensemble des personnes appartenant à la collectivité ou au groupe social à risque.

Si les 2 premiers cas survenaient dans un intervalle de temps plus long, c'est-à-dire $>$ 4 semaines et \leq à 3 mois, la cible pourrait être représentée par la population considérée à risque suite à l'évaluation épidémiologique de l'ARS en lien avec InVS et le CNR. Cette évaluation prendrait en compte notamment l'intervalle de temps entre la survenue de

chaque cas, la nature et la taille de la collectivité (ou groupe), les caractéristiques de la souche incriminée.

➤ **Impact**

La vaccination pourrait viser à prévenir les cas secondaires survenus >10 jours après le 2^{ème} cas c'est-à-dire après la survenue d'un cas index et d'un premier cas secondaire.

Parmi les 19 cas de rang ≥ 3 (cas « tertiaires ») recensés entre 1998 et 2012, 9 sont survenus plus de 10 jours après le deuxième cas de la grappe (dont 3 plus d'un mois après le 2^{ème} cas) et auraient pu être ciblés par la prévention. Parmi ces 9 cas, 3 sont survenus après 2 cas survenus dans un délai ≤ 4 semaines et les 6 autres après 2 cas survenus sur une période de plus de 4 semaines et moins de 3 mois.

Si on fait l'hypothèse, d'une efficacité vaccinale de 50 % après 1 dose 10 jours après son administration ((données d'immunogénicité un mois après 1 dose disponibles chez l'adolescent ≥ 11 ans mais absence de données à 10 jours après une dose et chez l'enfant), d'une vaccination effectuée le jour de l'hospitalisation du second cas, d'une couverture des souches par le vaccin de 85 %, dans le contexte d'une grappe de 2 cas survenus en 3 mois ou moins, environ 4 de ces cas auraient pu être évités par une vaccination Bexsero® des sujets contacts en 15 ans soit moins de 1 cas tous les 3 ans en moyenne.

Si on restreint la vaccination aux grappes de 2 cas survenus dans un intervalle de temps de 4 semaines ou moins, le nombre de cas évités par une vaccination Bexsero® serait de 0,1 cas par an en moyenne.

4.2 - Foyers épidémiques

Les regroupements tempo-spatiaux de cas d'IIM B liés à des souches identiques ou non différenciées et conduisant à un dépassement du seuil épidémique sont relativement rares.

Les situations recensées et ayant conduit, la plupart du temps, à une alerte des autorités de santé sont listées ci-dessous.

Les cas groupés de Dôle et de Metz ont donné lieu à une campagne de chimioprophylaxie élargie (cas groupés survenus dans des quartiers identifiés).

Les cas groupés de Lagor-Navarrenx ont conduit à une campagne de vaccination par le MenBvac®.

Tableau 2 - Situations épidémiques recensées entre 2000 et 2012

| Année | Département | Zone/Population | IIM B Nombre de cas (souche identifiée comme responsable) | Population | TA sur ≤ 3 mois (/100 000) | Mesures de contrôle au-delà des sujets contacts |
|-------|----------------------|-----------------|---|------------|---------------------------------------|--|
| 2012 | Pyrénées-Atlantiques | Lagor/Navarrenx | 3 cas B:14 :P1.7,16 (+1 coprim.) | 21 400 | 14,0 | Campagne MenBvac® |
| 2012 | Bas-Rhin | Strasbourg | 3 cas (B:19-1 :15-11:cc269) | 21 500 | 13,6 | - |
| 2009 | Haute-Marne | Langres | 3 cas (2 ST-11) | 26 000 | 11,0 | - |
| 2009 | Landes | Dax | 3 cas (B:19-1 :15-11:cc269) | 27 800 | 10,8 | Chimioprophylaxie personnel lieu de fréquentation commun |
| 2006 | Isère | Albenc | 3 cas (B:15 :P1.7,16) | 1 100 | 272,7 | Chimioprophylaxie personnes ayant fréquenté une kermesse |
| 2006 | Nord | Valenciennes | 3 cas (B:14 :P1.7,16) | 24 000 | 12,5 | - |
| 2003 | Moselle | Metz | 6 cas (B:14:P1-7,16) | 18 000 | 33,3 | Chimioprophylaxie élargie dans 1 quartier |
| 2000 | Jura | Dôle | 4 cas (B:15 :P1.7,16) | 12 000 | 33,3 | Chimioprophylaxie élargie 2 quartiers |

Le seuil d'alerte de 10/100 000 en trois mois figure dans plusieurs guidelines de pays occidentaux (Etats-Unis, Canada, Suisse) mais n'a pas été réellement évalué. Le nombre de 3 cas conduit à une population affectée pouvant aller jusqu'à 30 000 habitants. Au Royaume-Uni, il n'est pas fixé précisément mais le taux d'attaque doit se calculer sur une période de trois mois également.

En France, compte-tenu du seuil d'alerte fixé à 10/100 000, il est difficile d'affirmer qu'un seuil d'alerte plus faible, par exemple à 5/100 000 avec 3 cas (population affectée pouvant aller jusqu'à 60 000 habitants avec 3 cas), n'aurait pas conduit à détecter des situations additionnelles pour lesquelles une vaccination aurait été considérée comme justifiée. Cependant, sur la base de l'expérience, il est permis de penser que l'introduction d'un clone épidémiogène dans une population non immune conduit à la survenue de cas rapprochés dans le temps et peu dispersés dans l'espace conduisant rapidement au dépassement du seuil d'alerte classique de 10/100 000.

4.2.1 - Intervention vaccinale en situation épidémique

➤ **Critères**

Taux d'attaque $\geq 10/100\ 000$ sur une période ≤ 3 mois avec au moins 3 cas, sans contact direct entre eux, rattachables à une même souche dans une même communauté.

➤ **Objectifs** : prévenir la diffusion et l'installation d'un clone dans la communauté

➤ **Prérequis** : souches isolées chez les cas sont couvertes par le vaccin Bexsero®

➤ **Cible**

Elle pourrait être représentée par la population à risque d'où sont issus les cas.

La difficulté liée à la circulation d'un clone dans une communauté plus large qu'un groupe social ou une collectivité réside dans l'identification de la population à risque.

Elle se définit notamment en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex : lieu de résidence). Les frontières « administratives » doivent faire sens pour les personnes vivant à l'intérieur et à l'extérieur de ces frontières.

4.3 - Foyers d'hyperendémie d'IIM B

Ces situations ont trois principales caractéristiques communes :

- le regroupement temporo-spatial ne correspond pas à la définition d'une épidémie mais le seuil épidémique a pu être dépassé à l'intérieur de la zone ;
- un clone est prédominant parmi les souches de méningocoque B ;
- la zone géographique concernée est infra-départementale.

Depuis 2003, dix situations de regroupement temporo-spatial d'IIM B ont été documentées et expertisées et sont listées dans le tableau 3.

Pour deux d'entre elles (Oise et Ouest-Aquitaine), l'analyse microbiologique n'a pas mis en évidence la prédominance d'un clone.

Les effectifs de populations concernées par les huit autres situations variaient de 7 000 à 160 000.

La situation de Sisteron se distingue des autres du fait de la survenue de 3 cas chez des enfants sur une période de 6 mois dans une communauté spatiale de taille modérée (7 000 habitants). L'investigation n'a pas retrouvé de véritable collectivité ou groupe social regroupant les cas mais des liens épidémiologiques indirects ont été trouvés (amis communs) et un 4^{ème} cas était survenu chez une personne dans l'entourage d'un cas mais résidant dans un autre département. Aucun autre cas lié au clone incriminé n'a été rapporté depuis fin 2008 dans la commune ou ses environs.

La dynamique des sept autres foyers a été illustrée (Fig. 10) en présentant les taux d'incidence glissants sur 12 mois dans les zones géographiques concernées.

Le nombre d'IIM B était situé entre 5 et 8 et le nombre de cas liés au clone prédominant entre 3 et 8 au moment où l'alerte a été faite auprès des autorités nationales.

Au moment de l'alerte, l'incidence observée sur 52 semaines variait entre 3,7 et 10,7.

- Le ratio entre l'incidence dans la zone affectée et le reste du département allait de 3,4 à 10,8.
- La proportion de souches liées à un même clone était supérieure à 50 %.

Pour chaque situation clonale (exclusion de l'Oise et de l'Ouest-Aquitaine), la présence de différents critères de détection a été recherchée et la date de franchissement de ces critères précisée.

- Nombre de cas ≥ 3 , 4 ou 5 ;
- TI IIM B 52 semaines sur la zone ≥ 2 ; 3 ; 5 ; ou 10 cas pour 100 000 habitants ;
- Ratio IIM B dans la zone sur le reste du département ≥ 3 , 5 ou 10 ;
- La majorité des IIM B liées à un seul clone.

Tous les regroupements auraient été détectés avec les critères suivants : TI IIM B $\geq 3/100\ 000$ avec au moins 3 cas ; ratio zone/reste département ≥ 3 ; majorité des souches liées au même clone.

Tous les regroupements hormis Sisteron auraient été détectés avec les critères suivants : TI IIM B $\geq 3/100\ 000$ avec au moins 4 cas. La situation de Sisteron aurait été de toute façon rapidement identifiée par ce regroupement temporo-spatial très inhabituel. Pour certaines autres situations (Dieppe, Dieppe-est, Ouest-Abbeville et Tarbes) l'alerte aurait pu être retardée de plusieurs mois par rapport au seuil de $3/100\ 000$ avec 3 cas.

Cependant, il paraît souhaitable de conserver comme seuil déclenchant l'alerte des critères pas trop sensibles afin de ne pas générer une trop grande fréquence d'analyse correspondant à des situations spontanément résolutive.

Cette analyse consisterait, pour l'ARS et en lien avec la Cire, à estimer le dénominateur (taille de la population résidente dans la zone regroupant les cas) afin de calculer un taux d'incidence et rechercher le dépassement du seuil d'alerte de $3/100\ 000$.

Cette démarche serait fréquente avec 3 cas et inclurait probablement des situations ne correspondant pas à des débuts de foyers d'hyperendémie justifiant une vaccination. Cependant il n'est pas possible, au vu des données disponibles, d'estimer le nombre de situations de dépassement ponctuel du seuil de $3/100\ 000$ avec 3 cas qui n'ont pas donné lieu à l'installation durable et la circulation locale d'un clone.

Un seuil de $3/100\ 000$ avec 4 cas liés à un même clone pourrait donc être retenu. Le dépassement de ce seuil devrait conduire à une expertise multidisciplinaire associant les acteurs locaux qui en fonction de l'analyse épidémiologique et microbiologique pourrait recommander une campagne de vaccination.

4.3.1 - Critères d'entrée pour une analyse épidémiologique spécifique

Il pourrait correspondre à un regroupement géographique infra-départemental d'IIM B conduisant à un taux incidence $\geq 3/100\ 000$ avec un nombre d'IIM B, sans contact direct entre eux, liés à un même clone ≥ 4 au cours d'une période de 52 semaines dans la zone concernée.

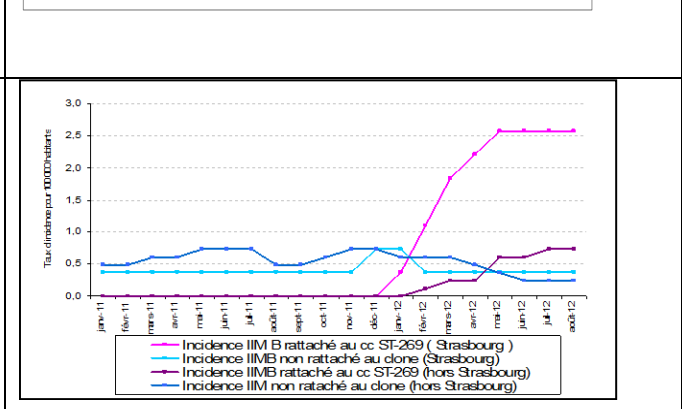
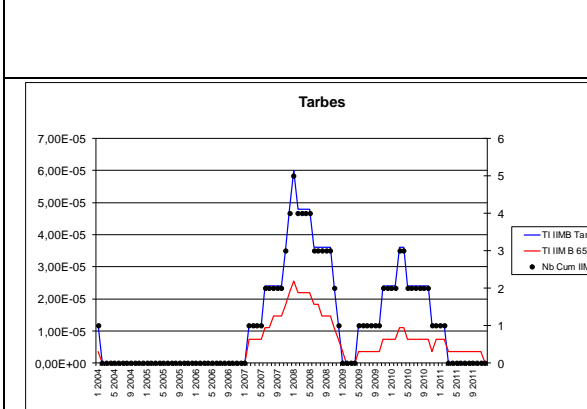
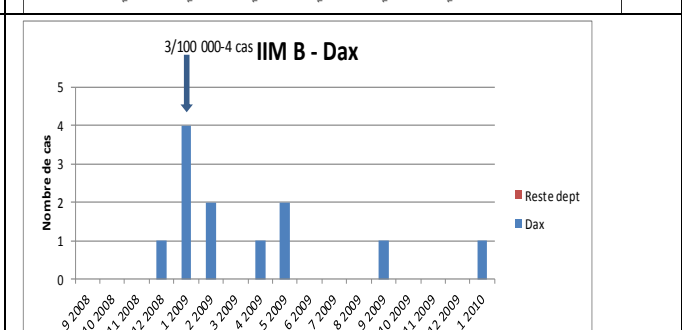
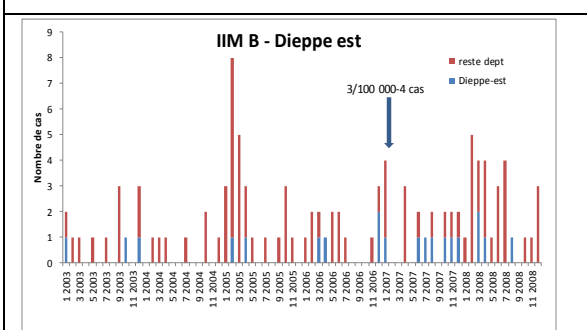
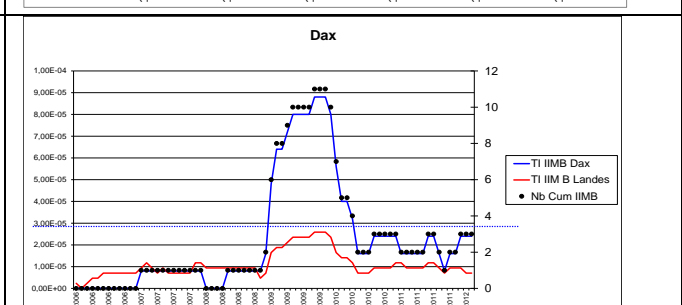
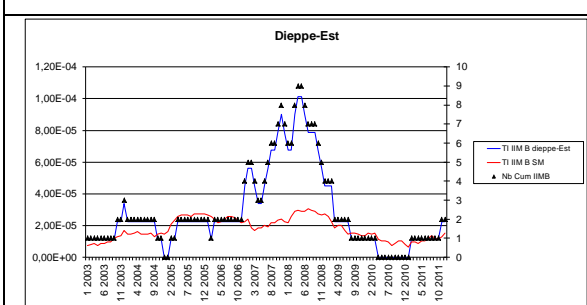
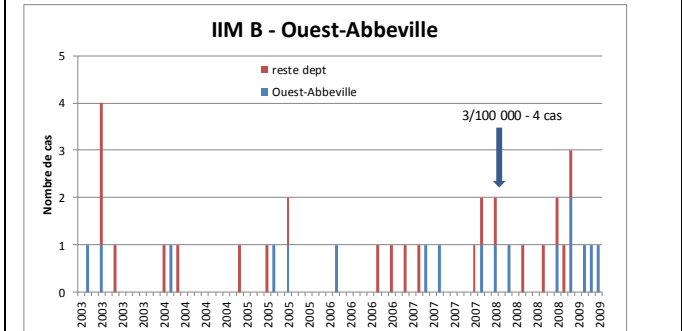
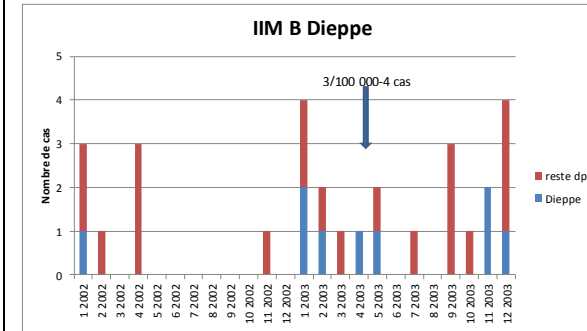
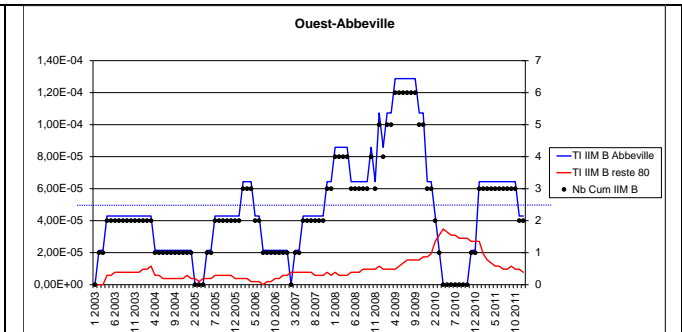
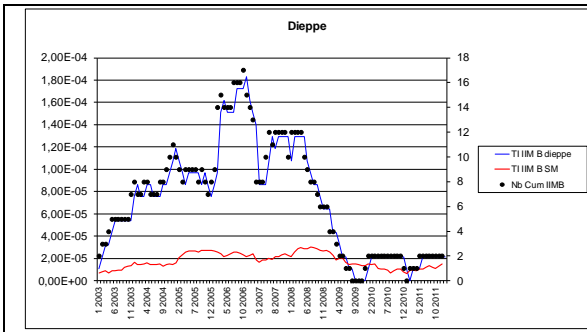
- **Objectifs** : prévenir la diffusion de la souche.
- **Pré-requis = vaccin efficace contre la souche**
- **Cible**

Elle serait constituée de la population à risque d'où sont issus les cas (à définir en fonction de l'âge, la résidence, la fréquentation de collectivités ou le partage d'activités...).

Tableau 3 - Description des regroupements d'IIM B dans le temps et l'espace (hors grappes de cas et épidémies) identifiés entre 2003 et 2012

| Clusters | | | | Signal / Alerte | | | | | Souches | | Départem ents | | Ratio inciden ce zone/ reste dépt |
|-----------------------------|----------------|-------|----------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------|-----------------|---|
| Lieu | Dép. | Année | Période | Date alerte | Nb Hts zone | cas résidents | Inc 52 sem date alerte | P C D C | Clone | % clone / R turnées | Nb 52 sem. | Inc. 52 sem. | |
| Dieppe | 76 | 2003 | 01/01/03 16/02/11 | 31/12/03 | 92 700 | 8 | 8,6 (18,0) | 2 3 | ST-32 VR1=7 VR2=16 | 8/ 8 | 21 | 1,7 | 7,6 |
| Dieppe- Est | 76 | 2003 | 01/11/06 24/12/11 | 31/08/08 | 88 800 | 7 | 7,9 (10,1) | 2 1 | ST-32 VR1=7 VR2=16 | 4/ 6 | 37 | 3,0 | 3,8 (sans Dieppe) |
| Grand Tarbes | 65 | 2007 | 10/01/07 02/01/08 | 28/11/07 | 83 000 | 5 | 6,0 | 3 2 | ST-32 VR1=7-2 VR2=16 | 5/ 5 | 6 | 2,7 | 3,4 |
| Ouest- Abbeville | 80 | 2008 | 26/02/03 10/01/12 | 24/12/08 | 46 600 | 5 | 10,7 (12,8) | 0 0 | ST-32 VR1=7 VR2=16 | 3/ 5 | 11 | 1,9 | 9,3 |
| Dax | 40 | 2009 | 02/12/08 12/04/10 | 23/01/09 | 67 000 | 6 * | 8,9 (14.8) | 1 0 | ST-269 VR1=19-1, VR2=15-11 | 5/ 6 | 7 | 1.9 | 14,4 |
| Rouen | 76 | 2011 | 22/02/11 14/01/12 | 12/01/12 | 103 550 | 6 | 5,8 | 1 0 | ST-32 VR1=7 VR2=16 | 4/ 6 | 19 | 1,5 | 6,4 8,2 (sans Dieppe(s)) |
| Est- Strasbourg | 67 | 2012 | 04/01/12 06/05/12 | 26/03/12 | 160 000 | 6 * | 3,7 | 1 0 | ST-269 VR1=19-1, VR2=15-11 | 5/ 6 | 10 | 0,9 | 10,8 |
| Sisteron | 04 | 2008 | 09/07/08 22/12/08 | 20/01/09 | 7 000 | 3 | 41,5 | 2 1 | ST-11 VR1=5-2 VR2=10 | 3/ 3 | 4 | 2,9 | 66,9 |
| Oise | 60 | 2011 | 05/12/10 02/01/11 | 05/01/11 | 55 000 | 5 | 9,9 | 1 1 | - | - | 6 | 0,7 | 82,2 |
| Ouest- Aquitaine | 64 et 40 | 2012 | 26/03/12 29/11/12 | 30/05/12 | 334 000 | 11 | 3,3 | 3 1 | - | - | 18 | 1,7 | 4,8 |

*regroupement de 3 cas ayant conduit également au dépassement du seuil épidémique



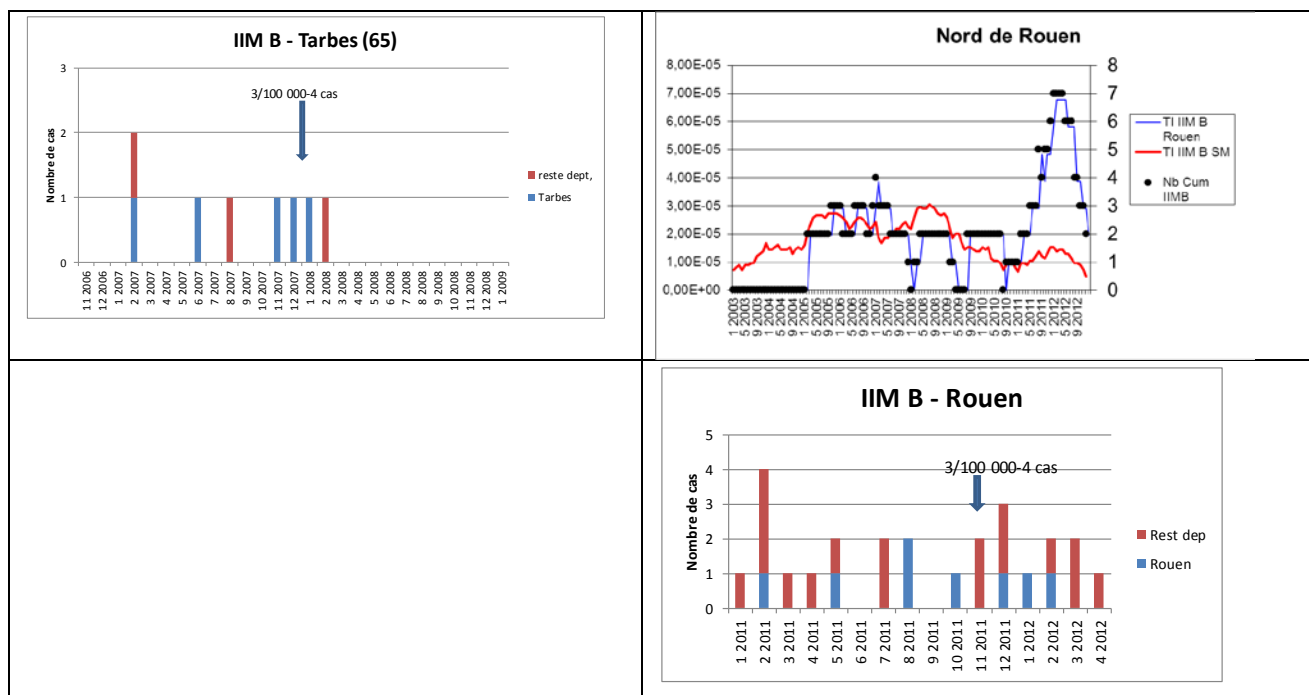


Fig. 10 - Taux d'incidence et nombres cumulés glissants d'IIM B sur périodes de 12 mois - Exemples de foyers

Tableau 4 - Présence des critères en date du signalement/alerte ou au-delà

| | Cas IIM B | | | TI IIM B (pour 100 000 habitants) | | | | Ratio des TI IIMB zone/dept | | | clone/IIMB typées | |
|-------------------------|-----------|------|------|-----------------------------------|------|------|-------|-----------------------------|----|-----|-------------------|-----|
| | >= 3 | >= 4 | >= 5 | >= 2 | >= 3 | >= 5 | >=1 0 | ≥3 | ≥5 | ≥10 | 50% | 80% |
| Dieppe | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Dieppe-Est | X | X | X | X | X | X | | X | X | | X | |
| Tarbes | X | X | X | X | X | X | | X | X | | X | X |
| Sisteron | X | | | X | X | X | X | X | | | X | X |
| Ouest-Abbeville | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | |
| Dax | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Rouen | X | X | X | X | X | X | | X | X | | X | |
| Est-Strasbourg | X | X | X | X | X | | | X | | | X | X |
| Ouest-Aquitaine (64+40) | X | X | X | X | X | | | X | X | | - | - |
| Oise (Beauvais) | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | - | - |

Tableau 5 - Dates de présence de combinaisons de critères pour différents regroupements d'IIM B avec prédominance d'un clone dans le temps et l'espace

| Critères d'entrée en analyse dans la zone | | | | Dates de présence des critères | | | | | | | |
|---|----------------------|---------------------|-------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|-----------------|------------|-----------|----------------|
| Incidence IIM B 52 sem. / 100 000 | Nombre IIM B 52 sem. | Ratio Inc zone/dept | >50% clonal | Dieppe | Dieppe-Est | Tarbes | Sisteron | Ouest-Abbeville | Dax | Rouen | Est Strasbourg |
| ≥ 2,0 | ≥ 3 cas | ≥2 | + | Fév. 2003 | Déc. 2003 | Nov. 2007 | Janv. 2009 | Fév. 2006 | Janv. 2009 | Nov. 2011 | Avril 2012 |
| ≥ 3,0 | ≥ 3 cas | ≥3 | + | Fév. 2003 | Déc. 2003 | Nov. 2007 | Janv.2009 | Fév. 2006 | Janv.2009 | Nov.2011 | Mai 2012 |
| ≥ 3,0 | ≥ 4 cas | ≥3 | + | Avril 2003 | Déc. 2006 | Déc. 2007 | - | Janv. 2008 | Janv. 2009 | Nov. 2011 | Mai 2012 |
| ≥ 3,0 | ≥ 5 cas | ≥3 | + | Mai 2003 | Janv. 2007 | Janv.2008 | - | Janv. 2008 | Janv.2009 | Nov.2011 | Mai 2012 |
| ≥ 5,0 | ≥ 5 cas | ≥3 | + | Mai 2003 | Janv. 2007 | Janv.2008 | - | Déc. 2008 | Janv.2009 | Déc.2011 | - |
| ≥ 5,0 | ≥ 5 cas | ≥5 | + | Mai 2003 | Janv. 2007 | Janv.2008 | - | Déc. 2008 | Janv.2009 | Déc.2011 | - |
| ≥ 10,0 | ≥ 5 cas | ≥3 | + | Nov.2004 | Avril 2008 | - | - | Déc. 2008 | Mars 2009 | - | - |
| ≥ 10,0 | ≥ 5 cas | ≥5 | + | Nov.2004 | Avril 2008 | - | - | Avril 2009 | Mars.2009 | - | - |
| Couverture clone par Bexsero | | | | Oui | Oui | Oui ? | ? | Oui | Oui ? | Oui | Oui |

4.4 – Augmentation de l'incidence départementale

4.4.1 - Critères d'interventions d'ores et déjà définis pour les IIM C en 2002

En 2002, alors que plusieurs pays européens avaient, devant des taux d'incidence élevés (allant jusqu'à 4/100 000 au Royaume-Uni) introduit la vaccination MenC, la France n'avait pas conclu à la recommandation généralisée. L'incidence des IIM C en 2002 était de 0,5 cas/1 000 habitants.

Cependant en 2001 et 2002, une augmentation de l'incidence des IIM C a été observée dans plusieurs départements (taux d'incidence entre 2 et 3 cas /100 000) et a conduit les autorités de santé à conduire des campagnes de vaccinations auprès des populations âgées de 2 mois à 20 ans (Puy-de-Dôme 201) ou 24 ans (Landes, Pyrénées-Atlantiques et Hautes-Pyrénées).

Dans ce cadre, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a défini par la suite des critères devant faire envisager une intervention vaccinale au niveau départemental (**critères d'entrée pour une analyse épidémiologique spécifique**) :

- incidence des IIM C $\geq 2/100\ 000$ et
- nombre d'IIM C ≥ 5 au cours des 52 dernières semaines dans un département.

4.4.2 - Résultats de l'analyse des taux d'incidence IIM B départementaux

Les taux bruts et standardisés ont été calculés pour période de 52 semaines aux dates indiquées. Les ratios d'incidence observés / attendus ont également été calculés à chaque période.

Dans les tableaux en annexe, les départements sélectionnés sont les départements ayant atteint une incidence standardisée $\geq 1,5/100\ 000$ habitants.

Ont été mis en rouge et italique, les départements dont l'incidence standardisée était $\geq 2/100\ 000$ habitants.

Apparaissent en rouge, italique et en gras, les départements avec dont l'incidence standardisée $\geq 2/100\ 000$ habitants avec un nombre de cas ≥ 5 et un ratio d'incidence observé/attendu significativement > 1 .

Ce seuil de 2/100 000 apparaît le plus discriminant au vu de l'illustration de la distribution des taux départementaux d'incidence présentés pour chacune des périodes épidémiologiques ci-après.

L'analyse de l'ensemble des périodes épidémiologiques (juillet 2004 à juin 2013), 8 départements ont franchi ce seuil alors que 24 ont présenté un taux d'incidence $\geq 1,5/100\ 000$ et $< 2/100\ 000$.

La plupart des départements (tous sauf le Lot-46) qui ont franchi un seuil de 2/100 000 étaient le lieu de foyers épidémiques ou hyperendémiques infradépartementaux.

Il existait parfois un décalage entre l'augmentation d'incidence localisée dans la population affectée par une hyperendémicité clonale et le dépassement du seuil départemental de 2/100 000, ce dernier pouvant être retardé (Fig. 11).

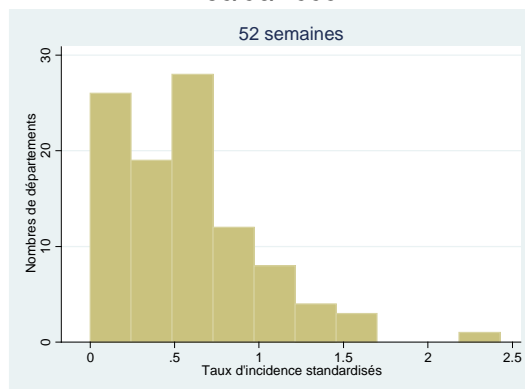
Cette observation serait plutôt en faveur de l'utilisation d'un seuil départemental de 2/100 000 comme « filet de sécurité » pour la détection de foyers infradépartementaux d'hyperendémie clonale que de son utilisation comme critère d'alerte pour envisager la vaccination de l'ensemble d'un département. Il est très peu probable que le dépassement de ce seuil conduise à vacciner tout le département mais l'expertise pluridisciplinaire pourrait, en fonction de la dynamique spatio-temporelle, conduire à étendre les recommandations au-delà du foyer, notamment si des cas liés au clone étaient survenus en dehors de la population touchée par l'hyperendémie.

4.4.3 - Critères d'entrée pour une analyse épidémiologique spécifique

- **Critères** : taux d'incidence départemental standardisé $\geq 2,0$ cas/100 000 habitants
- **Objectifs**

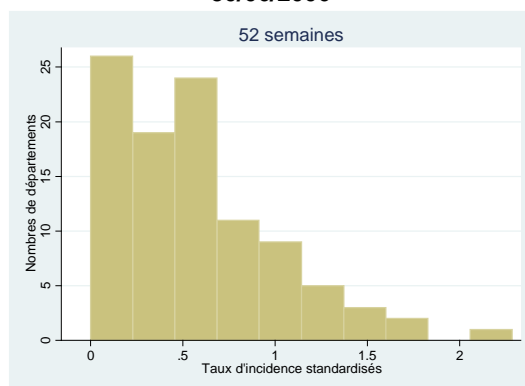
Détecter un regroupement temporo-spatial de cas lié à l'installation communautaire d'un clone à un niveau infra-départemental.

30/06/2005



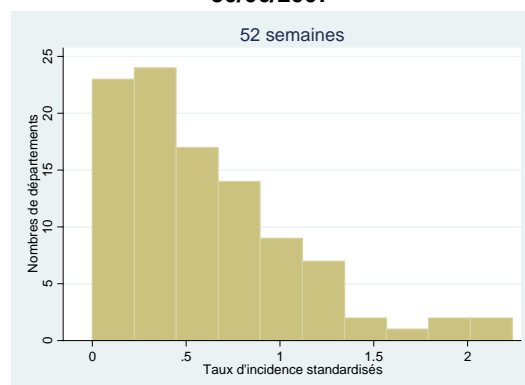
| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant. | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas ≥ 5 | nb cas ≥ 3 | Ratio Inc >1 | P ≤ 0.05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|--------------|---------------|
| 76 | 31 | 2,48 | 2,43 | 14 | 2,21 | [1.50, 3.14] | x | x | x | x | x |
| 4 | 2 | 1,24 | 1,65 | 0 | - | | | | | | |
| 58 | 3 | 1,37 | 1,63 | 0,7 | 4,48 | [0.92, 13.08] | | | x | x | |
| 1 | 9 | 1,51 | 1,51 | 4,3 | 2,08 | [0.95, 3.95] | | x | x | x | |

30/06/2006



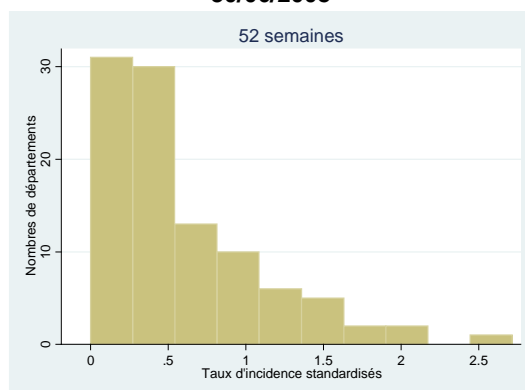
| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant. | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0.05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|---------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 76 | 29 | 2,32 | 2,29 | 20,7 | 1,40 | [0.97 ;2.08] | x | x | x | x | |
| 58 | 3 | 1,37 | 1,71 | 1,7 | 1,76 | [0.37 ;5.25] | | | x | x | |
| 48 | 1 | 1,29 | 1,63 | 0,3 | 3,33 | [0.08 ;16.88] | | | | x | |
| 4 | 2 | 1,24 | 1,56 | 0,7 | 2,86 | [0.36 ;10.78] | | | | x | |
| 29 | 13 | 1,45 | 1,55 | 8 | 1,63 | [0.86 ;2.78] | | x | x | | |
| 62 | 23 | 1,57 | 1,48 | 24,7 | 0,93 | [0.70 ;1.67] | | x | x | | |

30/06/2007



| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant. | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0.05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|---------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 4 | 3 | 1,86 | 2,24 | 1,3 | 2,31 | [0.46 ;6.59] | x | | x | x | |
| 46 | 3 | 1,72 | 2,10 | 0,3 | 10,00 | [1.87 ;26.57] | x | | x | x | x |
| 56 | 12 | 1,66 | 1,86 | 8,3 | 1,45 | [0.74 ;2.52] | | x | x | x | |
| 76 | 23 | 1,84 | 1,80 | 26,3 | 0,87 | - | | x | x | | |
| 62 | 27 | 1,85 | 1,75 | 23,3 | 1,16 | [0.76 ;1.68] | | x | x | x | |

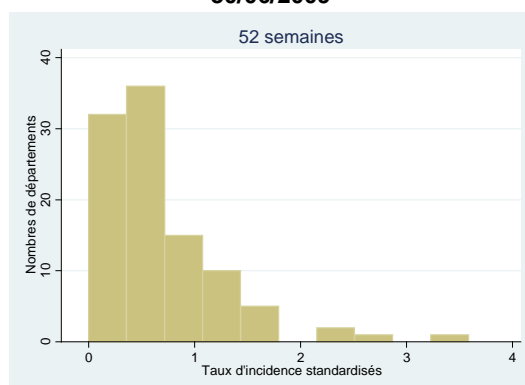
30/06/2008



| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant. | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0.05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|----------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 76 | 35 | 2,80 | 2,72 | 27,7 | 1,26 | [0,88 ; 1,76] | x | x | x | x | |
| 65 | 4 | 1,74 | 2,03 | 1 | 4,00 | [1,09 ; 10,24] | x | * | x | x | x |
| 50 | 9 | 1,80 | 1,91 | 3,3 | 2,73 | [1,23 ; 5,13] | | x | x | x | x |
| 15 | 2 | 1,35 | 1,69 | 0,7 | 2,86 | [0,36 ; 10,78] | | | | x | |
| 29 | 14 | 1,56 | 1,64 | 9,3 | 1,51 | [0,82 ; 2,51] | | x | x | x | |
| 11 | 5 | 1,40 | 1,59 | 1,3 | 3,85 | [1,22 ; 8,77] | | x | x | x | x |

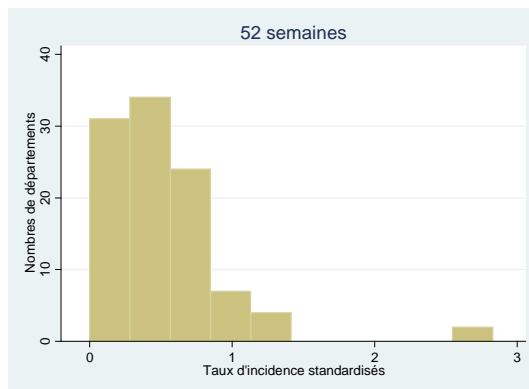
*taux brut ayant franchi le seuil de 2/100 000 en janvier 2008 avec 6 cas.

30/06/2009



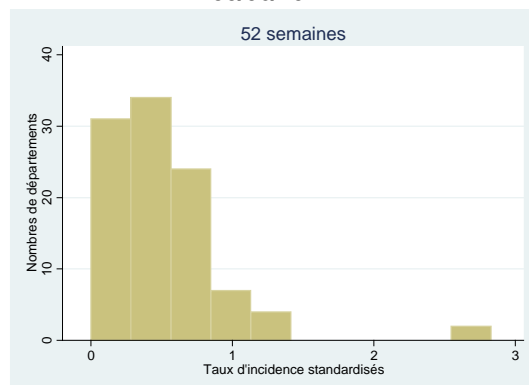
| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant. | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0.05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|----------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 4 | 5 | 3,11 | 3,59 | 1,7 | 2,99 | [0,97, 6,98] | x | x | x | x | |
| 40 | 9 | 2,34 | 2,85 | 3,7 | 2,45 | [1,12, 4,65] | x | x | x | x | x |
| 52 | 4 | 2,17 | 2,42 | 1,7 | 2,39 | [0,65, 6,13] | x | | x | x | |
| 80 | 13 | 2,28 | 2,21 | 5,3 | 2,44 | [1,29, 4,17] | x | x | x | x | x |
| 55 | 3 | 1,55 | 1,63 | 0,7 | 4,48 | [0,92 ; 13,08] | | | x | x | |
| 22 | 9 | 1,52 | 1,59 | 5 | 1,93 | [0,88 ; 3,66] | | x | x | x | |
| 76 | 20 | 1,60 | 1,56 | 29,3 | 0,68 | | | x | x | | |
| 56 | 10 | 1,38 | 1,54 | 9,7 | 1,03 | [0,49 ; 1,90] | | x | x | x | |
| 29 | 13 | 1,45 | 1,51 | 12 | 1,08 | [0,58 ; 1,85] | | x | x | x | |

30/06/2010



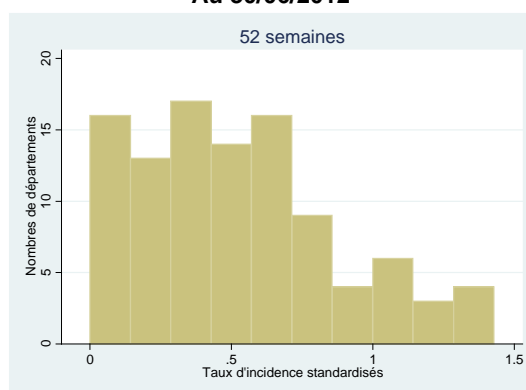
| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant, | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0,05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|--------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 4 | 4 | 2,49 | 2,83 | 2,7 | 1,48 | [0,41, 3,84] | x | | x | x | |
| 80 | 16 | 2,80 | 2,71 | 8,7 | 1,85 | [1,05, 2,99] | x | x | x | x | x |
| 16 | 4 | 1,14 | 1,33 | 1,7 | 2,40 | [0,65, 6,13] | | | x | x | |

30/06/2011



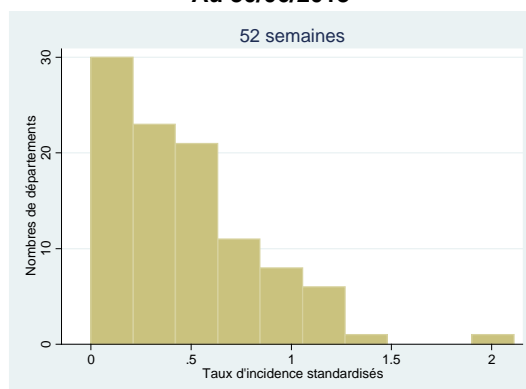
| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant, | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0,05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|---------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 4 | 3 | 1,86 | 2,07 | 3 | 1,00 | - | x | | x | | |
| 50 | 9 | 1,80 | 1,87 | 6 | 1,50 | [0,69, 2,86] | | x | x | x | |
| 80 | 10 | 1,75 | 1,75 | 12 | 0,83 | - | | x | x | | |
| 52 | 3 | 1,63 | 1,67 | 1,7 | 1,77 | [0,37, 5,25] | | | x | | |
| 79 | 6 | 1,63 | 1,65 | 1 | 6,00 | [2,20, 13,06] | | x | x | x | x |

Au 30/06/2012



| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant, | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0,05 |
|------|--------|---------|--------|---------|-----------------|--------------|---------------|------------|------------|--------------|---------|
| 976 | 3 | 1,61 | | 1,7 | 1,76 | [0,27 ;9,25] | x | | x | x | |
| 76 | 18 | 1,44 | 1,43 | 15,3 | 1,15 | [0,68, 1,81] | | x | x | x | |
| 80 | 8 | 1,40 | 1,37 | 13 | 0,62 | | | | x | | |
| 67 | 15 | 1,36 | 1,32 | 4,7 | 3,46 | [1,94, 5,71] | | x | x | x | x |
| 16 | 4 | 1,14 | 1,32 | 3 | 1,33 | [0,36, 3,41] | | | x | x | |
| 41 | 4 | 1,22 | 1,26 | 1,7 | 2,35 | [0,65, 6,13] | | | x | x | |
| 73 | 5 | 1,21 | 1,23 | 2 | 2,50 | [0,81, 5,83] | | | x | x | |

Au 30/06/2013



| DEPT | Nb Obs | TI brut | TI std | Nb ant, | Ratio incidence | IC95% | Inc>2/100 000 | Nb cas >=5 | nb cas >=3 | Ratio Inc >1 | P<=0,05 |
|-----------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------------|--------------------|---------------|------------|------------|--------------|----------|
| 64 | 12 | 1,83 | 2,11 | 5,6 | 2,12 | [1,79-5,29] | x | x | x | x | x |

5 - Conclusions

La vaccination systématique autour des cas sporadiques, pour éviter les exceptionnels cas secondaires survenant dans un délai compatible avec l'induction d'une immunité vaccinale, n'apparaît pas pertinente suite à notre analyse.

Lors d'une situation de cas groupés dans une même collectivité ou groupe social, impliquant au moins deux cas d'IIM B survenus dans un délai \leq à 4 semaines, rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® (expertise CNR) ou ne pouvant être différenciées, la vaccination de l'ensemble des personnes appartenant à la collectivité ou au groupe social pourrait être justifiée au vu du contexte émotionnel provoqué par la survenue d'un tel épisode et de son caractère très exceptionnel.

Lors d'une situation de cas groupés dans une même collectivité ou groupe social, impliquant deux cas d'IIM B survenus dans un intervalle de temps plus long, c'est-à-dire $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois, rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® (expertise CNR) ou ne pouvant être différenciées, une évaluation multidisciplinaire permettrait de définir la pertinence et les modalités d'une éventuelle action de vaccination.

La vaccination réactive par le vaccin Bexsero® des personnes considérées à risque appartenant à une communauté où les critères d'alerte épidémique sont remplis pourrait être justifiée, si la souche responsable était couverte par le vaccin Bexsero® (expertise CNR). La cible vaccinale devrait être définie en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex : lieu de résidence) par l'ARS en lien avec l'InVS.

Au sein d'une communauté spatiale infra-départementale, un taux d'incidence \geq à 3/100 000 sur 52 semaines, avec 4 cas, sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques, pourrait conduire à une expertise multidisciplinaire nationale et régionale si la souche est couverte par le vaccin Bexsero® (expertise CNR). Le groupe d'experts, au vu de l'analyse épidémiologique et microbiologique, pourrait recommander une campagne de vaccination. La cible serait constituée de la population à risque d'où sont issus les cas (à définir en fonction de l'âge, la résidence, la fréquentation de collectivités ou le partage d'activités...).

Un taux départemental \geq à 2/100 000, calculé sur une période de 52 semaines devrait conduire les ARS en lien avec l'InVS à réaliser une analyse temporo-spatiale des IIM B et notamment rechercher des situations de cas groupés liées à l'introduction d'un clone à un niveau infra-départemental.

Références

1. Taha MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(2): 855-57.
2. Jolley KA, Brehony C, Maiden MCJ. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol Rev*. 2007 Jan; 31(1): 89-96.
3. Gagnière B, *et al*. Estimation de la couverture vaccinale contre le méningocoque C dans le Finistère chez les personnes âgées de 1 à 24 ans à partir des données agrégées de remboursement. *BEH* 2013 ; 8-9 : 83-85.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-8-9-2013>
4. Cartwright KAV, Stuart JM, Noah ND. An outbreak of meningococcal disease in Gloucestershire. *Lancet* 1986; ii: 558-61.
5. Lennon D, *et al*. Fast Tracking the Vaccine Licensure Process to Control an Epidemic of Serogroup B Meningococcal Disease in New Zealand. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 597-605
6. Bjune G, *et al*. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338: 1093-96.
7. Taha MK, Bichier E, Perrocheau A, Alonso JM. Circumvention of herd immunity during an outbreak of meningococcal disease could be correlated to escape mutation in the *porA* gene of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun*. 2001 Mar; 69(3): 1971-73.
8. Caron F, *et al*. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 455-63.
9. Delisle E, *et al*. Community outbreak of group B meningococcal disease in southwest France – December 2008 to September 2009. *Euro Surveill*. 2010; 15(37): pii=19665.
10. Hoek M, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1141-47.
11. Vygen S, Hellenbrand W, Stefanoff P, Hanquet G, Heuberger S, Stuart J. Public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts in European countries. Abstract EMGM 2013.