



HAL
open science

Les infections invasives à méningocoque en Nouvelle-Calédonie. Recherche des facteurs de risque et de gravité. Une étude descriptive rétrospective de 2005 à 2011

Pierre-Emmanuel Spasic

► To cite this version:

Pierre-Emmanuel Spasic. Les infections invasives à méningocoque en Nouvelle-Calédonie. Recherche des facteurs de risque et de gravité. Une étude descriptive rétrospective de 2005 à 2011. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732208

HAL Id: hal-01732208

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732208>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Générale

Par

Pierre-Emmanuel SPASIC

Le 9 Mars 2015

**LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE
EN NOUVELLE-CALEDONIE.
RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUE ET DE GRAVITE.
UNE ETUDE DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE DE 2005 à 2011**

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. T. MAY	Professeur	Président du Jury
Mme E. ALBUISSON	Professeure	Juge
Mme S. HENARD	Maitre de conférence des universités	Juge
M P. DI PATRIZIO	Professeur	Juge

**Président de l'Université de Lorraine
: Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta
TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

1.1. PROFESSEURS EMERITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-
Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques
LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François
PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

1.2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

1.3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

=====

1.4. MAITRES DE CONFERENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

1.5. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

1.6. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur Thierry MAY,

Professeur des universités et Praticien hospitalier,

Service des Maladies infectieuses et tropicales.

Vous me faites l'honneur de présider et d'évaluer cette thèse.

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de
mon profond respect*



A Madame le Professeure Eliane ALBUISSON,

Professeur des universités et praticien hospitalier,

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication,



A Madame le Docteur Sandrine HENARD,

Maitre de conférence des universités,

Services de maladies infectieuses et tropicales,



A Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO,

Professeur Associé de médecine générale,

*Merci à chacun d'avoir accepté de juger ce travail sans me
connaître et de m'accorder de votre temps.*

Soyez assurés de toute ma gratitude.

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Elodie DESCLOUX,

Praticien hospitalier,

Service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Territorial de Nouméa,

Je te remercie pour ce sujet de thèse et pour m'avoir fait

l'honneur d'être ma directrice de thèse.

Merci pour tes conseils, ta grande patience et ta disponibilité.

*Merci pour ton enthousiasme et ton énergie toujours présents
en tant que directrice de thèse mais aussi en tant que médecin.*

*J'ai beaucoup appris lorsque je fus ton interne devant ton exigence
et ton abnégation au service des patients et de la médecine.*

Sois assurée de toute ma gratitude.

J'adresse des remerciements tout particulier :

- **A Maguy DAURES**, épidémiologiste au service de Santé Publique de la DASS NC. Je te remercie pour tout le travail réalisé dans le cadre de cette étude et pour ton aide plus que précieuse. Merci pour ta bonne humeur permanente et ton amitié qui m'est chère.
- **Au Docteur Michèle JOHN**, médecin dans le service de Santé Publique de la DASS NC. Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de cette thèse. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.
- Aux Docteurs Jean-Paul GRANGEON, Sylvie LAUMOND-BARNY, Martine NOEL et à tout le service de Santé Publique de la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie.
- Au Docteurs Yann BARGUIL, Laurent BESSON-LEAUD, Isabelle MISSOTE, Olivier SIMON et au CHT Gaston Bourret de Nouméa.
- Au Docteur Anne-Claire GOURINAT et à l'institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie.
- Au Docteur Cécile VEYSSEYRE BALTER et au laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier de Lyon Sud pour les données biologiques.
- A l'ensemble du service de Médecine Interne du CHT de Nouméa, à son chef de service le Docteur Flore LACASSIN, ainsi qu'au Docteur Cécile CAZORLA, pour l'aide fournie tout au long de la réalisation de cette thèse mais aussi pour mon premier semestre en terre calédonienne effectué dans le service.

Je tiens à remercier les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagné et formé au cours de mon internat :

- Le service de pneumologie de l'hôpital de Mont-Saint-Martin,
- Le service de néonatalogie de l'hôpital maternité de Metz et son chef de service le Dr Patrick PINAUD pour la transmission de son savoir et son amitié,
- Les Dr Dominique RICHTER et Denis LANGINIER pour m'avoir accompagné dans mes débuts de pratique en médecine générale,
- Le service des urgences et le SMPU du CHT Gaston Bourret de Nouméa
- Encore une fois (qui n'est pas de trop) le service de médecine interne du CHT.

Un remerciement également :

- à tous les médecins rencontrés et avec qui j'ai appris la médecine pendant tout mon cursus universitaire,
- aux médecins généralistes chez qui j'ai effectué mes premiers remplacements.

A ma famille et mes amis

Voilà, nous y sommes, personne n'y croyait plus !!! Après ce parcours universitaire avec des hauts et pas mal de bas, le temps d'y mettre un point final est arrivé. Le temps aussi pour moi de remercier ceux qui de près ou de loin m'ont permis d'y arriver.

A **mes parents** : pour l'amour que vous m'avez donné depuis ma naissance, et je peux dire que vous avez été plus que généreux. Merci pour votre soutien et votre patience pendant les années « galèrent », beaucoup de joie puis beaucoup de larmes mais aujourd'hui l'aboutissement. Je ne regrette pas mes choix, ils étaient nécessaires, et s'ils ne sont pas ceux que vous attendiez, sachez que mon amour et ma reconnaissance à votre égard sont immenses.

A **Estelle** : ma sœur, ma complice d'enfance et d'adolescence, je t'aime. Merci pour ton soutien et ton amitié malgré la distance.

A **Léa**, ma « lélé » : merci pour ton amour, ton soutien à toute épreuve. En ce jour, 18000 kms nous séparent mais tu es présente dans mon cœur. Comment ne le serais-tu pas, tu as marqué ma vie à jamais. Je t'aime.

A **mon grand-père** : Papi, le roc de la famille, j'espère que tu es fier de moi.

Une pensée pour mon pépé et ma mamie qui n'ont pas eu le temps de me voir arriver jusque là, merci à vous aussi pour l'amour que vous m'avez donné.

A toute la famille SPASIC et BIRARDA.

A mes amis :

- Rémi, Christophe, Anne, Julie toujours là pour moi, merci pour votre amitié. Ce qui nous unis malgré des chemins différents est fort.
- Au « Marcus » : JB, « Francis », nico, baptiste et Xav. Tout « Mi'ch » que je suis je n'en serai jamais un (Marcus) mais votre amitié a été importante tout au long de mes études et encore et surtout maintenant. Surtout à toi Xavier, depuis que je t'ai rencontré je sais que le sentiment d'amitié peut parfois devenir aussi fort que celui d'être amoureux.
- A mes amis calédoniens, à la « bande des perchés » : Ninon, Maguy, Guénolé, Jeanne, Paul, Sam, Tiphaine et bien d'autres encore. A toutes nos soirées, nos week-end sur le lagon ou à Poe, nos sorties plongées et kite-surf. Vous m'êtes très chers, merci pour votre soutien et vos encouragements pendant la « longue » rédaction de cette thèse. Vous n'aurez plus dorénavant à poser la fameuse question.... Ça va nous faire drôle !!

« Je traîne, je musarde. A mon âge, ce n'est pas très sérieux, mais je vis plutôt au jour le jour, je prends mon temps, je ne dis pas que je ne travaille pas, « je désobéis », je trouve qu'il faut désobéir. »

Robert Doisneau

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

ABREVIATIONS :

AMM = Autorisation de Mise en Marché

ARS = Agence Régional de Santé

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

CHT = Centre Hospitalier Territorial

CIVD = Coagulation Intra-Veineuse Disséminé

CNR = Centre National de Référence

CVAGS = Cellule de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire

DASS NC = Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie

DGS = Direction Générale de la Santé

IIM = Infection Invasive à Méningocoque

InVS = Institut de Veille Sanitaire

LPS = Lipopolysaccharides

MASP = Mannose Associated Binding Protein

MBP = Mannose Binding Protein

MF = Méningococcémie Fulminante

NC = Nouvelle-Calédonie

N.meningitidis = *Neisseria meningitidis*

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	p20
II.	LES INFECTIONS INVASIVES À MENINGOCOQUE (IIM)	p23
1	Définition	p24
2	Epidémiologie des IIM	p24
2.1	Dans le monde	p25
2.2	En France	p27
3	Le méningocoque, « <i>Neisseria meningitidis</i> »	p27
3.1	Taxonomie et caractéristiques bactériologiques	p27
3.2	Sérotypes	p28
4	Mode de transmission	p28
4.1	Réservoir pathogène	p28
4.2	Transmission	p29
4.3	Contagiosité	p29
4.4	Sujet réceptif	p29
5	Physiopathologie	p30
5.1	Phase d'invasion	p30
5.2	Physiopathologie de la méningite	p30
5.3	Physiopathologie de la méningococcémie fulminante (MF)	p31
6	Infection invasive à méningocoque et déficit en complément	p32
6.1	Le système du complément	p32
6.1.1	Généralités	p32
6.1.2	Les voies d'activation	p32
6.2	Liens physiopathologiques	p34
6.3	Exploration d'un déficit en complément	p35
7	Manifestations cliniques	p36
7.1	Méningites et méningo-encéphalites	p36
7.2	Méningococcémie fulminante	p37
7.3	Autres formes de méningococcies	p38
8	Diagnostic biologique	p38
8.1	Diagnostic bactériologique	p38
8.2	Sérogroupage	p39
8.2.1	Recherche d'antigènes solubles	p39
8.2.2	Groupage moléculaire par amplification génique	p39
9	Evolution	p40
9.1	Concernant les méningites méningococciques	p40
9.2	Concernant les méningococcémies fulminantes	p40
10	Traitement	p41

10.1	L'antibiothérapie	p41
10.2	La corticothérapie	p42
10.3	Mesures de confinement	p42
10.4	Mesures réanimatoires	p42
11	Prophylaxie	p43
11.1	En dehors d'une exposition à risque	p43
11.1.1	Les différents vaccins	p43
11.1.2	Les recommandations vaccinales	p44
11.2	Dans le cadre d'une exposition à risque	p44
11.2.1	La population cible	p45
11.2.2	L'antibioprophylaxie	p46
11.2.3	La vaccination	p46
11.2.4	Stratégie autour d'un ou plusieurs cas d'IIM	p48
11.3	Mesures prophylactiques inefficaces et inutiles	p49
III.	LA NOUVELLE-CALEDONIE	p50
1	Description générale	p51
2	Situation sanitaire	p52
3	Epidémiologie des IIM	p53
IV.	ETUDE INIME	p55
1	Rationnel de l'étude	p56
2	Type de l'étude	p56
3	Population étudiée	p57
2.1	Modalités de recrutement	p57
2.2	Critères d'inclusions	p57
4	Caractéristiques étudiées	p58
3.1	Le recueil des données	p58
3.2	Confidentialité des données	p59
3.3	Plan d'analyse	p59
3.4	Biologie	p60
5	Analyse statistique	p61
V.	RESULTATS	p62
1	Analyse descriptive	p63
1.1	Répartition spatio-temporelle	p63
1.2	Description de la population cible	p64
1.2.1	Sexe	p64
1.2.2	Âge	p65
1.2.3	Ethnies	p66
1.2.4	Antécédents personnels	p67
1.2.5	Antécédents familiaux	p68

1.2.6	Données socio-environnementales	p69
1.3	Présentation clinique	p70
1.3.1	La confirmation du diagnostic	p71
1.3.2	Les signes de gravité	p71
1.4	Données biologiques	p71
1.4.1	Les sérogroupes	p71
1.4.2	Le déficit en complément	p73
1.4.3	Les autres données biologiques	p76
2	La prise en charge	p76
3	L'évolution	p77
4	Comparaison des cas déficitaires et non déficitaires	p77
4.1	Selon le sexe et l'âge	p77
4.2	Selon l'origine	p77
4.3	Selon le séro groupe	p78
4.4	Signes de gravité et évolution	p79
4.5	Les décès	p79
VI.	DISCUSSION	p81
1	Méthodologie	p82
2	Discussion des résultats	p82
2.1	La population et sa répartition	p82
2.2	IIM et déficit en complément	p84
2.3	Gravité, morbidité et mortalité des cas d'IIM	p86
2.4	Les facteurs socio-environnementaux	p87
VII.	CONCLUSION	p88
	BIBLIOGRAPHIE	p91
	ANNEXES	p96

I. INTRODUCTION

Neisseria meningitidis est une bactérie dont le portage asymptomatique est fréquent mais dont les formes sévères (méningite et méningococcémie) sont plus rares. C'est le caractère invasif, grave et urgent, de ces deux principales formes sévères, qui font des infections invasives à méningocoque (IIM) une priorité de santé publique.

Leurs incidences annuelles (IIM), la répartition géographique et celle des différents sérogroupes sont très variables. Ces infections invasives évoluent sur un mode endémospodique avec des poussées épidémiques imprévisibles, et généralement une saisonnalité pendant les mois d'hiver et de printemps. Ainsi la « ceinture africaine de la méningite » est la zone la plus touchée avec une forte endémie et des flambées épidémiques avec une incidence annuelle allant jusqu'à 1% de la population locale et comme principale responsable le séro groupe A. Dans les pays industrialisés, l'incidence des IIM ne dépasse pas 1 à 3/100 000 habitants avec des cas sporadiques et quelques foyers épidémiques qui sont le plus souvent causés par les sérogroupes B et C.^{1,2}

Cette variabilité de l'expression du méningocoque dans le monde est liée à de multiples facteurs : la virulence de certaines souches, une plus grande sensibilité de certains hôtes et certaines conditions socio-environnementales.

Chez l'hôte, il a été notamment montré que certains déficits immunitaires tels qu'une asplénie (anatomique ou fonctionnelle), un dysfonctionnement de la voie terminale ou alterne (déficit en properdine) du complément ou un déficit en Mannose Binding Lectin (MBL) étaient liés à un risque plus élevé d'IIM.³⁻⁶ Dans cette population déficitaire, l'épidémiologie des IIM se caractérise par une survenue plus tardive en âge, l'incrimination plus fréquente des sérogroupes Y ou W135 et une gravité moindre des récurrences chez les personnes déficitaires en fraction terminale du complément.^{7,8} A l'inverse chez les patients déficitaires en properdine, les épisodes infectieux seront fréquemment plus graves et associés à une létalité plus grande. Depuis plusieurs décennies il a été également constaté que certains facteurs socio-environnementaux font favoriser la survenue d'IIM. C'est le cas du tabagisme, un niveau socio-économique faible, la surpopulation, le mode de vie (habitat) ou certains polluants atmosphériques.

La Nouvelle-Calédonie (NC) est un archipel d'Océanie situé dans le pacifique Sud-Ouest comprenant 268 767 habitants (40,8% mélanésiens, 28,6% européens, 8,7%

wallisians et de petites communautés asiatiques, polynésiennes). Sur ce territoire, le taux d'incidence annuel des IIM est environ 3,5 fois plus élevé qu'en France métropolitaine avec 3,5 / 100 000 habitants. Le sérotype B reste comme en métropole le sérotype prédominant avec 52% des IIM entre 2000 et 2011. Mais l'autre fait remarquable est l'augmentation des sérotypes Y et W135 (16%) depuis 2007.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude rétrospective visant à décrire les cas d'IIM de 2005 à 2011, et de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque, exogènes et endogènes à ces cas, en NC.

Nous présenterons d'abord quelques éléments fondamentaux afin de préciser le contexte de ce travail, puis la méthodologie et les résultats de notre étude. Nous réfléchirons ensuite à ces observations à la lumière des données recueillies par notre recherche bibliographique.

II. LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

1. Définition

Il s'agit d'infections dues à *N. meningitidis*, dont la méningite à méningocoque et la méningococcémie fulminante sont les formes invasives les plus répandues.

N. meningitidis a été identifié pour la première fois par WINCHESLBAUM en 1887, cependant les premières descriptions cliniques d'infections à méningocoques sont faites en 1805 par VIEUSSEUX lors d'une épidémie à Genève en Suisse

Il existe une définition sur laquelle se repose le signalement de tout cas d'IIM par une déclaration obligatoire (DO). Il s'agit de la définition du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF)⁹ qui recommande que soit considéré comme cas d'IIM les cas remplissant au moins l'une des conditions suivantes :

« - *Isolement bactériologique de méningocoque ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique*

- *Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du L.C.R.*
- *L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET :*
 - o *Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type*
 - o *Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R, le sang ou les urines*
- *Présence d'un purpura fulminans (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie) »*

2. Epidémiologie des IIM

Pour l'ensemble des infections à méningocoques on peut décrire plusieurs aspects épidémiologiques. Il existe un fond d'endémo-sporadicité sur lequel peut émerger des poussées épidémiques. Il est décrit également des vagues hyperendémiques, des pandémies et le cas particulier de la ceinture de la méningite en Afrique tropicale.

2.1 Dans le monde

Au cours des deux siècles précédents, on retrouve des épidémies d'infections à méningocoque en Europe, Afrique, Asie, aux USA et Nouvelle-Zélande notamment deux épidémies majeures coïncidant avec les deux guerres mondiales.

La prévalence de portage de *N. meningitidis* est d'environ 10% et peut atteindre 50% dans certains groupes (comme les militaires).

L'incidence globale des IIM varie d'année en année mais elle est approximativement de 1 à 2 cas/100 000 par an, avec comme sérogroupes responsables pour la majorité des cas, les sérogroupes B, C, Y et W135. Le séro groupe A qui était très commun est devenu, depuis les années 70, assez rare dans les pays industrialisés mais reste prédominant en Afrique.^{10,11}

- La ceinture africaine de la méningite, « ceinture méningitique »:

Dès la fin du XIXe siècle sont signalées les premières épidémies de méningites à méningocoque africaines (Nigéria, Soudan), mais depuis plusieurs décennies les IIM constituent un problème permanent de santé publique dans plusieurs pays de la zone tropicale et particulièrement dans ce qu'on appelle la ceinture africaine de la méningite.¹²

Décrite pour la première fois par le médecin Général Lapeyssonnie en 1963, elle s'étend des côtes atlantiques du Sénégal à la corne de l'Afrique avec l'Ethiopie et englobe une population d'environ 300 millions de personnes. Dans cette zone le nombre de personnes touchées par les épidémies dues au méningocoque au cours des dix dernières années est estimé à 700 000 dont 10% sont décédés. L'incidence moyenne est de 20 à 30 cas/100000 habitants/an.

Les flambées épidémiques dans ses pays sont périodiques (tous les 8-12 ans), elles peuvent durer 2 à 3 ans avec des taux d'incidences annuels dépassant 100 cas/100000 habitants. Elles surviennent principalement pendant la saison sèche (de décembre à mai) et touchent essentiellement les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Ces épidémies sont en fait les manifestations de vastes

pandémies incluant le continent africain notamment dues à un clone de méningocoque A : 4 :P1.9 (sous groupe III, ST-5/ST-7) qui sévit depuis 1988.¹³

Au cours des dernières décennies du XXème siècle, on a pu observer une extension de ces épidémies au delà des pays de la ceinture notamment vers les pays du sud du continent africain. Les hypothèses principales sont les changements climatiques, l'augmentation des mouvements de population et l'introduction de nouvelles souches de méningocoques au sein de ces populations sensibles.

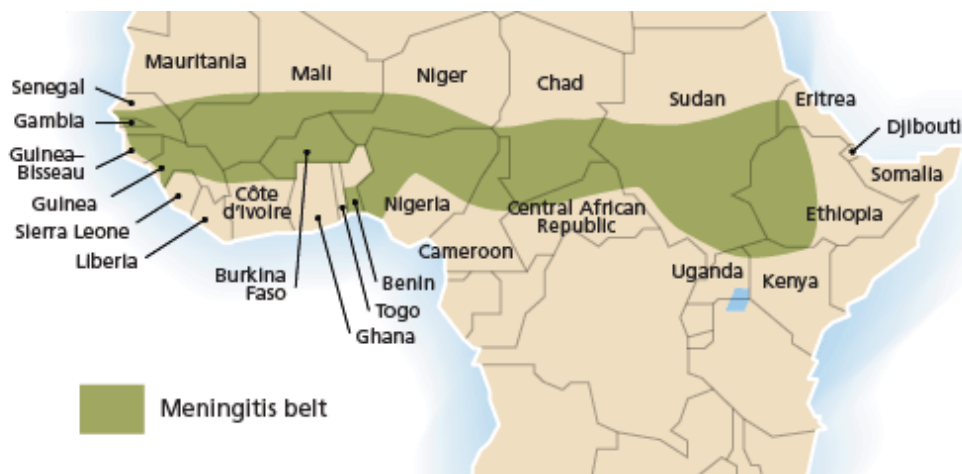


Figure 1 : La ceinture africaine de la méningite¹²

- Dans le reste du monde :

Dans les années 60, il était considéré que les IIM ne seraient pas un problème durable pour les pays d'Europe et d'Amérique du Nord. Mais à partir des années 70, et ce malgré la diminution des IIM à méningocoque A dans les pays industrialisés, on a vu le taux d'incidence globale d'IIM s'accroître également dans ces pays. Les IIM dans ces régions du monde évoluent selon un mode d'épidémies récurrentes sur un fond d'endémo-sporadicité (cas sporadiques sans liens apparents entre eux, ni dans le temps ni dans l'espace).

L'incidence moyenne ne dépasse pas 5 cas/100000 habitants/an avec des variations selon les pays.

2.2 En France^{14,15}

L'incidence des IIM reste modérée entre 0,8 et 1,8 cas / 100 000 habitants depuis 20 ans. En 2011, cette incidence était de 0,97/100000 habitants, l'âge médian était de 16 ans et le sex ratio H/F de 1,2.

Le taux d'incidence par tranche d'âge en 2011, montre qu'en France les IIM touchent particulièrement les nourrissons de moins de 1 an avec 11,6/100000 habitants puis diminue jusqu'à l'âge de 7 ans. Ce taux augmente de façon modérée pendant l'adolescence avec un maximum à 19 ans à 2,29/100000 habitants pour décroître sous les 1,0/100000 habitants après 25 ans.

Concernant la répartition des sérogroupes parmi les IIM, le séro groupe B reste largement prédominant avec 72,8% des cas en 2011, 15,5% pour le groupe C, 2,6% pour le W135, 8,5 % pour le groupe Y et 0,6% pour des sérogroupes plus rares. Ces incidences restent stables depuis 2005 hormis pour le séro groupe Y même si l'augmentation est très modérée.

Dans les différentes classes d'âge, c'est le séro groupe B qui prédomine notamment chez les moins de 5 ans (84% en 2011), le séro groupe C est le plus élevé chez les 20-24 ans (23%), quand aux sérogroupes W135 et Y, contrairement à la Nouvelle-Calédonie, ils sont élevés respectivement chez les 25-59 ans (7%) et chez les plus de 60 ans (24%).

3. Le Méningocoque, « *Neisseria Meningitidis* »

3.1 Taxonomie et caractéristiques bactériologiques

Neisseria meningitidis appartient à la famille des *Neisseriaceae* et au genre *Neisseria*. Il s'agit d'une bactérie capsulée plus précisément d'un diplocoque Gram négatif « en grain de café », à multiplication extracellulaire, strictement humain, commensale des muqueuses du rhinopharynx et qui peut devenir pathogène.¹³

3.2 Sérotypes

Actuellement, douze sérogroupe ont été identifiés sur la base des antigènes polysaccharidiques capsulaires : A,B,C,D,E29,H,I,K,L,W135,X,Y,Z. Le sérogroupe D n'est plus reconnu comme tel. Mis à part H,I,K,L, les autres sérogroupe peuvent être à l'origine d'infections méningococciques mais les sérogroupe A, B, C, W135 et Y représentent les 5 principales causes de méningites bactériennes.

Pour chaque sérogroupe, est individualisé des sérotypes (sur la base de l'antigénicité d'une protéine de membrane externe de classe 2-3, appelée por B) et des sous-types (déterminés par une protéine de membrane externe de classe 1 appelée por A).

L'ensemble sérogroupe, sérotype et sous-type détermine la formule antigénique de la souche. (Exemple : C :2a :P1.7,1).

On peut également les classer en fonction de leur génotype par analyse moléculaire. Le principe est d'analyser le polymorphisme de plusieurs loci chromosomiques (multilocus sequence typing {MLST}). Ce qui permet de regrouper les souches de *N. Meningitidis* au sein de complexes dits clonaux, associés à une virulence particulière. (Ex : complexe clonal ST11).

4. Mode de transmission

4.1 Réservoir d'agents pathogènes

N. Meningitidis est un germe spécifiquement humain avec comme seul réservoir connu le rhinopharynx. Le méningocoque est donc commensal du rhinopharynx et se manifeste pour 10 à 15 % de la population générale par un portage asymptomatique.

Une étude Norvégienne de 1991 a montré que le taux de portage s'élevait après 15 ans pour atteindre un maximum entre 20 et 24 ans et qu'il était plus important dans le sexe masculin.¹⁶

Il est favorisé par le tabagisme, le nombre de contacts humains, les infections des voies aériennes supérieures, l'amygdalectomie, ainsi que de mauvaises conditions d'hygiène.¹⁷⁻²³

Le portage génital (urétral ou vaginal) est exceptionnel mais il expose au risque de transmission materno-fœtale per-partum.

4.2 Transmission

Il s'agit d'un germe extrêmement fragile. La transmission ne peut donc se faire que sur le mode direct, d'homme à homme, de rhinopharynx à rhinopharynx, par voie aérienne à courte distance.

Les contacts humains rapprochés (< 1 m) et prolongés comme les rassemblements (> 1 heure d'affilée) favorisent donc la propagation du germe. A savoir que pour un contact de bouche à bouche, après un effort de toux ou un éternuement la durée de ce contact n'importe pas.²³

4.3 Contagiosité

La période de contagiosité va de 10 jours avant les premiers signes cliniques jusqu'à 24 heures après le début d'un traitement antibiotique efficace contre le portage (ceftriaxone).

4.4 Sujet réceptif

Il n'existe apparemment pas d'immunité naturelle mais certains « *faits épidémiologiques* » observés plaident en faveur de l'acquisition d'une immunité vis-à-vis du méningocoque comme le jeune âge de la majorité des malades ou la durée limitée dans le temps d'une épidémie.

Le portage rhinopharyngé qui s'accompagne d'une séroconversion est en faveur d'une immunisation mais relativement longue à s'installer (7 à 10 jours). Les méningococcies invasives surviennent donc, pour la grande majorité, quelques jours après la contamination, avant l'apparition d'une immunité spécifique. Un délai plus long de 7 semaines entre contamination et début de la maladie a été observé.¹³

Certains antigènes d'autres bactéries permettraient par des réactions croisées de compléter cette immunité.

5. Physiopathologie^{13,24}

5.1 Phase d'invasion

En cas d'exposition à une souche pathogène, trois conditions doivent être réunies pour que ce développe une méningococcie :

- La colonisation du nasopharynx, grâce aux adhésines de ses Pili
- La translocation bactérienne, mal connue, se fait par transcytose. Ce mécanisme étant favorisé par une inflammation de la muqueuse, qu'elle soit d'origine :
 - Toxique (tabagisme notamment passif chez le jeune enfant)
 - Climatique (sécheresse, caractère saisonnier des épidémies en Afrique sub-saharienne)
 - Infectieuse (co-infection par *Mycoplasma Pneumoniae* ou *Influenzae*)
- La prolifération bactérienne dans le sang précède toute forme d'IIM. Cette phase septicémique primordial dans le développement du méningocoque est liée d'une part à la disponibilité de certains nutriments (Fer, ..) afin d'augmenter sa prolifération et d'autres part à la capacité de la souche méningococcique à échapper au système de défenses immunitaires (rôle de la capsule polysaccharidique).

5.2 Physiopathologie de la méningite

Le méningocoque est caractérisé par sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), à envahir l'espace sous-arachnoïdien et à y induire une réaction inflammatoire.

L'absence de pouvoir bactéricide local permet la prolifération rapide du germe, la libération d'endotoxine et par conséquent la libération locale de cytokines pro et anti-inflammatoire.

Ces mêmes cytokines (IL-1 et TNF- α) favorisant la transcytose du germe en diminuant l'étanchéité de la BHE.

Les manifestations cliniques de la méningite (œdème cérébral, hypertension intracrânienne, vascularite avec thrombose) sont eux mêmes le reflet de cette

réaction inflammatoire locale médiée par les polynucléaires neutrophiles et les cytokines (altération de la BHE).

Une fois dans le LCR, les moyens de défense sont limités et le méningocoque va pouvoir se développer sans rencontrer d'obstacles majeurs.

5.3 Physiopathologie de la méningococcémie fulminante (MF)

La MF est le résultat de la réponse inflammatoire de l'hôte à la présence d'endotoxine bactérienne dans le sang.

Il s'agit de fragments de la membrane externe du méningocoque composés de lipopolysaccharides (LPS) qui vont provoquer l'activation de systèmes plasmatiques : complément, bradykinine, cytokines pro et anti-inflammatoires, facteurs de la coagulation ; déclenchant une cascade immuno-inflammatoire.

L'endotoxine bactérienne est l'initiateur de ces événements inflammatoires mais c'est l'hôte et la dérégulation de ces systèmes qui vont provoquer une vascularité, l'activation du système du complément participant à la vasodilatation et à la fuite capillaire responsable de l'état de choc.

Quant à celui du système de la coagulation ils provoquent la formation de microthrombi disséminés et d'hémorragies par coagulopathie de consommation responsable de l'hypoxie et du tableau de Coagulation intraveineuse disséminé (CIVD) (le purpura étant la manifestation la plus précoce).

Dans ce tableau de MF, le niveau d'endotoxémie est bien corrélé au degré d'activation des différents systèmes et donc à la sévérité du tableau clinique dont les deux événements principaux (état de choc et CIVD) vont s'amplifier réciproquement.

6. Infection invasive à méningocoque et déficit en complément

6.1 Le système du complément

6.1.1 Généralités

Il est l'un des mécanismes de défense contre les infections les plus anciens dans l'évolution.

Il s'agit d'un ensemble de protéines (une trentaine) synthétisées par le foie, les macrophages et les cellules intestinales, que l'on retrouve sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires, à l'état inactif (Pro enzymes), s'activant selon une cascade de protéolyses enzymatiques et participant à la réponse immunitaire innée et adaptative.

Les principales fonctions du système du complément sont :

- la lutte contre les infections par l'intermédiaire de l'opsonisation, du recrutement de cellules inflammatoires et par la destruction directe de l'agent infectieux par lyse osmotique,
- l'élimination des complexes immuns circulants et des cellules apoptotiques,
- la modulation des réponses immunes spécifiques.

Le processus d'activation en cascade se fait par l'intermédiaire de trois voies : classique, alterne et des lectines. Il consiste au clivage d'une fraction du complément (pro-enzyme) lors d'un phénomène initiateur (composants chimiques spécifiques à chaque voie) en deux fragments protéiques dont l'une, la protéase (enzyme), va elle-même dégrader la fraction du complément suivant, générant une nouvelle protéase et ainsi de suite.

6.1.2 Les voies d'activation²⁵

- La voie classique :

C'est l'association antigène-anticorps qui active cette voie en se liant à la fraction C1 constituée de 3 sous composants (C1q, C1r et C1s). Une fois C1s activée elle va

cliver la fraction C4 en C4a et C4b et la fraction C2 en C2a et C2b, permettant la formation du complexe membranaire C4bC2a aussi appelé C3 convertase. Cette C3 convertase permet le clivage de C3 en C3a et C3b, cette dernière se liant à C4bC2a pour former une C5 convertase dite classique (C4bC2aC3b)

Les fragments C4a, C2b et C3a sont quant à eux libérés dans le sang, ils ont le rôle d'anaphylatoxines amplifiant les différents processus inflammatoires.

- La voie alterne :

Elle est la première défense mise en jeu lors d'une infection par un germe inconnu.

En permanence une faible quantité de C3 est clivée en C3a et C3b. La C3b ainsi clivée possède pendant un court instant un site hautement réactif capable de se fixer à une surface biologique. Il peut s'agir notamment des substances d'origine bactérienne telles que les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries, de virus, de cellules infectées ou transformées, ainsi que d'autres substances telle que les fibres d'amiante, le gluten, l'hémoglobine, certains produits de contraste ou des cellules tumorales. La fraction C3b fixée peut ainsi se lier au facteur B (en présence d'ions Mg^{2+}) qui va être clivé par le facteur D en Ba et Bb pour permettre la formation de la C3-convertase « alterne » C3bBb puis la C5-convertase « alterne » C3bBbC3b.

A noter l'intervention d'une gammaglobuline, la properdine comme cofacteur permettant la stabilisation de la C3-convertase et la régulation du facteur H et I inactivant C3b.

- La voie des lectines :

Elle est activée par les structures carbohydrates des micro-organismes. Ils sont reconnus par une protéine la Mannose Binding Protéine (MBP). Cette association active d'autres protéases MASP (Mannose Associated binding protein) dont il existe 3 sous-types. Le complexe MBP-MASP 1 et 2 ou 3 ainsi formé se comporte de façon assez similaire à la fraction active de C1 (voie classique). En effet, il va cliver les fractions C4 et C2 du complément et participer ainsi à la formation d'une C3 convertase (C4bC2a) comme à l'issue des 2 autres voies d'activation qu'elle va par ailleurs emprunter pour être utilisée à la formation de la C5 convertase.

- Voie finale commune et complexe d'attaque membranaire :

Il s'agit de la protéolyse de C5 par les sous-unités C2a de la C5-convertase classique ou Bb de la C5-convertase alterne. Le fragment C5b ainsi libéré va pouvoir se lier aux composants C6, C7, C8 et C9 pour former le complexe d'attaque membranaire (MAC). Il s'agit d'un véritable pore transmembranaire permettant une lyse osmotique de la cible (microorganisme, ...).

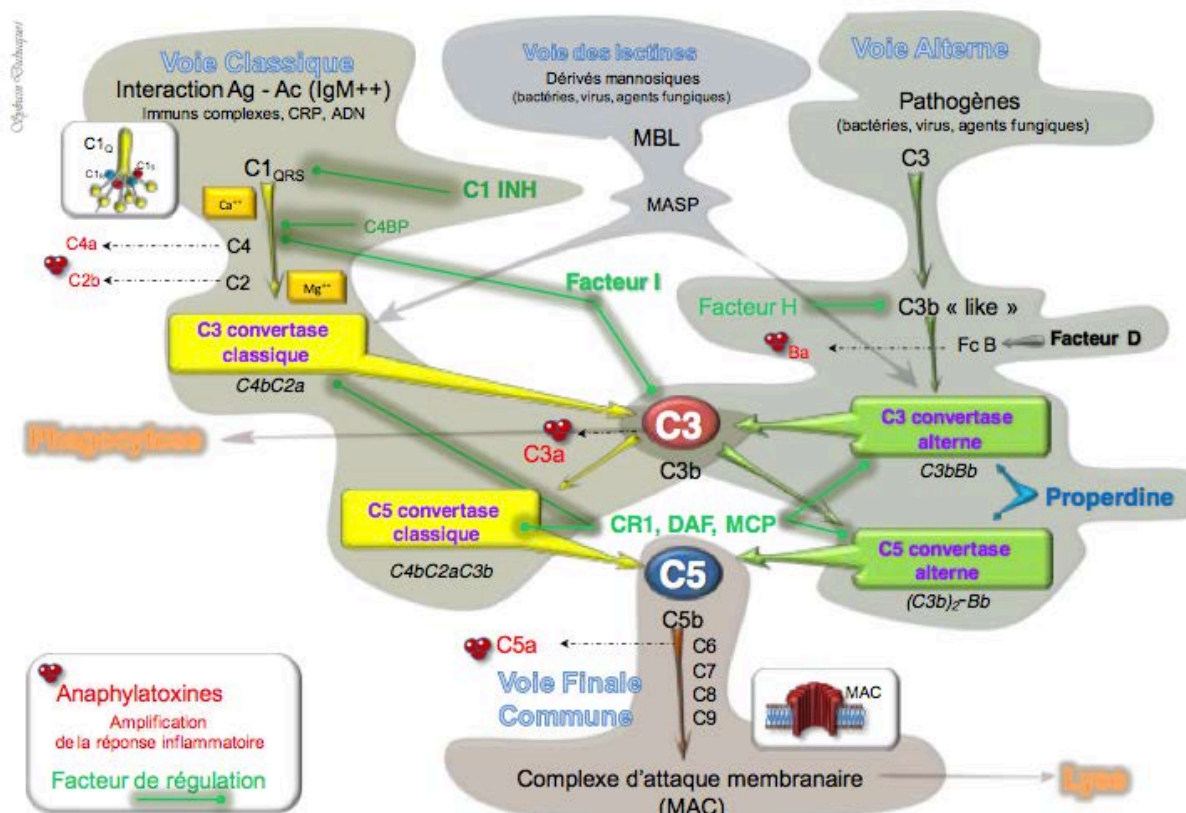


Figure 2 : Le système du complément²⁵

6.2 Liens physiopathologiques²⁶

Parmi les déficits en fraction du complément qui ont un intérêt particulier dans les IIM il y a :

- pour la voie classique, la diminution de la formation de fraction C3b réduisant la capacité d'opsonisation et l'action des macrophages augmentant la sensibilité de l'organisme aux infections à bactéries encapsulées comme le méningocoque.

- Pour la voie des lectines, le déficit en Manning Binding Lectin (MBL) est plutôt corrélé à une augmentation des infections ORL et pulmonaires (facteurs de risque de méningite)
- Enfin pour la voie alterne, deux déficits ont été mis en évidence par plusieurs études comme des facteurs prédisposant aux IIM :
 - o Le déficit en properdine, une anomalie récessive liée à l'X qui peut-être complet (type 1), partiel (type 2) ou qualitatif (type 3). Il favorise les IIM en ne permettant plus la formation de la C5 convertase alterne, provoquant un déficit d'opsonisation et d'activation des cellules inflammatoires.
 - o Le déficit en protéines de la voie finale (MAC) responsable d'un défaut de production en complexe d'attaque membranaire. Ce type de déficit se transmet sur le mode autosomique récessif. Ils sont plutôt rares dans la population caucasienne, les déficits en C7 et C8 étant dans cette population les plus fréquents.

6.3 Exploration d'un déficit en complément²⁶

Différentes techniques sont disponibles, explorant de façon plus ou moins complète les différentes voies du complément. Botto a proposé une approche en plusieurs étapes (utilisée notamment dans notre étude).

En première intention, une analyse globale des voies du complément est réalisée. Soit par des techniques hémolytiques (CH50, AP50) ou par des techniques immunoenzymatiques (ELISA) récemment développées (trousse Wieslab® - Eurodiagnostica) permettant une analyse simultanée des trois voies. Ces techniques permettent généralement de mettre en évidence la protéine déficitaire ou du moins une des voies.

Pour confirmer ce déficit, chaque fraction du complément peut-être quantifiée par néphélométrie, immunodiffusion radiale ou ELISA.

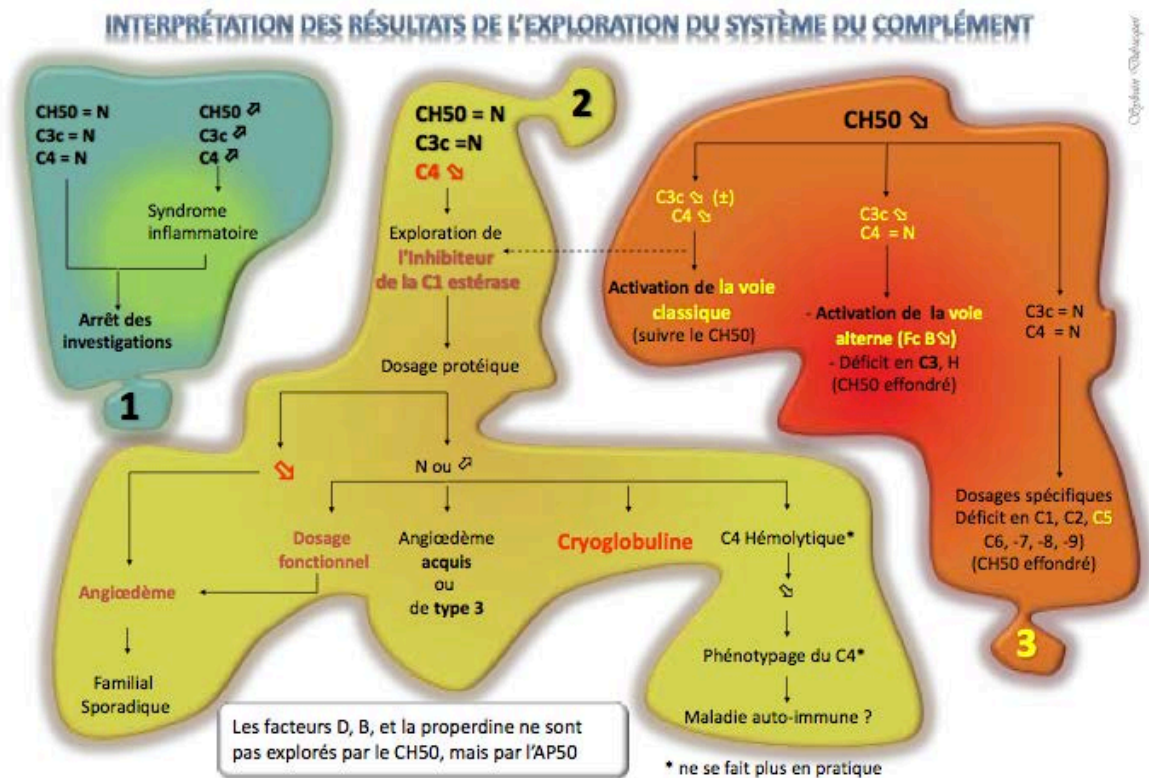


Figure 3 : Interprétation des résultats de l'exploration du système du complément²⁵

7. Manifestations cliniques^{13,24}

7.1 Méningites et méningo-encéphalites

Le tableau est celui de toute méningite bactérienne, caractérisé par un syndrome méningé se définissant par un « trépied méningitique » :

- des céphalées intenses et diffuses, permanentes avec des paroxysmes provoqués par la lumière, les mouvements de la tête, le bruit. Elles peuvent s'accompagner de rachialgies,
- des vomissements inconstants, sans nausée préalable, sans effort et survenant aux changements de position,
- Une raideur méningée avec la recherche à l'examen clinique :
 - o d'une raideur de nuque (signe méningé le plus précoce et le plus constant), la flexion passive de la tête sur le thorax est limitée par la contracture très douloureuse des muscles cervicaux.
 - o du signe de Kernig qui est l'opposition douloureuse à l'extension des jambes lors de la flexion des cuisses sur le bassin.

- du signe de Brudzinski qui est une flexion involontaire des membres inférieurs lors de l'antéflexion de la tête.
- Une photophobie, une phonophobie, une hyperesthésie diffuse peuvent également être rencontrées rendant les céphalées encore plus pénibles. Le patient peut être retrouvé prostré, couché en « chien de fusil ».

A ce syndrome méningé s'y associe un syndrome fébrile (fièvre supérieure à 39°, frissons), des algies diffuses et des arthralgies souvent marquées.

Une agitation et des troubles du comportement (obnubilation, état confusionnel, plus rarement coma) peuvent apparaître mais sont peu fréquents (moins de 10% des cas), des convulsions peuvent survenir surtout chez l'enfant (5 à 10% des cas).

Les éruptions cutanées sont fréquentes (environ 80% des cas) après 12 à 18h d'évolution et sont une particularité des méningites à méningocoques. Il s'agit d'un purpura pétéchial constitué d'éléments de 1 à 2 mm cutanéomuqueux, plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Ces éruptions ne sont pas synonymes de gravité mais imposent une surveillance, toute extension des lésions devant faire suspecter une évolution vers la forme fulminante.

A un stade précoce et aux âges extrêmes de la vie, le syndrome méningé peut manquer ou être moins franc rendant le diagnostic de méningite moins évident.

7.2 Méningococcémie fulminante

Elle est la forme la plus grave des IIM et la plus grande urgence infectieuse. Elle représente 20% des IIM d'évolution brutale elle associe :

- un syndrome infectieux sévère (fièvre > 39°, frissons, altération rapide de l'état général)
- une défaillance circulatoire aigüe (collapsus avec tachycardie et hypotension artérielle, choc septique, CIVD)
- un purpura extensif, il s'agit d'un purpura vasculaire pétéchial, apparaissant rapidement (dans les 6 à 12h), d'extension rapide avec des lésions plus étendues ecchymotiques, bulleuses et nécrotiques.

7.3 Autres formes de méningococcies

Beaucoup plus rares, elles ne représentent que 5% de l'ensemble des IIM, avec pour la plus fréquente les arthrites (arthrite aiguë septique, arthrite primitive, arthrite post-méningococciques, aseptique et réactionnelle).

On retrouve plusieurs autres localisations comme des pneumopathies, des péricardites, des panophtalmies...

On peut également rencontrer des méningococcémies chroniques avec un tableau d'altération de l'état général, d'arthralgies et d'éruption cutanée pouvant durer plusieurs mois. Le diagnostic est fait lors de la mise en culture du LCR ou aux hémocultures qui peuvent être positives de façon intermittente.

Il faut également parler des formes de méningococcémie récidivantes qui amènent souvent à rechercher un facteur favorisant notamment un déficit immunitaire tel que :

- un déficit congénital en fraction terminale du complément (déficit homozygote), de la voie classique (C1, C4a, C2), de la fraction C3 ou de la voie alterne (déficit en properdine)
- un déficit en Mannose-Binding Lectin
- un déficit en Immunoglobuline (IgG 2)
- une asplénie
- une brèche ostéoméningée

8. Diagnostic biologique²⁷

Il faut rappeler l'importance de réaliser les prélèvements avant toute administration d'une antibiothérapie. Hormis si le patient présente un purpura fulminans où l'antibiothérapie prime sur les prélèvements.

8.1 Diagnostic bactériologique

Ce diagnostic est encore essentiellement basé sur la bactériologie avec l'étude du LCR ou d'un prélèvement de sang (hémoculture aérobie), plus rarement à partir d'une biopsie cutanée ou d'un élément purpurique, de liquide de ponction articulaire.

N. meningitidis est un germe très fragile, sensible à la lumière et aux températures extrêmes, l'acheminement et l'ensemencement dans les milieux de culture doit être rapide. L'ensemencement pour mise en culture se fait sur une gélose au sang, elle se positive en 24h.

Un examen direct après coloration de Gram sur un frottis d'un culot de centrifugation est également réalisé.

8.2 Sérogroupage

Il repose sur la nature polysaccharidique de la capsule du méningocoque et son immuno-spécificité. Il complète impérativement l'identification, notamment pour mise en œuvre de la prophylaxie vaccinale des sujets contacts.

8.2.1 Recherche d'antigènes solubles

Elle peut être effectuée dans le LCR, dans le sérum sanguin et les urines. L'agglutination latex avec une sensibilité variant de 50 à 93 % n'est plus recommandée (conférence de consensus de novembre 2008), elle doit être remplacée par un test immuno-chromatographique dont la spécificité est de 100% et la sensibilité de 95-100%.

Elle permet :

- De palier à l'insuffisance du diagnostic direct (en cas de germes rares)
- De faciliter le diagnostic des méningites décapitées par un traitement antibiotiques
- Le groupage du méningocoque

8.2.2 Groupage moléculaire par amplification génique (PCR)

Cette technique, effectuée par les laboratoires hospitaliers, peut permettre le diagnostic d'infection méningococcique à partir du LCR et/ou du sang, malgré un

échec des cultures, dans les 24 à 48 premières heures après la mise en route d'un traitement ou suite à des conditions de transport et de conservation inadéquates.

Elle permet le typage et le sous-typage des souches en détectant la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les sérogroupes (A, B, C, Y, W135 et Y).

Le génotypage est réalisé grâce à la technique de MultiLocus Sequence Typing (MLST), qui est effectuée par le Centre National de Référence (CNR). Elle permet de caractériser chaque souche par sa séquence type (ST) et de grouper les souches de *N. meningitidis* en complexes clonaux (sous-groupes de souches).²³

Malgré tout elle ne remplace par la mise en culture qui est indispensable à l'antibiogramme.

9. Evolution

9.1 Concernant les méningites méningococciques

Elle est souvent favorable avec une guérison sans complication ni séquelle en moins de 7 jours et un taux de létalité d'environ 5 % voire 1 % chez l'enfant.

Les cas de décès sont souvent la cause d'un engagement cérébral survenant précocement avant tout traitement.

Concernant les séquelles, elles vont concerner 5 à 10 % des patients. La plus fréquente étant la surdité, encore plus s'il s'agit des sérogroupes X, Y, W135, 29E. Les autres séquelles sont des déficits moteurs, des retards mentaux, une cécité, l'épilepsie.

9.2 Concernant les méningococcémies fulminantes

Leur évolution est extrêmement plus sévère. Dans la littérature on trouve des taux de létalité allant de 20 à 50 %, avec un décès (par collapsus, syndrome hémorragique diffus, engagement cérébral ou hypoxie réfractaire) survenant généralement dans les 24 premières heures.

Les complications surviennent également plus fréquemment. Deux sont spécifiques de la MF : les troubles neurologiques (avec risque de mort cérébrale) et les nécroses cutanées extensives ou des gangrènes distales (pouvant conduire à des amputations). Parmi les autres complications fréquentes on retrouve l'insuffisance rénale aiguë, le SDRA, les hémorragies diffuses par coagulopathie de consommation, la rhabdomyolyse intense.

Enfin il existe un pourcentage non négligeable de rechute à 5-10 jours d'évolution (10 à 20 %) où la fièvre s'accompagne de manifestations cliniques de nature immuno-allergique (éruption bulleuse, arthralgies, péricardite aseptique)

10. Traitement

Ce qui caractérise la prise en charge des infections invasives à méningocoques c'est son caractère urgent et le rôle central de l'antibiothérapie.

Il existe un lien étroit entre précocité du traitement et mise en jeu du pronostic vital, ainsi qu'un risque imprévisible d'évolution en MF. Il est donc recommandé (Grade B) qu'une antibiothérapie soit instaurée dans l'heure qui suit l'hospitalisation, au plus tard dans les trois heures.

10.1 L'antibiothérapie

N. Meningitidis reste sensible à de nombreux antibiotiques (Pénicillines, Céphalosporines de troisième génération, spiramycine, rifampicine, Chloramphénicol). Mais la sensibilité diminuée aux pénicillines, une CMI plus basse ainsi qu'une sensibilité conservée de toutes les souches pour les céphalosporines, font de la ceftriaxone (qui a montré également une action sur le portage rhinopharyngé) ou du cefotaxime les antibiotiques de choix en première intention. Les doses recommandées sont de 70mg/kg par jour de ceftriaxone (en 1 ou 2 injections) ou de 200 mg/kg par jour de cefotaxime (en 4 perfusions ou en administration continue après dose de charge de 50 mg/kg en 1 heure). La durée est généralement brève de 4 à 7 jours selon l'évolution.

Trois situations font consensus quant à l'administration en urgence d'un antibiotique :

- la présence d'un purpura fulminans,
- un délai de prise en charge hospitalière supérieure à 90 min,
- une contre-indication à la réalisation d'une ponction lombaire.

Dans ces cas, sans délai, devant une suspicion d'IIM on réalisera une injection de ceftriaxone ou céfotaxime à la dose de 1g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser 1g) ou à défaut de l'amoxicilline à la même dose. La voie intraveineuse est à préférer car plus efficace mais à défaut et aussi par son côté pratique la voie intramusculaire peut être utilisée.

10.2 La corticothérapie

Une corticothérapie systémique par dexaméthasone est également recommandée, « *immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique* », à la dose de 10 mg toutes les 6 heures les 4 premiers jours. Elle permettrait une diminution de l'inflammation méningée et de l'œdème cérébral avec une réduction de la morbi-mortalité, notamment des séquelles neurologiques.

10.3 Mesures de confinement

Il s'agit d'un isolement « gouttelettes » du patient (masque chirurgical et chambre particulière), maintenu le temps nécessaire à l'antibiotique pour obtenir une décontamination pharyngée soit 24 heures.

10.4 Mesures réanimatoires

La surveillance des paramètres hémodynamiques et de l'état de conscience doit être rapprochée pendant les premières 24 heures afin de prendre en charge en urgence toute défaillance cardio-circulatoire ou un trouble de la conscience sévère.

11. Prophylaxie

Selon la littérature, chez les sujets contacts le risque d'IIM est de l'ordre de 800 fois supérieur à celui de la population générale. Le taux d'attaque secondaire, significativement plus élevé que les taux d'incidence dans les groupes d'âge correspondant de la population générale, estimé entre 200 et 600 / 100 000, justifie la prophylaxie des sujets contacts.²³

11.1 En dehors d'une exposition à risque

La prévention avant une exposition à risque de la population générale ou d'un groupe à risque particulier repose sur la vaccination

11.1.1 Les différents vaccins²⁴

- Les vaccins polysidiques non conjugués, n'ayant pas d'effet significatif sur le portage pharyngé :
 - o Bivalent (A + C)
 - o Tétravalent (A/C/Y/W135) : MENCEVAX® avec une durée de protection de 3 ans
- Les vaccins polysidiques conjugués avec une réponse immune plus importante et prolongée, ainsi qu'un effet significatif sur le portage pharyngé du méningocoque C :
 - o Monovalent (C) : NEISVAC®, MENINJUGAKIT®, MENINGITEC®
 - o Tétravalent (A/C/Y/W135) : MENVEO® (à partir de 2 ans), NIMENRIX® (à partir de 1 an)

Cas particulier du méningocoque B :

L'élaboration d'un vaccin contre ce sérotype est rendue difficile par l'analogie entre les antigènes capsulaires de ce groupe et certaine protéine cérébrale. Des vaccins

spécifiques de certaines souches ont été élaborés mais efficaces uniquement sur cette souche (ex : MENBEVAX®).

Depuis fin 2013 un vaccin actif sur l'ensemble des souches B à partir de 2 mois (BEXSERO®). Il a reçu un avis favorable de la HAS pour des populations particulières (notamment en contexte épidémique). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis janvier 2013.²⁷

11.1.2 Les recommandations vaccinales²⁴

Depuis 2010, la France a mis en place une stratégie de vaccination universelle C par vaccin conjugué monovalent avec :

- la vaccination de tous les nourrissons dès l'âge de 12 mois par une seule dose de vaccin,
- pendant la période de mise en place de cette stratégie une extension jusqu'à l'âge de 24 ans révolus de cette vaccination selon le même schéma à une dose est indiquée.

Il existe des recommandations vaccinales également pour certaines populations à risque (en dehors d'une notion de contagie) :

- Pour les personnes ayant prévu un séjour en zone épidémique ou à risque d'épidémie (ex : pèlerinage à La Mecque),
- Pour les personnes souffrant de déficit immunitaire (complément, properdine), d'une asplénie fonctionnelle ou anatomique, traité pas eculizumab présentant un risque accru d'IIM à méningocoques W135/Y,
- Pour le personnel de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque

11.2 Dans le cadre d'une exposition à risque²³

Le taux d'incidence de cas secondaires dans l'entourage familial d'un cas index est 100 fois supérieur à celui de la population générale.

11.2.1 La population cible

Les sujets contacts sont définis comme les personnes ayant été exposées directement aux sécrétions rhino-pharyngées du cas dans les 10 jours précédant son hospitalisation.

D'autres critères sont à prendre en compte la proximité du contact (distance de moins d'un mètre) et sa durée, le type de contact (uniquement contact face à face). S'il s'agit d'un contact « bouche à bouche » le temps importe un peu.

En dehors de ces critères on considère qu'il n'y a pas eu d'exposition aux sécrétions rhino-pharyngées.

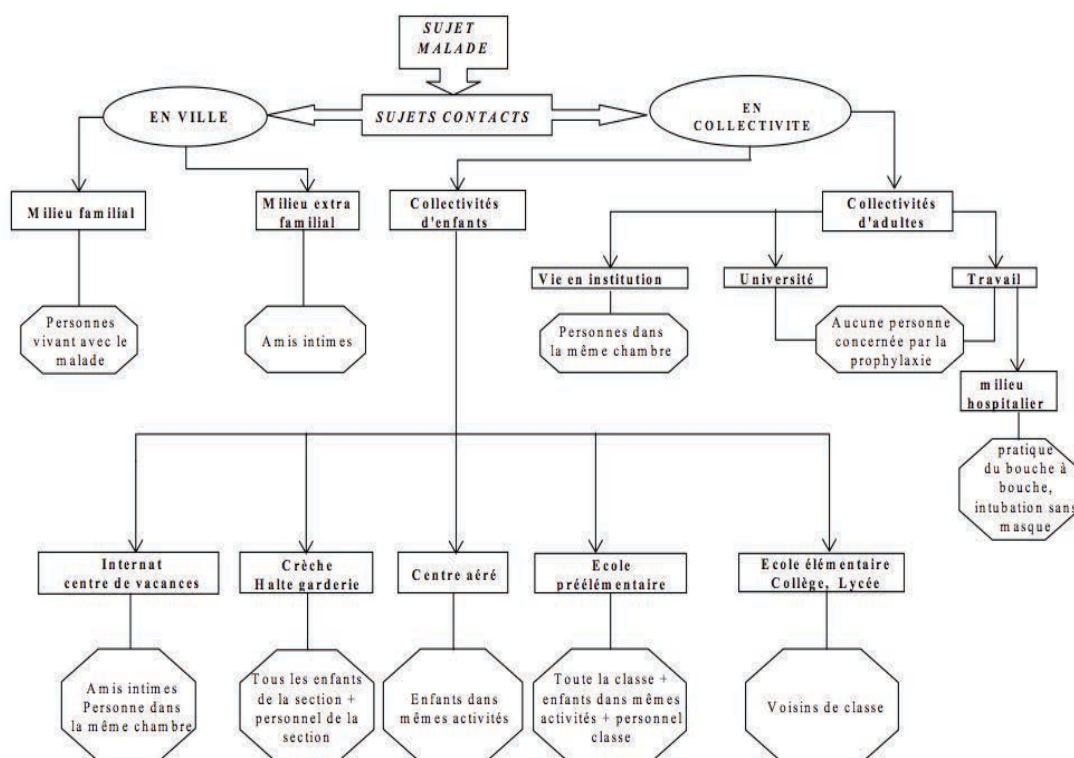


Figure 4 : Prophylaxie autour d'un cas d'IIM²⁸

11.2.2 L'antibioprophylaxie

Elle concerne tous les sujets contacts quelque soit leur statut vaccinal et a pour but d'éradiquer le portage et de prévenir la diffusion de la souche virulente dans la population, de réduire le risque de cas secondaire.

Elle doit être réalisée en urgence. Si possible dans les 24-48 heures suivant le diagnostic, au maximum dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas dans sa période de contagiosité.

L'antibiotique est choisi en fonction de sa sensibilité aux différentes souches virulentes connues de *N. meningitidis* et de sa capacité à se concentrer dans la salive (supérieure à la CMI) afin d'obtenir la meilleure efficacité de l'éradication des portages pharyngés. Il doit être d'action rapide, prolongé et bien toléré. De ce point de vue l'antibiotique de choix est la rifampicine, réduisant le portage de 75 à 98 % une semaine après le traitement et avec un taux de ré-acquisition faible (10%) à un mois.

Le schéma de l'antibioprophylaxie est donc le suivant :

- Rifampicine par voie orale, pour une durée de 2 jours à la dose de 600 mg deux fois par jour chez l'adulte, de 10 mg/kg deux fois par jour chez le nourrisson et l'enfant de moins de 15 ans et de 5 mg/kg deux fois par jour chez le nouveau-né (moins de un mois).
- en cas de contre-indication ou de résistance documentée à la rifampicine il est préconisé l'utilisation de Ceftriaxone par voie injectable en dose unique de 250 mg chez l'adulte et de 125 mg chez les moins de 15 ans ou de Ciprofloxacine par voie orale à la dose unique de 500 mg chez l'adulte et de 20 mg/kg chez l'enfant.

11.2.3 La vaccination

Des cas de ré-acquisition de la souche virulente dans les 5 mois suivant l'antibioprophylaxie ayant été observés, la vaccination vient compléter l'antibioprophylaxie et palier au risque de ré-introduction de cette souche dans la communauté de vie du cas concerné. Elle sera envisagée lorsqu'il existe un vaccin contre la souche responsable du cas. Cette vaccination concerne donc l'entourage proche, ceux qui se retrouvent de façon régulière et répétée avec le patient infecté.

Elle doit se faire dans un délai court, moins de 10 jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité. Au delà, il n'y a plus lieu de vacciner.

Dans certaines circonstances épidémiologiques (sujet à risque, grappe de cas, épidémie), une vaccination couvrant 80% des souches de méningocoque B circulant en France (BEXSERO®) a reçu l'AMM depuis 2013.

Concernant le méningocoque C, compte tenu des recommandations actuelles, les mesures de prophylaxie autour d'un cas d'IIM C sont l'occasion d'un rattrapage de la vaccination qui là sera sans considération de délai.

Sérogroupe du cas index d'IIM	Contact sans antécédent de vaccination	Contact avec antécédent de vaccination contre le sérogroupe correspondant au cas index
IIM C	<p><i>Vaccin conjugué C</i></p> <p>- Nourrisson de 2 mois à 12 mois : deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année</p> <p>- A partir de 12 mois : une seule injection</p>	<p>➤ Si vacciné depuis plus de cinq ans avec un vaccin conjugué :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rappel si l'âge était de moins de 5 ans à la première vaccination. - Pas d'injection si l'âge était de plus de 5 ans à la première vaccination. <p>➤ Si vacciné depuis moins de cinq ans avec un vaccin conjugué :</p> <p>Pas de rappel</p> <hr/> <p>Si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (bivalent A+C ou tétravalent A/C/Y/W135) :</p> <p>⇒ Revaccination (une dose de <i>conjugué C</i>)</p>
IIM A	<p>Nourrissons de 6 mois à 11 mois révolus ⇒ une dose de vaccin non conjugué bivalent A+C</p> <p>A partir de 12 mois ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135</p>	<p>A partir de 12 mois ⇒</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de <i>conjugué tétravalent A/C/Y/W135</i>) - Pas de rappel si vacciné avec un vaccin tétravalent conjugué
IIM Y ou W	<p>A partir de 12 mois ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135</p>	<p>A partir de 12 mois ⇒</p> <p>Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de <i>conjugué tétravalent A/C/Y/W135</i>)</p>
IIM B	<p>Pas de vaccination sauf recommandation particulière ²⁷</p>	<p>Pas de vaccination sauf recommandation particulière</p>

Tableau 1 : Récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM²³

11.2.4 Stratégie prophylactique autour d'un ou plusieurs cas d'IIM

- En France

Tous les cas d'IIM, c'est à dire tous les cas d'infections répondant à au moins un des critères définis par le Conseil supérieur d'hygiène public de France (CSHPPF) doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO).

Cette DO met en jeu différents acteurs. Les cliniciens et biologistes suspectant ou diagnostiquant une IIM signalent sans délai le cas par téléphone à la plateforme de veille et de gestion sanitaire (fonctionnant 24heures/24) de l'Agence régionale de santé (ARS), avant transmission écrite.

Afin d'obtenir un typage complet, toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN) doit être envoyé dans les meilleurs délais au Centre national de référence (CNR).

L'ARS évalue, prévoit et organise la mise en œuvre des mesures de prophylaxie avec recherche des sujets contacts. Enfin chaque fiche de notification est transmise par l'ARS aux épidémiologistes de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Dans certaines situations, où plusieurs cas d'IIM sont signalés, des mesures prophylactiques supplémentaires sont mises en place. Les critères appelant à ces mesures sont :

- survenue de deux cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, à moins de quatre semaines d'intervalle au sein d'une même collectivité ou groupe social ;
- survenue de trois cas ou plus, de sérotype identique ou non différencié, dans une même zone géographique et dans un délai de trois mois maximum
- survenue de plusieurs cas présentant des caractères de gravités inhabituels dans un intervalle de temps court qui pourrait être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

Dans ce cas c'est la Cellule de Veille, d'Alerte et Gestion Sanitaire (CVGAS) de l'ARS qui va organiser, alerter et informer la DGS sur le type d'épisode en cours : grappe de cas, épidémie, hyperendémie. DGS qui peut décider de réunir la Cellule d'aide à la décision (CAD) méningocoque.

- Différences entre la France métropolitaine et la Nouvelle-Calédonie³⁰

Les IIM font également parties de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Les cliniciens ou biologistes ayant connaissance d'une IIM formuleront, de la même manière qu'en France, un signalement (appel téléphonique, fax de laboratoire, formulaire de déclaration obligatoire,...) au médecin inspecteur du Service des actions sanitaires (SAS) de la Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie (DASS NC). Le médecin inspecteur réalisera les investigations autour du cas index et mettra en œuvre les mesures de prophylaxie des sujets contacts.

La comparaison avec la France métropolitaine s'arrêtant là. En effet l'acheminement des prélèvements positifs pour le méningocoque au CNR restant problématique, de part la longueur du trajet et l'absence de maîtrise de la température ambiante malgré l'utilisation de milieux de transport adéquats. Le génotypage n'est donc pas réalisé en pratique courante.

11.3 Mesures prophylactiques inefficaces et inutiles

Il s'agit de :

- la désinfection rhino-pharyngée et de la réalisation de prélèvement pharyngé chez les sujets contacts
- de l'éviction de la collectivité les sujets contacts ainsi que la désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire notamment)
- la prophylaxie de personnes ayant été en contact avec les sujets contacts du cas index

III.LA NOUVELLE-CALEDONIE

1. Description générale³¹

Il s'agit d'un territoire d'outre-mer situé dans le Pacifique occidental à l'est de l'Australie et au nord de la Nouvelle-Zélande, à environ 17 000 km de la France métropolitaine. Il s'agit d'une collectivité « sui generis » d'outre-mer où l'état français partage les pouvoirs régaliens avec les institutions locales.

Ce territoire est composé de :

- La Grande Terre de 400 km de long pour 40 à 65 km de large. On y trouve le chef-lieu de la Nouvelle-Calédonie, principale commune et seule grande ville avec 97 579 habitants (2009)
- Les Iles Loyautés, à l'est de la Grande Terre, avec trois principales îles : Ouvéa, Lifou et Maré auxquelles on associe l'île de Tiga.
- L'île des Pins au sud du lagon et l'île de Belep au nord du territoire.
- D'autres îles inhabitées font parties également de la Nouvelle-Calédonie : l'archipel des Chesterfield (station météorologique) et l'île de Walpole.

Situé dans une zone intertropicale au nord du tropique du capricorne, son climat est plutôt tempéré ou semi-tropical. On retrouve une saison chaude et humide de septembre à mars dite « saison cyclonique » (T° entre 27° et 30°C) et une saison fraîche d'avril à août (T° entre 20° et 23°C).³²

La population se composait selon le dernier recensement INSEE (2009) de 245 580 habitants. Cette population est inégalement répartie avec environ 40% de la population vivant à Nouméa voir même 66% en ce qui concerne le Grand Nouméa. A noter également que plus de 40% de cette population à moins de 20 ans.³³

Les différentes ethnies de Calédonie se répartissent de la manière suivante (recensement de 2009) :

- 40,3 % de Kanaks (mélanésien)
- environ 30 % sont des calédoniens d'origine caucasienne issus des diverses vagues de colonisation française (militaires, bagnards ou missionnaires) mais aussi de migrations européenne ou australienne.
- Les polynésien avec 8,7 % originaire de Wallis et Futuna, et 2 % originaire de Tahiti

- Une population originaire d'Asie notamment Indonésie (1,6 %) et Vietnam (1,0 %)

Concernant le mode de vie, il existe une spécificité qui concerne encore un peu moins des deux tiers de la population mélanésienne. Il s'agit d'une mode de vie tribale, avec un habitat composé de cases traditionnelles et de maison en béton et taule, et surtout un mode de cuisson et de chauffage au feu de bois à l'intérieur même de l'habitat.



Figure 5 : La Nouvelle-Calédonie (www.la-nouvelle-calédonie.com)

2. Situation sanitaire

L'offre de soins se compose de :

- Centres hospitaliers. Le principal étant le Centre Hospitalier Territorial (CHT) situé à Nouméa, accueillant la majeure partie des personnes nécessitant une

hospitalisation notamment les cas graves. Deux autres centres hospitaliers sont présents dans le nord avec un plateau technique réduit.

- Trois cliniques privées situés également sur Nouméa
- Centre médico-sociaux (CMS), au nombre de 26, ils sont répartis sur l'ensemble du territoire permettant à la population et aux tribus éloignées de Nouméa, un accès aux soins ambulatoires, à une éducation sanitaire et la prise en charge des urgences médico-chirurgicales avant une évacuation vers le CHT.
- Médecins libéraux à la répartition inégale sur le territoire, avec un accès très limité aux spécialistes en dehors de l'agglomération du Grand Nouméa.

Certaines pathologies ne peuvent être traitées sur le territoire par défaut de moyens techniques et/ou de praticien (ex : la chirurgie cardiaque ou la radiothérapie). Les patients sont alors évacués vers l'Australie ou la France.

Concernant la protection sociale elle se compose de la CAFAT, organisme chargé de gérer la sécurité sociale des travailleurs et de l'Aide médicale, gérée par les Provinces, pour le reste de la population sous conditions de ressources.

3. Epidémiologie des IIM³⁰

En matière de santé, la Nouvelle-Calédonie est autonome et donc définit sa propre réglementation. Depuis 1991, cette réglementation inclut les IIM dans la liste des maladies à déclaration obligatoire. Tout clinicien ou biologiste ayant connaissance d'une IIM doit transmettre cette information au médecin inspecteur du SAS, afin de réaliser l'investigation autour du cas index et la prophylaxie des sujets contacts.

Les informations parviennent 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.

Une étude rétrospective sur l'épidémiologie des IIM et la comparaison des souches B avec les souches vaccinales a été réalisée en 2010. Il en ressort que le taux d'incidence moyen des IIM entre 2000 et 2011 en NC (3,62 pour 100 000 habitants)

est 3 fois plus élevé qu'en métropole. Il est cependant difficile de comparer la NC et la France en terme de population.

Au total, 102 cas ont été déclarés entre 2000 et 2011 en Nouvelle Calédonie.

Sur l'ensemble des déclarations, le sexe ratio H/F était de 1,1 avec un âge médian de 13,6 ans. La majorité des cas (68%) ont moins de 18 ans avec 49% des cas âgés entre 5 et 18 ans et 18% entre moins de 1 an et 4 ans.

Les enfants âgés de moins de 5 ans sont les plus concernés par les IIM avec une incidence de 9,6 pour 100 000 habitants. Les 5-18 ans et les 18-25 ans ont également une incidence élevée avec 7,7 cas pour 100 000 habitants. Mais aucune différence entre le sexe et l'âge moyen n'a été retrouvée (âge moyen des hommes 18 ans contre 17 ans pour les femmes).

Sur le plan de la répartition spatio-temporelle, il ne semble pas y avoir de saisonnalité avec des cas répartis sur toute l'année, survenant de façon sporadique sans réel foyer épidémique. Différentes zone du territoire sont touchées mais le taux d'incidence annuel moyen le plus élevé se trouve sur l'île de Belep et Maré avec respectivement 3,05 et 2,2 cas pour 10 000 habitants, le Nord et la côte Est étant également particulièrement touché.

L'analyse des différents sérogroupes mis en cause durant cette période montre également une prédominance du séro groupe B sur le territoire calédonien avec 52% des sérogroupes isolés. Par contre un taux non négligeable, 16 %, de sérogroupes Y/W135 a été observé avec une allure à l'augmentation depuis 2006. Pour le reste des sérogroupes isolés de 2000 à 2011, 10 % était du groupe C, 17% n'étaient pas renseignés.

Concernant la répartition de ces sérogroupes selon les classes d'âge, le séro groupe B reste prédominant à tous les âges. Mais la proportion des sérogroupes Y/W135 est élevée chez les nourrissons de moins de 1 an et chez les plus de 15 ce qui différencie l'épidémiologie des IIM en NC de celle de la France où cette proportion diminue avec l'âge. Aucun typage de séro groupe C n'a été retrouvé chez les moins de 1 an depuis 2000 et le séro groupe A est très faiblement retrouvé en NC.

IV. ETUDE INIME

1. Rationnel de l'étude

Les IIM sont des infections bactériennes transmissibles graves à début brutal et pouvant engager le pronostic vital. Une étude rétrospective réalisée en 2010 avait fait ressortir une incidence moyenne des IIM en Nouvelle-Calédonie 3 fois plus élevée qu'en France avec un taux des sérogroupes Y-W135 plus élevé (notamment chez les moins de 1 an et les plus de 15 ans) et augmentant depuis 2007.

Compte tenu des résultats de cette étude, la DASS NC et le CHT de Nouméa, ont décidé d'effectuer une étude des facteurs de risque et de gravité des IIM en Nouvelle-Calédonie. L'hypothèse de départ était que cette forte incidence des IIM en NC pourrait être liée soit à des facteurs de risques individuels (déficit immunitaire, en fractions terminales du complément notamment) soit à des facteurs de risques socio-environnementaux particuliers.

2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des cas d'IIM entre 2005 et 2011, faisant partie intégrante d'une étude, l'étude INIME (INfections Invasives à MEningocoque) menée conjointement par la Direction des affaires sanitaires et sociales (DASS) de Nouvelle-Calédonie et le Centre Hospitalier Territorial (CHT) de Nouméa en association avec l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et le laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier de Lyon Sud. L'étude INIME s'intéresse aux facteurs de risque et de gravité liés aux infections invasives à méningocoques (IIM) en Nouvelle-Calédonie. L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence les facteurs de risques associés aux IIM en NC. Elle comporte 2 étapes, une étude rétrospective descriptive des cas d'IIM (l'objet de cette thèse) et une étude cas-témoin.

L'étude rétrospective des cas d'IIM permet de décrire plus précisément les IIM en NC (la population à risque, les différentes présentations cliniques, leur évolution, la prévalence des facteurs d'expositions associées) et d'identifier les facteurs associés aux formes graves d'IIM en NC (complications, séquelles, décès) et ainsi de répondre aux objectifs secondaires de l'étude générale.

3. Population étudiée

Il s'agit des patients pris en charge (avec ou sans hospitalisation) pour IIM sur le territoire calédonien de 01/01/2005 au 31/12/2011.

3.1 Modalités de recrutement

Les cas d'IIM ont été recensés à partir des sources de données suivantes :

- les fiches de déclaration obligatoire d'IIM et dossiers d'enquêtes du SAS de la DASS NC,
- les données de laboratoire de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie,
- les données du PMSI (CHT, Centre Hospitalier du Nord (CHN) de Poindimié et de Koumac),
- les certificats de décès.

3.2 Critères d'inclusions

Pour cela nous nous sommes basés sur l'avis de la section des maladies transmissibles du CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France) du 19 mai 2006 qui a actualisé les conditions permettant de définir comme tel une IIM (bactériémies, méningites, péricardites, arthrite,....)

Les patients qui ont donc été inclus sont les patients ayant développés un 1^{er} ou un nième épisode d'IIM défini par la présence d'au moins un des 4 critères nosologiques suivants :

- présence de diplocoque gram négatif à l'examen direct du LCR,
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente ET :
 - o Soit un purpura,
 - o Soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le LCR, le sang ou les urines
- *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,

- 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 millimètre de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie.

Avec la nécessité d'un consentement libre, éclairé et écrit, daté et signé par le patient et l'investigateur avant tout examen nécessité par la recherche.

4. Caractéristiques étudiées

4.1 Le recueil des données

Je l'ai effectué à l'aide d'un formulaire de recueil de données standardisé (Annexe 1) que j'ai élaboré avec le Dr DESCLOUX, le Dr JOHN et Mlle DAURES (épidémiologiste).

Dans un premier temps à partir des dossiers médicaux des patients atteints d'IIM du 01/01/2005 au 31/12/2012 afin d'obtenir les informations disponibles et les coordonnées des patients.

Puis dans un deuxième temps, lors d'un interrogatoire (entretien avec le sujet participant, consultation ou visite au lit du patient), nous avons recueillis les données manquantes et pour les patients ayant donné leur consentement (Annexe 2), réalisé des prélèvements sanguins complémentaires.

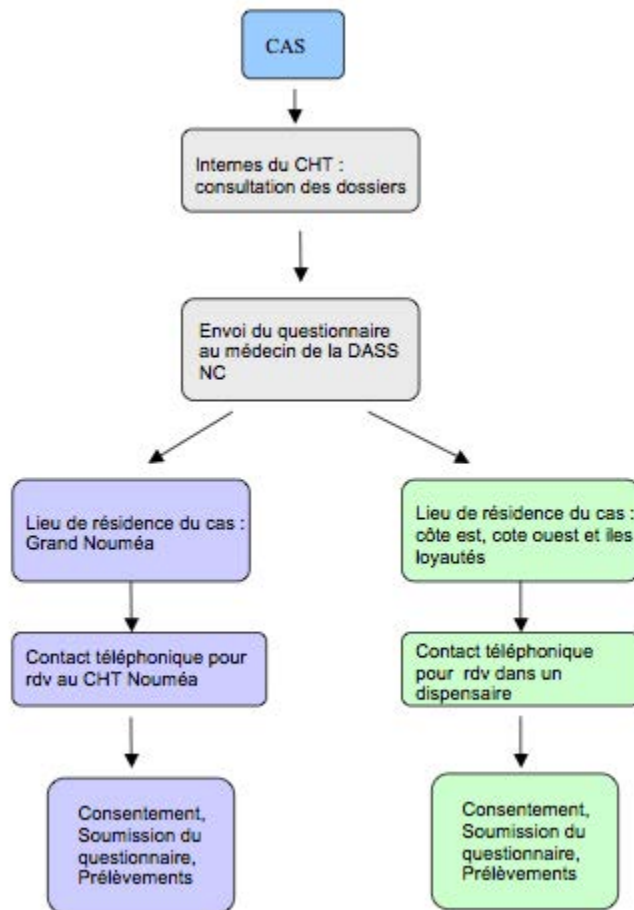


Figure 6 : Schéma de l'étude générale (DASS NC)

4.2 Confidentialités des données

Les données recueillies sur les personnes incluses dans l'étude ont été codifiées afin d'assurer l'anonymat lors de leurs transmissions et leurs analyses. Seules les 3 premières lettres du nom et du prénom du sujet ont été enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Les tubes et les résultats des analyses biologiques ont également été anonymisés (3 premières lettres du nom, du prénom et ordre d'inclusion).

4.3 Plan d'analyse

Il s'agit d'une analyse descriptive concernant les résultats suivants :

- analyse de la répartition spatiale (cartographie des cas par communes) et temporelles des cas d'IMM en NC

- Caractéristiques des cas :

- Population touchée (âge médian, sexe ratio, communauté d'appartenance etc.)
- Antécédents personnels et familiaux
- Antécédent de vaccination contre le méningocoque (évaluation de la couverture vaccinale)
- Données socio-environnementales (profession/niveau de scolarisation, lieu et type d'habitat, habitudes de vie : tabagisme, consommation d'alcool, etc.)
- Présentation clinique de la maladie (fréquence des symptômes, signes de gravité et séquelles)
- Données biologiques disponibles (résultats des analyses biologiques)
- Données bactériologiques relatives au méningocoque (séro groupe, site d'identification, etc.)
- Modalités de prise en charge médicale (délai de recours aux soins, durée d'hospitalisation, type de traitements, vaccination...)

4.4 Biologie

N.meningitidis a été détecté dans le sang et/ou dans le LCR par examen direct et/ou mis en culture. Le sérogroupage du méningocoque pour chaque cas a été déterminé en utilisant la recherche d'antigènes solubles par agglutination au latex (Pastorex® meningitidis kit, Bio-Rad) au laboratoire de Bactériologie de l'Institut Pasteur à Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

Concernant les données biologiques, en cas de données manquantes, de nouveaux prélèvements sanguins ont été réalisés chez les patients qui n'ont pu être recontactés. Ils concernent la sérologie VIH, le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'électrophorèse des protéines avec dosage pondéral des IgA, IgM et IgG (dépistage d'hypogammaglobulinémie) et la recherche de déficit en complément.

Cette recherche de déficit en complément a été réalisée en première intention grâce au test combiné ELISA Wieslab® (Eurodiagnostica, voir annexe...) qui présente l'intérêt d'explorer les 3 voies d'activation du complément (classique, Mannose Binding Lectine et alternative). En cas de positivité, ce test a été complété pour confirmer et préciser la nature du déficit : dosage du C3 et C4 (laboratoire de

biochimie du CHT), dosage du CH50 et des fractions terminales C5 à C9 (laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier de Lyon Sud (CHLS)). Le dosage en properdine a été réalisé par le laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier de Grenoble. Les résultats de ces analyses ont été interprétés de façon conjointe par les biologistes du CHT et du CHLS (laboratoire référent).

Ces mêmes analyses ont été réalisées dans l'ensemble de la fratrie (avec leur accord ou celui du représentant légal s'ils sont mineurs) des patients présentant un déficit immunitaire tel qu'un déficit en fractions terminales du complément à transmission autosomique récessive ou un déficit en properdine à transmission liée à l'X. Le contexte familial en Nouvelle-Calédonie étant particulier, il nous a fallu préciser le terme de fratrie, c'est à dire tous les frères et sœurs de même père et mère biologique et non les enfants « d'adoption ».

5. Analyse statistique

L'ensemble des données a été saisi anonymement sur le logiciel Epi Info version 3.5.3 et analysé à partir de STATA 12.1. A l'aide de Mlle DAURES épidémiologiste j'ai analysé ces données à partir de STATA 12.1, les croisant et les comparant en utilisant le test du Chi2 ou le test de Fisher pour les fréquences et en utilisant le test t de student ou le test U de Mann-Whitney. Nous avons utilisé un $p \leq 0,05$ comme seuil de signification.

Les données concernant la population générale proviennent du recensement de 2009 de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) et le taux d'incidence a été standardisé selon l'âge en prenant comme référence la population mondiale de l'OMS.

J'ai édité les tableaux et les graphiques grâce au logiciel EXCEL. Les cartes ont été fournies par la DASS NC et réalisées avec le logiciel ArcGIS.

V. RESULTATS

1. Analyse descriptive (Annexe 3)

Pour la période concernée, de 2005 à 2011, nous avons recensé 66 épisodes d'IIM en Nouvelle-Calédonie représentant 64 personnes (2 récidives).

Cinq patients sont décédés au décours de l'épisode d'IIM, une sixième étant décédée au moment de l'étude.

Sur les 58 patients non décédés, 49 ont pu être joints et ont accepté de participer à l'étude. Un bilan sanguin a été effectué pour tous. Parmi les patients qui n'ont pu être joints, 4 avaient déjà eu un bilan plus ou moins complet suite à leur épisode d'IIM. Nous avons donc 53 patients qui ont bénéficié d'une recherche de déficit en complément. Les tests manquants concernés 2 européens, 2 mélanésiens et 1 métis.

1.1 Répartition spatio-temporelle

Au cours des années 2005 à 2011, sur les 33 communes de Nouvelle-Calédonie, 20 communes ont déclarées des cas d'IIM.

Le taux d'incidence annuel brut était de 3,7 pour 100 000 habitants. Après standardisation sur l'âge, le taux d'incidence a été estimé à 4.4 (IC 95% [-3.16-11.9]). Le taux le plus élevé a été trouvé sur l'île de Belep, la commune la plus au nord du territoire avec une incidence de 33,5 pour 10 000 habitants. Puis Yaté au sud (15,9/10 000 hab.), Maré (12,9/10 000 hab.) et Lifou (10,4/10 000 hab.), deux des trois îles Loyauté (cf. figure 4).

En comparaison avec la France et notamment au département où l'incidence des cas d'IIM (tous sérogroupes confondus) est la plus forte comme la Somme, le Cantal ou encore trois départements bretons, les taux d'incidence Néo-calédoniens sont 2,3 à 7,5 fois plus élevés.

Concernant la répartition dans le temps, on remarque que le nombre annuel de cas d'IIM a fluctué de 4 à 13, sans aucune saisonnalité apparente. La fluctuation du taux annuel n'a montré aucune tendance à la hausse ou à la baisse.

Il s'agit exclusivement de cas sporadique, il n'a pas été retrouvé de phénomène épidémique.

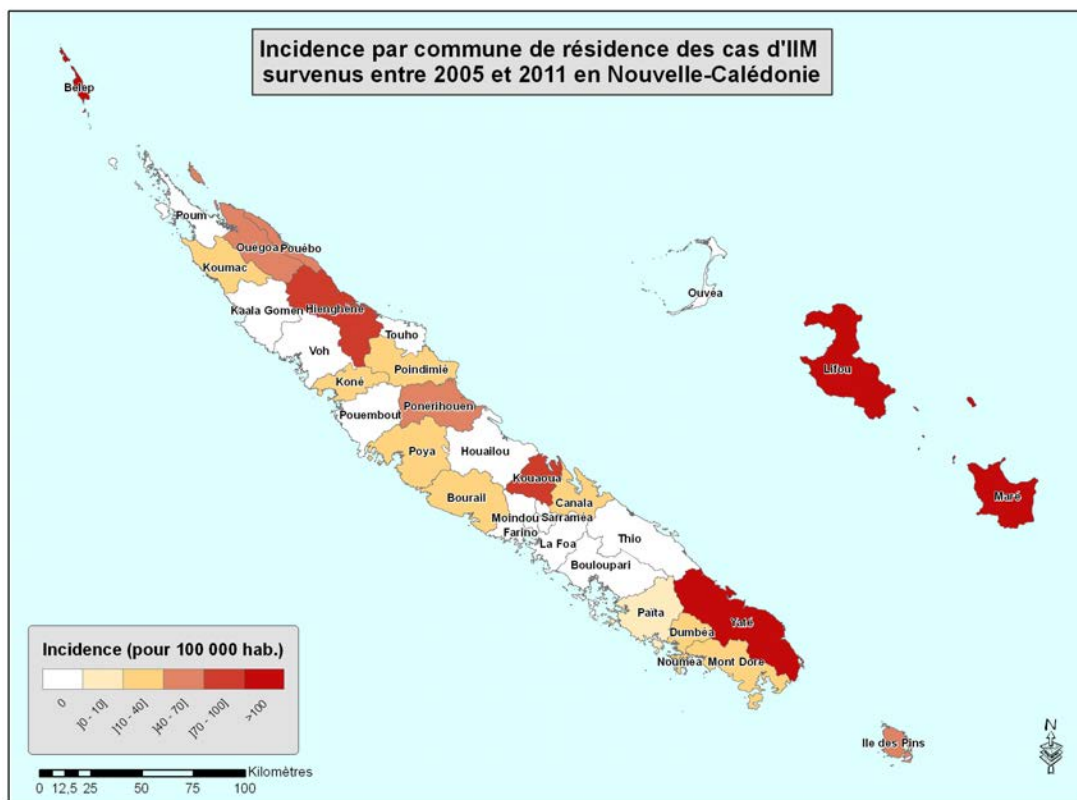


Figure 7 : Incidence par commune de résidence des cas d'IIM survenus entre 2005 et 2011 en Nouvelle-Calédonie (DASS NC)

1.2 Description de la population cible

1.2.1 Sexe

Sur les 64 patients ayant présenté une des 66 IIM déclarées entre 2005 et 2011, il y avait 31 hommes pour 33 femmes (sex ratio (H/F)=0,9). Aucune différence significative n'a été retrouvée en comparaison avec la population de NC.

1.2.2 Âge

L'âge médian était de 13,5 ans avec des cas allant de moins de 1 an à 83 ans.

Comme en France métropolitaine les IIM touchent particulièrement les moins de 20 ans ($p < 0,0001$) (tableau 2), ils représentent 65,6 % des cas recensés. Cependant il existe des différences notables si l'on regarde de plus près les tranches d'âges.

En Nouvelle-Calédonie, le taux d'incidence chez les nourrissons de moins de 1 an est de 14.5/100000 ce qui en fait la tranche d'âge la plus à risque mais ils ne représentaient que 6% des cas de notre étude. Ce taux d'incidence reste élevé (12 pr 100000 hab) chez le 1-4 ans, il décroît à partir de la tranche d'âge 5-9 ans mais reste néanmoins stable et inhabituellement élevé jusqu'à l'âge de 24 ans avec un taux variant entre 5,9 et 7,9/100000. Le nombre de cas pour ces tranches d'âge est respectivement de 32,8 % et de 35,9% chez les 1 à 9 ans et les 15 à 24 ans. Ensuite ce taux d'incidence diminue sous les 1/100000 pour remonter après 65 ans.

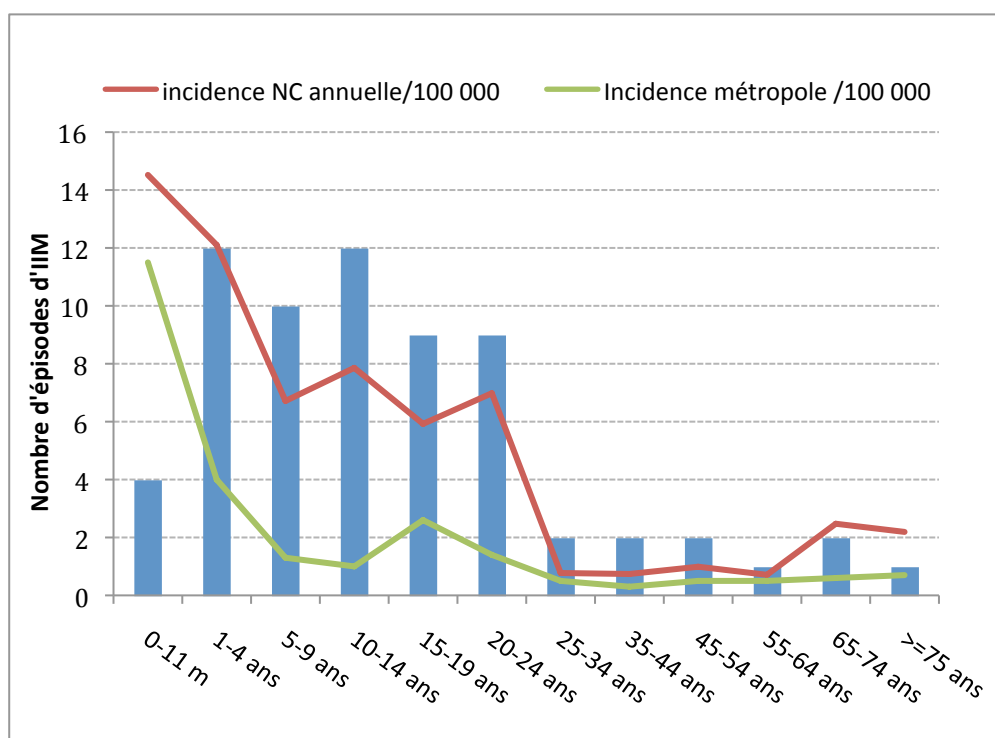


Figure 8 : Répartition par classe d'âge des cas d'IIM survenus entre 2005 et 2011 en NC

1.2.3 Ethnies

La répartition des cas entre les différentes ethnies présente en NC, montre que la population d'origine mélanésienne est la plus atteinte. En effet 75,4 % des cas étaient d'origine kanak alors qu'il représente 40% de la population générale de Nouvelle-Calédonie ($p < 0.0001$) Parmi les cas d'origine kanak, on note une répartition singulière, 32 cas (68%) sont originaires des îles Loyauté, 11 cas de la Grande terre, 3 cas de Belep et 1 cas de l'île des Pins.

Toutes ethnies confondues les cas originaires des îles Loyauté sont également majoritaires avec 32 cas (15 femmes et 19 hommes) sur 66 soit 51,51% des cas.

En ce qui concerne les autres ethnies, 11% des cas étaient d'origine européenne, 9% étaient Wallisien et 3% Métis

		Cas N=64		Population de NC (N=245 580)		P-value
		N	%	N	%	
Âge (années)	0-4	14	21.9	19675	8.0	<0.0001
	5-19	29	45.3	64795	26.3	0.001
	20-49	15	23.4	110079	44.8	0.001
	≥50	6	9.4	51031	20.8	0.02
Genre	Femelle	33	51.6	124 524	49.3	0.9
	Male	31	48.4	121 056	50.7	
Ethnies	Mélanésienne	47	73.4	99078	40.3	<0.0001
	Européenne	7	10.9	70336	28.6	0.002
	Wallisienne	6	9.5	21112	8.6	0.8
	Métis	2	3.2	22872	9.3	0.09
	Inconnue	2	3.2	-	-	-

Tableau 2 : Comparaison par âge, sexe et communauté d'appartenance des cas d'IIM des cas d'IIM survenus entre 2005 et 2011 et de la population générale de la NC

1.2.4 Antécédents personnels (n=55)

Pour 55 cas sur 64 nous avons pu compléter les données concernant les antécédents (tableau 3).

Sur ces 55 cas, 21 avaient des antécédents d'infections parmi lesquels seulement 3 étaient à méningocoque. Il s'agissait d'une récurrence d'infection à méningocoque, 1 avant 2005 et 2 entre 2005 et 2011, ces 2 cas faisaient partis des 66 recensés. Ces 3 personnes aux antécédents d'infections à méningocoque étaient kanaks originaires des îles Loyautés et résidant à Nouméa.

Deux autres cas avec des antécédents de méningite ont été retrouvés mais il s'agissait d'une méningite purulente non documentée et de méningites récurrentes à haemophilus sur une brèche de la lame criblée d'origine congénitale.

A noter que 3 cas avaient des antécédents de rhumatisme articulaire aiguë (RAA) fréquent en Calédonie et 6 autres d'infections récurrentes dans l'enfance

Un cas (le même atteint de méningite à haemophilus) était atteint d'une coagulopathie (déficit en facteurs VII, IX, XI et XII).

Aucun cas d'asplénie anatomique ou fonctionnelle n'est retrouvé.

Aucun antécédent de déficit immunitaire, de sérologie VIH positive, de maladie auto-immune d'affection néoplasique, de prise de traitement immunosuppresseur ou de corticothérapie au long cours n'ont été déclarés au moment de l'hospitalisation ou lors du recueil des données avec le questionnaire.

	Effectif	%
Infections	21	31,2
Méningocoque	3	4,7
Récidivantes dans l'enfance	6	9,4
RAA	3	4,7
Autres*	9	14,1
Diabète	2	3,1
Obésité	5	7,8
Maladie hématologique (troubles de la coagulation)	1	1,6
Atopie (rhinite)	1	1,6

Tableau 3: Antécédents personnels des cas d'IIM survenus entre 2005 et 2011 en NC (N=55)

1.2.5 Antécédents familiaux (N=55)

Parmi les cas de notre étude, plus d'un quart (29%) avait des antécédents familiaux d'infections. Notamment chez 8 cas, il s'agissait d'un antécédent familial de méningite au premier degré. Pour 5 de ces cas, il s'agissait de méningite à méningocoque et pour 6 cas (dont les 5 précédents) ils faisaient partis des patients présentant un déficit en fraction terminal du complément.

Il n'y avait aucun cas d'antécédent de maladie auto-immune ou hématologique.

Pour 2 cas nous avons retrouvé un déficit en complément dans la famille, découvert au décours de l'épisode d'IIM du cas, dans le cadre du dépistage familial.

	Effectif	%
Méningocoque	9	18,1
RAA	2	3,6
Tuberculose	2	3,6
Méningite à pneumocoque	1	1,1
Déficit immunitaire (complément)	2	3,6
Total	16	29

Tableau 4 : Antécédents familiaux des cas d'IIM (N = 55)

Au total, un antécédent personnel ou familial de méningite a été enregistré chez 40% (8/20) des patients déficitaires en fraction terminale du complément et chez 35% (10/28) patients déficitaires en compléments.

1.2.6 Données socio-environnementales

Les données recueillies par le biais de notre questionnaire n'ont montré aucune différence significative. Ils n'ont donc pas mis en évidence de facteurs de risques d'IIM, au sein de la population étudiée, que ce soit dans le mode de vie, l'exercice professionnel ou le niveau social.

Au sein de cette population le niveau socio-économique des cas était moyen à faible. La majorité des cas (ou des parents des cas mineurs), était employé (28%) ou sans emploi (19,5%) lors de la survenue de l'épisode de méningite.

Concernant l'habitat, 52,7 % des cas habitaient une maison en dur, 23,6% un appartement et 20% une case traditionnelle. Le nombre médian d'habitants par lieu d'habitation lors de l'épisode de méningite était de 4,5 personnes. La majorité des cas (83,3%) partageait leur chambre avec une ou plusieurs personnes. Le nombre médian était de 2 personnes par chambre. Il faut noter que certains épisodes de méningite sont survenus lors de mariage, avec des regroupements au sein de l'habitat pouvant aller jusqu'à 60 personnes.

Pour la consommation de toxiques, le nombre de fumeur actif au moment de l'épisode de méningite était assez faible (16,7 %) ce qui s'explique par une majorité de cas jeune, cependant 35,2 % était exposé à un tabagisme passif à leur domicile. Très peu de personnes ont déclaré consommer du cannabis, de l'alcool de façon excessive ou du kava (plante traditionnelle du Pacifique aux vertus anxiolytiques et anesthésiantes).

		Effectif	%
Niveau d'étude pour les < 18 ans	Non encore scolarisé	9	16,1
	Primaire	15	26,8
	Collège	10	17,8
	Lycée	3	5,4
Niveau d'étude pour les > 18 ans	Primaire	3	5,4
	Collège	3	5,4
	Lycée	6	10,7
	Etudes supérieures	7	13,3
Habitat (n=55)	Maison	29	52,7
	Appartement	13	23,6
	Case traditionnelle	11	20
	Squat	1	1,8
	Pension	1	1,8
Nombre d'habitants (médiane)		4,5	
Tabac (n=53)	Non	26	48,2
	Actif	10	16,7
	Passif	19	35,2
Cannabis (n=53)		3	4,7
Consommation d'alcool (n=55)		2	3,1
Consommation de kava		1	1,6

Tableau 5 : description des données environnementales des cas d'IIM

1.3 Présentation clinique

Parmi les symptômes caractéristiques d'IIM, 62 cas soit 94% ont présenté un syndrome fébrile (soit une fièvre > 38,5°), pour 53 cas (80%) un syndrome méningé a été retrouvé mais pour seulement 22 cas un purpura a été notifié dans le dossier médical. Pour ce dernier il faut évoquer la difficulté, observée au travers du recueil de données, pour les soignants à authentifier un véritable purpura et donc à le consigner de façon claire.

Concernant les autres symptômes présentés par les patients, ils sont multiples allant de céphalées à des paresthésies en passant par des arthralgies, myalgies ou des déséquilibres de diabète. Aucun ne paraît avoir une quelconque significativité sur la présentation ou l'évolution clinique.

1.3.1 La confirmation du diagnostic

62 épisodes sur 66 ont été confirmés biologiquement, parmi ces épisodes :

- 40 (60.6%) avaient un tableau de méningite isolée
- 14 (21.2%) présentaient un syndrome fébrile avec présence d'une méningococcie au bilan microbiologique
- 10 (15.2%) un tableau de méningite associée à une méningococcie.

Parmi tous ces cas confirmés biologiquement :

- 50 cas (75,8%) ont été confirmés par la mise en culture du LCR pour 34 cas et par hémoculture pour 16 cas
- les 12 autres cas ont été confirmés à l'examen direct du LCR. 6 de ces cas avaient également des antigènes solubles positifs.
- Enfin les 4 épisodes restant n'ont eu le diagnostic confirmé que par la présence d'un purpura fulminans.

1.3.2 Les signes de gravité (tableau 7)

Parmi les critères de gravités principaux :

- 16 (24,1%) cas présentaient un purpura fulminans,
- 31 (46,97%) des troubles de la conscience au moment de la prise en charge au CMS ou SAU ou lors du transfert en réanimation,
- 4 (6%) des convulsions
- et 25 (37,88%) un sepsis sévère.

Parmi ces cas graves, le sexe ratio (H/F) était de 0,8 avec un âge médian de 16 ans (étendue [<1 ans - 83 ans]). Pour 35,9%, il s'agissait d'une méningite de type Y ou W 135, 22,2% de type B, 8,1% de type C et pour 16% le sérotype n'était pas connu (tableau 7).

1.4 Données biologiques

1.4.1 Les sérogroupes

Sur 66 épisodes d'IIM déclarés entre 2005 et 2011, l'identification microbiologique a été retrouvée pour 56 épisodes soit 84,8 %.

Par ordre décroissant, 29 épisodes étaient dus au méningocoque du séro groupe B (51.8%), 20 de type Y/W135 (35.7%), 6 de type C (10.7%) et 1 de type A (1,8%). On remarque le taux inhabituellement élevé de séro groupe Y/W135 largement devant le nombre de séro groupe C et représentant presque 1/3 des cas de cette étude.

En regardant plus en détail la population touchée par les sérogroupes Y/W135, on s'aperçoit qu'il s'agit pour 80% de kanaks et pour 57,1 % de la classe d'âge des 10-14 ans. Cette classe d'âge étant, comme décrit ci-dessus, une classe d'âge particulièrement touchée par la méningite à méningocoque. Dans cette même tranche d'âge on ne retrouve aucun cas de méningite du séro groupe B mais il faut rester prudent concernant cette donnée car dans cette même classe d'âge le séro groupe n'a pas été identifié dans 25% des cas.

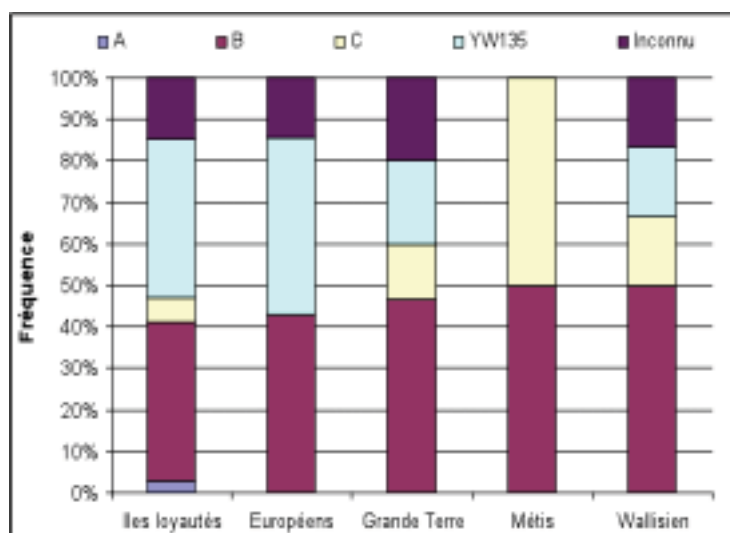


Figure 10 : Répartition des sérogroupes par communautés d'appartenance des cas d'IIM

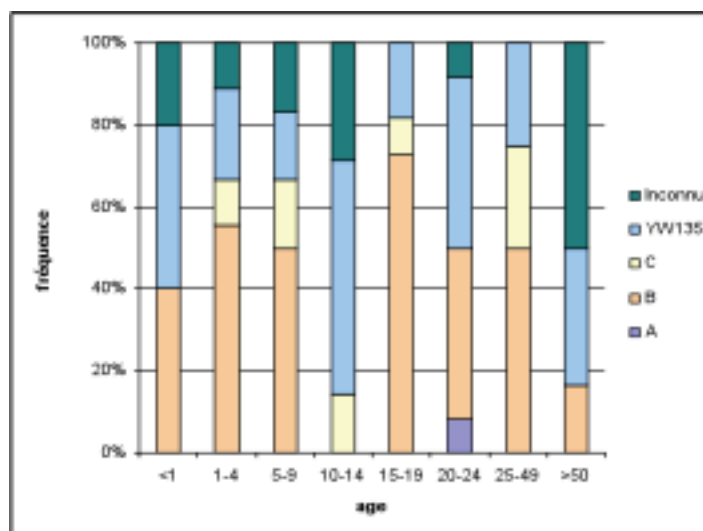


Figure 11 : Répartition des sérogroupes par catégories d'âge des cas d'IIM

1.4.2 Le déficit en complément

Dans le cadre de la recherche de facteurs de risques immunologiques, sur 64 cas 53 prélèvements ont pu être réalisés pour rechercher un déficit immunitaire et notamment un déficit en complément. Ces prélèvements ayant été réalisés a posteriori de l'épisode d'IIM, les 11 personnes pour lesquelles aucun prélèvement n'a pu être effectué correspondent aux 5 cas décédés de cette IIM, à 1 personne décédée au moment de l'étude et à 5 autres personnes qui n'ont pu être contactées.

- Répartition selon les voies d'activation du complément

Parmi les cas prélevés, 28 cas (52,8%) présentaient un déficit en complément (voir tableau 1). Sur ces 28 cas déficitaires, 20 (71,4%) ont présenté un déficit en fraction terminale. Il s'agissait d'un déficit en fraction C7 pour 15 cas (23,4%), en C6 pour 4 cas (6,1%), en C8 pour 1 cas. Un autre cas, d'origine métis, présentait une atteinte de la voie classique avec un déficit en C4.

Sur ces 28 patients déficitaires il y a donc 7 déficits qui n'ont pu être clairement identifiés lors des analyses biologiques :

- Chez 4 cas déficitaires on peut évoquer un déficit fonctionnel de la voie terminale. En effet nous avons retrouvé pour ces cas un niveau très faible voire une absence d'activation de l'ensemble des trois voies (classique,

alterne et des lectines) au test combiné Elisa Wieslab® associé à des taux élevés ou normaux des fractions terminales du complément,

- Une faible activité de la voie alternative du complément chez un cas, évoqué une possible carence fonctionnelle en properdine ou en facteur B,
- Un cas présentait un défaut d'activation de la voie classique et de la voie des lectines mais avec des taux en fraction C4 normaux suggérant un déficit en fraction C2 mais un dosage complémentaire en C2 n'a pu être réalisée pour confirmer cette hypothèse,
- Un autre prélèvement, chez le seul cas déficitaire d'origine européenne, montrait un taux de C7 modérément diminué et une faible activation de la voie des lectines. Ce qui était difficilement interprétable car ce déficit est retrouvé dans une partie de la population caucasienne, et qu'il ne présentait aucune anomalie d'activation des voies classiques et alternes.

- Répartition selon les sérogroupes

Parmi les déficitaires, 9 cas (13,7%) étaient des IIM du séro groupe B (3 déficits en fraction C7, 1 en C3, 1 en C4 et 4 non étiquetés).

Pour 13 autres cas déficitaires (72,2%) ils étaient liés au séro groupe Y/W135 (8 déficits en C7, 3 en C6, 1 en C4 et 1 en C8).

Un déficit en C7 a été retrouvé chez 1 cas d'IIM du séro groupe A, un déficit en C6 chez 1 cas du séro groupe C et parmi les 5 cas déficitaires aux sérogroupes inconnus, 3 étaient des déficits en C7.

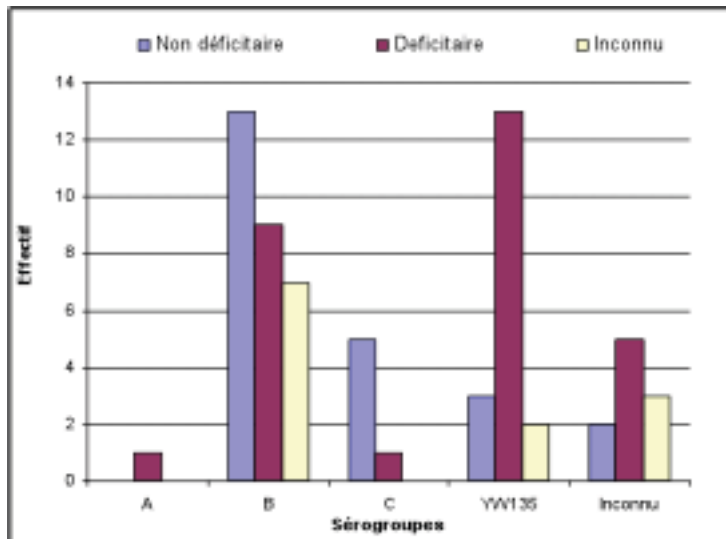


Figure 12 : Répartition des déficits par sérogroupe des cas d'IIM

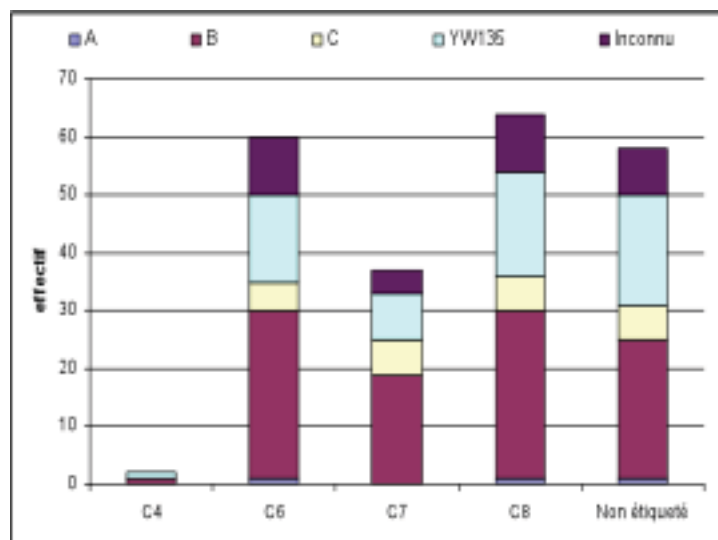


Figure 13 : Répartition des sérogroupe par déficit des d'IIM

- Caractéristiques de ces cas déficitaires

Parmi les patients déficitaires et plus précisément les 20 patients ayant présenté un déficit de la voie terminale commune :

- un seul a signalé des infections récurrentes des voies respiratoires dans l'enfance
- Trois avaient présenté des IIM récidivantes (deux épisodes au cours de la période d'étude et une avant 2005)
- Deux patients avaient présenté des antécédents de méningite purulente non documentée

- Pour 8 de ces 20 patients un antécédent de méningite (due à *N. meningitidis* dans 5 cas) dans la parenté au 1^{er} degré était rapportée. Six d'entre eux dont les 5 patients aux antécédents familiaux d'IIM faisaient parti des patients porteurs d'un déficit en fraction terminal du complément.

Au total, 8 patients sur 20 (40%) présentant un déficit en fraction terminal et 10 patients sur 28 (35%) déficitaires d'une des voies du complément avaient des antécédents personnels ou familiaux de méningite.

1.4.3 Les autres données biologiques

Plusieurs autres explorations biologiques ont été pratiquées chez les cas qui ont pu être prélevés, à la recherche d'autres facteurs biologiques et/ou immunologiques prédisposant ces cas à une IIM. Il s'agissait notamment de la recherche d'une sérologie VIH positive, d'un diabète (HbA1c) et des différentes immunoglobulines.

Sur ces différentes données biologiques :

- La sérologie VIH était négative pour les 48 patients chez lesquels il a été demandé
- Pour 2 cas l'hémoglobine glyquée (HbA1c), dosée au moment de l'hospitalisation pour IIM, était supérieure à 7%. Un de ces 2 cas était un patient diabétique connu, en rupture de traitement au moment de l'infection.
- L'électrophorèse de protéines sériques ne montrait aucune anomalie, notamment des taux d'immunoglobulines et de gammaglobulines (Ig A, M et G ou chaînes légères).

2. La Prise en charge

La durée médiane d'hospitalisation était de 8 jours (moyenne de 10 jours) avec des extrêmes allant de 1 à 61 jours.

Sur l'ensemble des cas, 32 (48,48 %) ont dû être hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs pour la prise en charge de différents signes de gravités cités ci-dessus. La durée médiane du séjour en réanimation était de 3 jours avec des extrêmes allant de 1 à 9 jours. Pour 10 cas (17,2 %) un remplissage par amines

vasopressives et pour 10 autres cas (17,2%) une ventilation assistée mécanique ont été nécessaires.

Une antibiothérapie à dose efficace par céphalosporine de 3^{ème} génération ou amoxicilline a été administrée chez 98,8% des cas. Le délai moyen entre le début des symptômes et la première dose d'antibiothérapie était de 23 heures et 30 min. La durée totale d'antibiothérapie a varié de 7 à 10 jours après le début des symptômes.

3. L'évolution

Parmi les 66 épisodes de méningites :

- 41 cas (64,1 %) ont complètement récupéré de l'épisode infectieux
- 5 sont décédés (7,8%). Pour 3 d'entre eux le sérotype de l'IIM était le sérotype B, pour les 2 autres cas il est resté indéterminé. Tous les cas décédés étaient d'origine mélanésienne, trois des îles Loyauté et deux de la Grande Terre. Un cas était âgé de 32, et les quatre autres étaient des nourrissons (2 de moins de 1an et 2 de moins de 2 ans). Le tableau clinique associé un sepsis sévère compliqué d'un état de choc pour tous les cas ainsi qu'un purpura fulminans pour les nourrissons. Leur décès est survenu dans les 24 premières heures après le début des symptômes, et ce malgré un délai de prise en charge bref allant de 2 heures à moins de 24 heures et l'administration d'une antibiothérapie (C3G) en urgence pour 4 cas sur 5.
- 13 patients ont présenté des séquelles. Des déficiences auditives pour 6 cas (9,1%), des troubles cognitifs pour 4 cas (6,1%), des lésions du système nerveux pour 2 cas (3%) et des nécroses cutanées pour 1 cas (1,5%)

4. Comparaison des cas déficitaires et non déficitaires

4.1 Selon le sexe et l'âge

Concernant le sex ratio il n'y avait pas de différence significative avec 1,1 homme pour 1 femme.

Mais les personnes déficitaires étaient de façon significative ($p = 0,01$), plus âgées que les non déficitaires avec une moyenne, respectivement, de 21,8 ans contre 11,1 ans.

4.2 Selon l'origine

Dans la répartition et la comparaison des déficits en fonction de l'origine ethnique il existait une différence significative ($p = 0,003$).

La majeure partie des déficits en fraction du complément soit 92,8% ont été constatés chez des mélanésiens, principalement originaires des îles Loyautés (62,1%). Pour le reste des cas déficitaires, il s'agissait d'un métis (déficit en C4) et un Européen (déficit partiel en C7 et défaut d'activation de la voie des lectines).

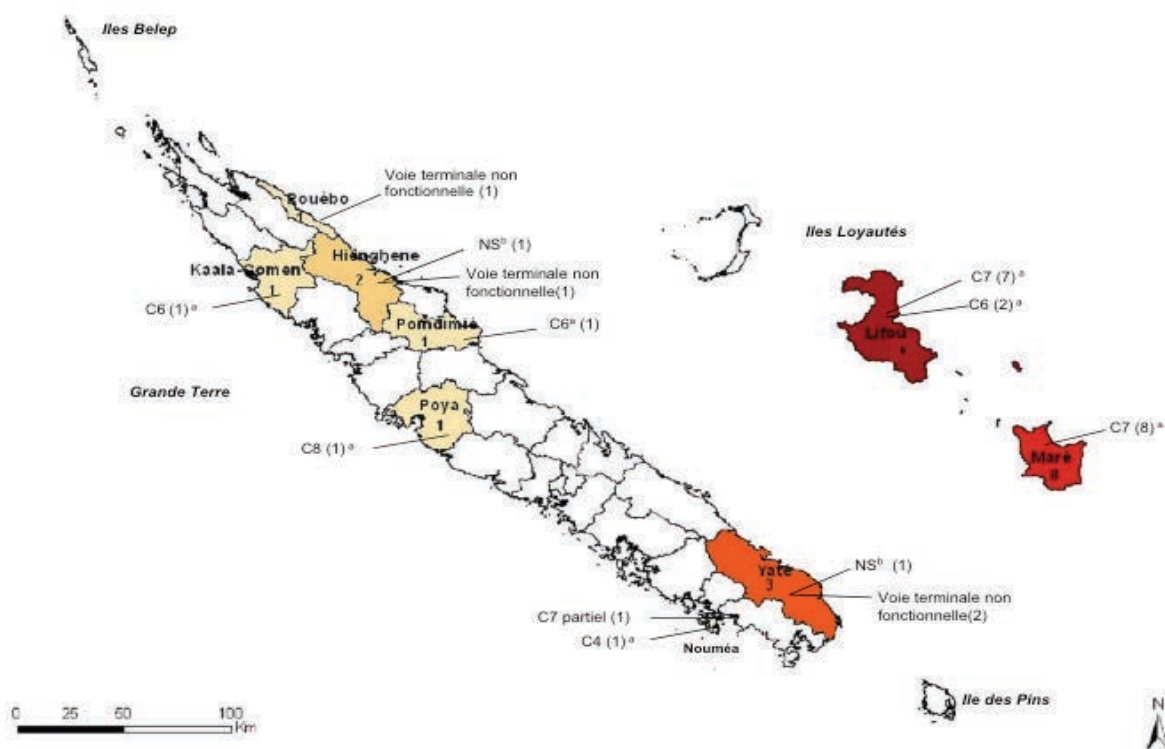


Figure 14 : Répartition des carences en complément par origine de la famille dans les cas de MI entre 2005 et 2011 en Nouvelle-Calédonie.

a = type de déficit en complément (Nombre), b = Non Spécifié (NS).

4.3 Selon le sérotype

Il existait, également, une différence significative dans la susceptibilité des cas déficitaires à certains types de sérotypes par rapport au cas non déficitaires. Dans cette étude on a donc remarqué que 50% des personnes déficitaires présentaient une IIM à méningocoque de type Y ou W135 contre 16% chez les non déficitaires ($p = 0,01$), alors que seulement 26,7% des cas déficitaires présentaient une IIM à méningocoque B contre 56% pour l'autre groupe ($p = 0,02$).

4.4 Signes de gravité et évolution

Le groupe des cas déficitaires a présenté plus de signes de gravité, notamment de sepsis sévère avec hypotension (43,3% des déficitaires contre 20% des non déficitaires), mais aucune différence significative n'a été démontrée. On peut malgré tout faire remarquer un taux significativement (à la différence du purpura fulminans) plus élevé de lésions purpuriques cutanées chez les patients déficitaires 48,3% ($p = 0,04$).

Par contre la différence entre le taux d'admission en unité de soins intensifs et/ou de réanimation entre les 2 groupes était quant à elle significative, avec 60% des déficitaires en complément ayant nécessité une admission dans ces services contre 28% pour les non-déficients ($p = 0,01$).

4.5 Les décès

Aucun échantillon de sang n'était disponible rétrospectivement il n'a donc pas été possible de dépister un éventuel déficit en complément. Malgré tout, les éléments dont nous disposons concernant ces 5 cas décédés, 4 cas étaient des nourrissons et 3 sur 5 cas étaient du sérotype B, nous suggèrent une faible probabilité d'un déficit.

		Patients déficitaires en complément (N=28)	Patients non déficitaires en complément (N=25)	P-value
Âge moyen (écart type)		21,8 (17)	11,1 (13,3)	0,01*
Sex-ratio M/F		1	0,8	0,7
Origine (%)	Mélanésien	26 (92,8%)	14 (58,3%)	0,003*
	Européen	1 (3,6%)	3 (12,5%)	0,3
	Wallisien	0 (0%)	6 (25,0%)	0,007*
	Métis	1 (3,6%)	1 (4,2%)	1
	Inconnu	0 (0%)	1 (4,2%)	-
Sérogroupe méningococcique ^a	A	1 (3,3%)	0 (0%)	0,4
	B	8 (26,7%)	14 (56,0%)	0,02*
	C	1 (3,3%)	5 (20,0%)	0,08
	Y/W135	15 (50,0%)	4 (16,0%)	0,01*
	Inconnu	5 (16,7%)	2 (8,0%)	-

* différence significative $p < 0,05$, ^a N=30 incluant les 2 récidives

Tableau 6 : Comparaison de l'âge, du sexe, de l'origine et du sérogroupe méningococcique entre les cas déficitaires et non déficitaires en complément

	Total des cas d'IIM (n=66)	IIM avec un déficit en complément (n=30)	IIM sans déficit en complément (n=25)	P-value	Sérogroupe Y/W135 (n=20)	Sérogroupe B (n=29)	P-value
	N / %	N / %	N / %		N / %	N / %	
Type d'IIM ^a							
Méningite	40 / 60,6	19 / 63,3	15 / 60,0	0,8	8 / 40,0	20 / 68,9	0,04*
Méningococcémie	14 / 21,2	7 / 23,3	5 / 20,0	0,8	9 / 45,0	2 / 6,9	0,004*
Méningite + méningococcémie	10 / 15,2	4 / 13,3	5 / 20,0	0,7	3 / 15,0	7 / 24,1	0,5
Présentation clinique/sévérité							
Purpura cutané	24 / 36,4	14 / 48,3	5 / 20,0	0,04*	10 / 50,0	9 / 31,0	0,2
Purpura fulminans	16 / 24,2	7 / 23,3	4 / 16,0	0,7	7 / 35,0	5 / 17,2	0,1
Troubles de la conscience	31 / 47,0	16 / 53,3	12 / 48,0	0,7	9 / 45,0	14 / 48,3	0,9
Sepsis sévère avec hypotension	25 / 37,9	13 / 43,3	5 / 20,0	0,07	10 / 50,0	9 / 31,0	0,2
Recours à des soins intensifs ^b	32 / 48,5	18 / 60	7 / 28,0	0,01*	12 / 60,0	12 / 41,4	0,3
Evolution							
Décès	5 / 7,6	-	-	-	0 / 0	3 / 10,3	-
Séquelles	13 / 19,7	5 / 16,7	6 / 24,0	0,5			
Troubles de l'audition	6 / 9,1	4 / 13,3	2 / 8,3	0,7	4 / 20,0	1 / 3,4	0,1
Troubles cognitifs	4 / 6,1	1 / 3,3	2 / 8,3	0,6	1 / 5,0	1 / 3,4	1
Déficit neurologique	2 / 3,0	0 / 0,0	2 / 8,3	-	1 / 5,0	1 / 3,4	1
Nécroses cutanées	1 / 1,5	0 / 0	0 / 0	-	0 / 0	0 / 0	-

* différence significative $p < 0,05$, * = 2 cas avec seulement un P.Fulminans,

^b = recours à des drogues vasopressives, une ventilation assistée et/ou une hémofiltration

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et biologiques des cas d'IIM : comparaison les patients déficitaires et non déficitaires en complément et entre les sérogroupes Y/W135 et B

VI.DISCUSSION

Avec un taux d'incidence annuel nettement plus élevé qu'en France, l'accroissement des nombres de cas d'IIM dûs aux sérogroupes Y/W135 et une répartition géographique particulière, cette étude visait à comprendre les IIM en NC au travers de leurs caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques, ainsi qu'à rechercher des explications à ces différences notables (Annexe 3).

1. La méthodologie

Pour le recueil de données le taux de réponse aux questionnaires standardisés a été satisfaisant et les explorations biologiques complémentaires ont permis de déterminer 82,8% des déficits en complément.

L'utilisation des techniques ELISA (WIESLAB®) permettant l'exploration des trois voies du complément, s'est avérée pertinente. A chaque fois que le taux d'activation des 3 voies été abaissé ou nul faisant suspecter un déficit en fraction terminale du complément, il était confirmé par le dosage des fractions C5 à C9 par immunodiffusion radiale. D'autre part ces tests ont permis le dépistage d'autres anomalies du système du complément comme des déficits fonctionnels de la voie terminale et d'autres anomalies qui n'ont pu être caractérisées (carence fonctionnelle en properdine ou en facteur B, déficit en fraction C2).

2. Discussion des résultats

2.1 La population et sa répartition

- L'origine ethnique

Une des principales conclusions est la mise en évidence d'une prévalence des IIM élevée dans la population mélanésienne (73,4% des cas). De plus ce qui est remarquable c'est la prédominance de certains kanaks par rapport à d'autres,

principalement originaire des îles Loyautés (68% des cas), là même où l'on retrouve le plus grand nombre de cas déficitaire (62% des cas).

- La répartition temporelle^{10,17}

Quelque soit le niveau d'endémicité des IIM, la présence d'une saisonnalité dans le pic d'incidence annuel est retrouvé à la fois en Amérique du Nord ou en Europe avec un pic durant les quatre premiers mois de l'année, les mois d'hiver et surtout dans les pays des zones subtropicales et tropicales. L'exemple le plus caractéristique se trouve dans les pays de la ceinture africaine de la méningite avec des flambées épidémiques à l'arrivée de la saison sèche (entre décembre et juin) et une franche diminution de l'incidence à la saison des pluies. Ici les cas sont survenus sporadiquement au cours de l'année, sans épidémie ou d'augmentation de l'incidence en saison sèche ou froide comme il est généralement observé dans un pays comme la NC situé en zone subtropicale.

- L'âge

La distribution des cas selon les classes d'âge était inhabituelle. En NC, les nourrissons de moins de 1 an étaient les plus à risque avec un taux d'incidence de 19/100000 mais ne représentaient que 6% des cas alors qu'en France il s'agissait de 12% des cas.³⁴

Par ailleurs le taux d'incidence est resté élevé entre 5,9 et 7,9 / 100000 de l'âge de plus de 4 ans à 24 ans, alors que ce taux en France métropolitaine diminue au delà de 4 ans avec son taux le plus bas vers 12 ans (0,5/100000) avant de remonter à 3,5/100000 à 18 ans.

- Les sérogroupes^{23,34}

Comme en France métropolitaine, le séro groupe B était le responsable du plus grand nombre de cas d'IIM, avec 51,8% des cas en NC et 68% des cas en France métropolitaine.

Pour les sérogroupes Y et W135, les données recueillies lors de notre étude, ont confirmé la tendance à la hausse depuis 2007 et la différence d'expression des différents sérogroupes par rapport à la métropole. Alors qu'en France métropolitaine, les sérogroupes Y/W135 ne représentaient que 6% des cas, ils étaient en NC les sérogroupes responsables du plus grand nombre de cas juste après le séro groupe B, avec 35,7% des cas.

La répartition des cas d'IIM dûs aux sérogroupes Y/W135 selon les classes d'âges s'avère également différent de la métropole où le séro groupe Y est plus élevé chez les plus de 60 ans. En NC, la tranche d'âge la plus touchée par ces deux sérogroupes était les 10-14 ans avec 57,1 % des cas d'IIM à sérogroupes Y/W135.

2.2 IIM et déficit en complément

Il est actuellement bien établi qu'il existe une prédisposition aux infections à germes encapsulés et donc aux IIM chez les patients porteurs d'un déficit en complément, surtout de la voie terminale ainsi qu'en properdine.

La prévalence des déficits en complément est variable selon les populations et les fractions étudiées. Certaines études ont montré que plus les IIM sont fréquentes dans un pays moins sont fréquentes les déficits en complément chez les patients infectés. La prévalence des déficits au japon (où les IIM sont moins fréquentes) est de 50 % (carence en C7 et C9) dans une étude³⁵ de 16 cas d'IIM, à l'inverse elle est de moins de 10% dans une étude danoise.³⁶ Mais si l'on regarde certains types de patients présentant une IIM dans cette même étude danoise, il est retrouvé un déficit en complément chez 19% des patients atteints par un séro groupe rare, 41% des patients récidivants et 14% des patients aux antécédents familiaux d'IIM. Dans notre étude, on retrouve une prévalence particulièrement élevée des déficits en complément chez les patients atteint d'une IIM en particulier chez les Mélanésiens. Nous avons 40 cas d'IIM chez des patients mélanésiens chez lesquels un déficit en complément a été recherché, 26 cas (65%) en étaient porteurs, cela concernait notamment tous les cas d'IIM mélanésiens âgés de 20 à 64 ans. En comparaison dans la population caucasienne, un déficit en complément a été retrouvé dans la littérature entre 1 à 3 % des cas d'IIM.³⁷⁻³⁹

Une étude tunisienne, ayant testé 35 cas d'IIM, retrouvait un taux de 23% de cas déficitaire. Dans cette étude l'hypothèse évoquée, devant cette prévalence des déficits en complément relativement élevée, était l'importance de la consanguinité dans le pays.⁴⁰

De nombreuses études^{16,41-47} ont examiné le lien entre déficit en complément, en particulier en fraction terminale, et les IIM, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques des cas concernés. On peut ainsi noter que l'âge moyen du premier épisode d'IIM est plus élevé chez les porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément variant selon les études de 16 à 20 ans. Certaines études montrent également l'existence d'une association entre IIM due à des sérogroupes rares (Y et W135) et présence d'un déficit en complément, avec des prévalences allant de 19, 26,6 et 50 % selon les études. On constate également que le taux de récurrence ou la présence de lésion purpurique cutanée sont plus élevés chez ces patients. Les données de notre étude concordent avec la littérature. L'âge moyen d'apparition d'une IIM chez nos patients déficitaires était de 21,8 ans, avec 50% des cas victimes d'une IIM aux sérogroupes Y ou W135. De même qu'un taux plus élevé de lésions purpuriques cutanées et de récurrence chez les patients déficitaires.

Pour comprendre l'épidémiologie des IIM et l'importance ainsi que la distribution des déficits en complément dans notre étude néo-calédonienne, il nous faut regarder les modes de transmission de ces déficits. Comme l'explique Skattum L., pour que le risque d'IIM soit majoré chez le porteur d'un déficit en fraction terminale du complément par rapport à la population générale il faut que le patient soit homozygote concernant ce déficit qui se transmet sur un mode autosomique récessif et donc que les deux parents soient au moins hétérozygote pour le gène défectueux.⁴³ Comme il le précise et le suggère également l'étude tunisienne de Abdelmalek R., compte tenu de la faible fréquence des porteurs d'un déficit en complément, la présence d'un tel déficit dans une même famille est en faveur d'une consanguinité. En exemple, prenons le déficit en fraction C7 (fraction participant au complexe d'attaque membranaire)⁴⁸ pour lequel il existe, à ce jour, 22 anomalies moléculaires identifiées associées à des déficits complets ou sub-total. Dans notre étude, ce déficit n'a été retrouvé que chez des cas d'origine mélanésienne des îles Loyautés (Maré ou Lifou). De même deux cas de déficits fonctionnelles de la voie terminale du complément étaient tous les deux originaires de tribus de la côte Est et avaient un lien familial par leurs grand-mères.

Dans la société tribale mélanésienne il est également reconnu un fort taux de consanguinité dû aux mariages arrangés entre groupes tribaux d'une même région encore fréquents (aires coutumières). Ainsi les données de notre étude à la lumière des pratiques culturelles mélanésiennes confirment les suppositions trouvées dans la littérature sur le rôle de la consanguinité dans la répartition et la fréquence des déficits en complément et de ce fait des IIM à sérogroupes rares.

Malheureusement, un des problèmes de cette étude était la non exploration sur le plan génétique et moléculaire des déficits.

2.3 Gravité, morbidité et mortalité des cas d'IIM^{39,45,49}

Dans la littérature, il est généralement constaté une sévérité accrue des cas non déficitaire que des cas porteur d'un déficit en complément. Comme l'explique Platonov, cette moindre sévérité s'explique par la diminution de la capacité d'opsonisation et de lyse du méningocoque chez les patients porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément résultant de l'incapacité de produire un complexe d'attaque membranaire fonctionnellement actif. Notre étude montre des résultats qui ne concordent pas avec cette notion. En effet, l'évolution des patients déficitaires dans notre étude semble plus défavorable avec un recours aux soins intensifs (18 patients déficitaires contre 7 non déficitaires) et la présence d'un purpura fulminans plus fréquent (7 patients déficitaires contre 4 non déficitaires).

Ce constat a pu être biaisé par le fait que les 5 patients décédés de l'IIM n'ont pu bénéficier d'une recherche d'un déficit en complément et ils n'ont pas été inclus dans le nombre de cas comparés. Malgré tout, comme décrit ci-dessus, parmi les cas décédés leurs âges (4 patients avaient moins de 2 ans) et leurs sérogroupes (trois B et deux inconnus) peuvent faire penser que ces patients n'étaient pas déficitaires.

Concernant la présence de séquelles, E. Mayatepek a montré qu'il existait un lien entre risques de surdité (séquelle la plus fréquente dans les IIM avec les cicatrices cutanées), IIM à sérogroupes Y/W135 et déficit en fraction terminale du complément. Notre étude, par le petit nombre de patients atteints de séquelles, n'a pas permis de confirmer cela.

2.4 Les facteurs socio-environnementaux

Notre questionnaire n'a pas permis de mettre en évidence un impact de certains mode de vie mélanésiens ou polynésiens (tahitiens, wallisiens) sur la répartition et les caractéristiques des IIM en NC. La petite taille de l'échantillon de notre étude reste également un élément limitant. Malgré tout, nous ne pouvons écarter l'hypothèse d'une influence du mode de vie mélanésien de certaines tribus sur les taux d'incidence élevés observés en NC. En effet, aucun cas de déficit en complément n'a été retrouvé dans la population wallisienne ou mélanésienne de l'île Belep où le plus haut taux d'incidence d'IIM a été retrouvé.

VII. CONCLUSION

Cette étude trouve son intérêt et sa singularité non seulement dans ce qu'elle a permis de réaliser un état des lieux des IIM en NC mais aussi de mettre en évidence, à l'échelle d'un pays (ou d'une île), un lien épidémiologique entre déficit en complément et IIM. En effet, une forte prévalence des déficits en complément, en particulier en fraction terminale, chez les cas d'IIM (principalement d'origine mélanésienne avec un taux de 65%) a été retrouvée en NC. Elle pourrait expliquer la fréquence des IIM dans ce pays, ceux dues aux sérogroupes Y et W135 habituellement qualifiés de rare, mais également d'autres sérogroupes. Les résultats de cette étude descriptive doivent être associés à une étude cas-témoin prospective qui est actuellement en cours dans le cadre de l'étude INIME. Elle permettra de confirmer les relations entre déficit en complément et IIM en NC. Des investigations familiales devront s'y associer afin d'identifier les déterminants génétiques des déficits en complément.

L'étude INIME terminée, si elle confirme les résultats de l'analyse descriptive, devrait conduire au dépistage pour chaque nouvel épisode d'IIM en NC d'un éventuel déficit en complément chez le patient infecté. Aucun critère n'étant suffisamment sensible pour identifier plus de la moitié des déficits en complément, ce dépistage doit être effectué chez tous les patients et non seulement ceux infectés par un séro groupe rare (Y ou W135) ou ayant des antécédents personnels ou familiaux d'IIM. Le mode de transmission des anomalies de la voie terminale du complément suggère également de dépister la fratrie et les enfants de ces patients afin de détecter d'autres cas déficitaires homozygotes et ainsi organiser la vaccination des membres de la famille à risque d'IIM. De plus cette étude pourrait amener à adapter les recommandations vaccinales anti-méningococcique métropolitaines. Il s'agirait de proposer non pas un vaccin bivalent anti-méningocoque A et C mais un vaccin tétravalent couvrant les souches méningococciques A, C, W135 et Y en déterminant le type de population concerné et en considérant également la nécessité ou non d'un rappel vaccinal à 3 ans qui n'a pas encore été établi.

Au travers de cette première partie de l'étude INIME, nous avons déjà pu identifier des patients porteurs d'un déficit en complément et les convoquer afin de leur expliquer les résultats des examens biologiques complémentaires effectués et leurs implications. Au cours de cet entretien, des conseils sur les symptômes pouvant faire suspecter une méningite et nécessitant une prise en charge en urgence ont été donnés. Un vaccin conjugué tétravalent a été proposé. La population

mélanésienne, de part sa culture, à une approche de la santé et aux maladies qui est spécifique, mais au travers de ces consultations 25 cas sur 28 ont pu être vaccinés. Chez ces patients se posent le problème de la durée de l'immuno-protection conférée par ce vaccin, notamment après qu'un de ces patients ait récidivé (IIM due aux sérogroupe Y ou W135) quelques mois après l'administration du vaccin tétravalent. Une étude complémentaire proposant aux patients déficitaires un dosage des anticorps anti-*N.Meningitidis* afin de définir le niveau et la durée de protection après une primo-vaccination par vaccin conjugué tétravalent est donc en projet sur le territoire calédonien.

Le taux de sérogroupe B parmi les patients déficitaires de notre étude n'était pas négligeable. Une vaccination pourrait également être proposée mais se pose plusieurs questions. Celle de la compatibilité du vaccin anti-méningocoque B, ayant reçu une avis favorable de la HAS en France et une AMM en Europe, avec les souches de méningocoques B circulantes en NC (des tests sont en projet à l'Institut Pasteur de NC) et du recul quant à la tolérance de ce vaccin (risque de syndrome de Kawasaki chez les nourrissons et enfant de moins de 10 ans).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. juin 2009;27:B51-63.
- 2 - Caro JJ, Möller J, Getsios D, Coudeville L, El-Hadi W, Chevat C, Nguyen VH, Caro I. Invasive meningococcal disease epidemiology and control measures: a framework for evaluation. *BMC Public Health*. 2007;7(1):130.
- 3 - Bona G, Guidi C. Meningococcal vaccine evolution. *J Prev Med Hyg*. 2012; 53(3):131–5.
- 4 - Goldstein EJ, Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin infect dis*. 2003; 36(2):189-94.
- 5 - Ellison 3rd RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med*. 1983; 308(16):913–6.
- 6 - Revest M, Michelet C. Recherche de facteurs favorisant la survenue de méningites bactériennes communautaires (nouveau-né exclu), *Med Mal infect* 2009; 39(7-8):562–71.
- 7 - Fijen CA, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to non groupable meningococci and Neisseria-related bacteria. *Clin Infect Dis*. 1994;18:780–4.
- 8 - Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, Mannens M, Schlesinger M, Nordin FG, Dankert J, Daha MR, Sjöholm AG, Truedsson L, Kuijper EJ. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol*. 1999;36(13–14):863–7
- 9 - Ministère de la santé et des solidarités. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, relatif à la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire. 2006.
- 10 - Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. juin 2009;27:B51-63.
- 11 - Jones DM, Mallard RH. Age incidence of meningococcal infection England and Wales, 1984–1991. *J Infect*. 1993;27:83–8.
- 12 - World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition WHO/EMC/BAC/98.3. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf>. Accessibilité 1998
- 13 - Nicolas P et Debonne JM. Infections à méningocoques. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses,8-013-A-10, Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-250-A-30, 2002, 23 p.

14 - Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lepoutre A, Deghmane A-E, Maine C, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2009. Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire (B.E.H) de l'Institut de veille Sanitaire (InVS) n° 31-32. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/.

15 – Parent du Chatelet I, Taha MK, Lepoutre A, Maine C, Deghmane AE, Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2011 : principales caractéristiques épidémiologiques; Disponible sur: http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2012/49-50/BEH_49_50_2012.pdf

16 - Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991; 4(3):359–95.

17 - McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000- 2001. *Intern Med J.* 2004;34(8):464-8.

18 - Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steinagart KR, Bell TA, Fleming DW, Wenger JD, Perkins BA. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(10): 979–83.

19 - Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case–control study. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):117–21.

20 - Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect.* 1994;112(2):315–28.

21 - Deutch S, Labouriau R, Schønheyder HC, Ostergaard L, Nogard B, Sorensen HT. Crowding as a risk factor of meningococcal disease in Danish preschool children: a nationwide population-based case–control study. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):20–3.

22 - Baker M, McNicholas A, Garrett N, Jones N, Stewart J, Koberstein V, Lennon D. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(10):983-90.

23 – Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction N°DGS/RI1/DUS/2014/301 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. 2014

24 - CMIT. Infections à méningocoque. In *E.PILLY : ALINEA Plus Ed*; 2014 : pp 268-74.

25 - Institut d'immunologie, Centre de Biologie Pathologie Génétique du CHRU de Lille. Fiche pratique: exploration du complément. Disponible sur : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/>

26 - Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009;46(14):2774-83.

- 27 - Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte court. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2009;39:175-186.
- 28 – Haute Autorité de Santé. Avis BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. 2014. Disponible sur:
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13508_BEXSERO%20Ins_Avis2_CT13508.pdf
- 29 – Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Circulaire DGS/SD5C/2002/400 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. 2002.
- 30 - NOEL M. Les infections invasives à méningocoque en Nouvelle-Calédonie : épidémiologie et comparaison des souches B avec les souches vaccinales existantes. [Mémoire pour l'obtention du diplôme d'université de Vaccinologie]. Université Victor Segalen - Bordeaux 2; 2010.
- 31- WIKIPEDIA, Nouvelle-Calédonie.
Disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Nouvelle-Calédonie>.
- 32 - METEO.NC. Le climat de la Nouvelle-Calédonie.
Disponible sur : <http://www.meteo.nc/clim/climat2.php>.
- 33 - Institut national de la statistique et des études économique (INSEE). Thème population française.
Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=nattef02221
- 34 - Anne-Sophie Barret, Ala-Eddine Deghmane, Agnès Lepoutre, Laure fonteneau, Catherine Maine, Muhamed-Kheir Taha, Isabelle Parent du Châtelet. Les infections invasives à méningocoques en France en 2012: principales caractéristiques épidémiologiques. Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire de l'Institut de Veille Sanitaire; 2014 p. 25-31. Report No.: 1-2. Disponible sur:
http://www.invs.sante.fr/beh/2014/1-2/2014_1-2_4.html
- 35 - Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine*. 2008;26 suppl 8:13–8.
- 36 - Nielsen HE, Koch C, Magnussen P, Lind I. Complement deficiencies in selected groups of patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis*. 1989;21:389–96.
- 37 - Nagata M, Hara T, Aoki T, Mizuno Y, Akeda H, Inaba S, Tsumoto K, Ueda K. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr*. 1989;114(2):260–4.
- 38 - Rameix-Welti MA, Chedani H, Blouin J, Alonso JM, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Neisseria meningitidis infection. Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement. *Presse Med*. 2005;34(6):425–30. French.

- 39 - Mayatepek E, Grauer M, Hänsch GM, Sonntag HG. Deafness, complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal diseases due to uncommon serogroups. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(10):808–11.
- 40 - Kallel-Sellami M, Abdelmalek R, Zerzeri Y, Laadhar L, Blouin J, Zitouni M, Bacchi VF, Ben Chaabene T, Makni S. Complement protein hereditary deficits during purulent meningitis: study of 61 adult Tunisian patients. *Arch Inst Pasteur Tunis*. 2006;83(1–4):25–34.
- 41 - Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol*. 1991;86 Suppl 1:57–62. Review.
- 42 - Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:243–73.
- 43 - Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011;48(14):1643–55
- 44 - Sjöholm AG, Jönsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L. Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol*. 2006;43:78–85.
- 45 - Platonov AE, Vershinina IV, Küyhty H, Fijen CAP, Würzner R, Kuijper EJ. Antibody-Dependent Killing of Meningococci by Human Neutrophils in Serum of Late Complement Component-Deficient Patients. *Int Arch of Allergy Immunol*. 2003;130(4):314-21
- 46 - Leeuwen V. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(3):362-9.
- 47 - Rameix-Welti MA, Régnier CH, Bienaimé F, Blouin J, Schifferli J, Fridman WH, Sautès-Fridman C, Frémeaux-Bacci V. Hereditary complement C7 deficiency in nine families: Subtotal C7 deficiency revisited. *Eur J Immunol*. 2007;37: 1377–85
- 48 - Ernst T, Späth PJ, Aebi C, Schaad UB, Bianchetti MG. Screening for complement deficiency in bacterial meningitis. *Acta Paediatr*. 1997;86(9):1009-10.
- 49 - Høgåsen K, Michaelsen T, Mellbye OJ, Bjune G. Low prevalence of complement deficiencies among patients with meningococcal disease in Norway. *Scand J Immunol*. 1993;37(4):487-9.

NOM : _____ Prénom : _____ Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Code d'anonymat (3 premières lettres du nom, 3 premières lettres du prénom, numéro d'inclusion) : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Code d'anonymat (3 premières lettres du nom, 3 premières lettres du prénom, numéro d'inclusion) : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Données biologiques

Cochez la case correspondante

Examens biologiques	Non réalisé	Normal	Anormal	Détails
Test combiné ELISA Wieslab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez la déficience possible : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> C1q, C1r, C1s <input type="checkbox"/> Properdine, Facteur B, D <input type="checkbox"/> MBL, MASP-2 <input type="checkbox"/> C3, C5-C9 <input type="checkbox"/> C4, C2 ou combinaison
C3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si diminution, taux = g/L
C4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si diminution, taux = g/L
CH50	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si diminution, taux = g/L
Fractions terminales du complément (C5 à C9)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si diminution, taux C5= g/L C6= g/L C7= g/L C8= g/L C9= g/L
Properdine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si diminution, taux = g/L
Sérologie VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si connue +, préciser depuis quand
HbA1C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Si augmentation, taux = %

Suite à compléter après enquête familiale :

Présence de déficit immunitaire dans la fratrie : Non Oui, Lequel : _____

Si oui, précisez le nombre de frère(s)/ sœur(s) atteint(e)s : Nb frères : _____ Nb sœurs : _____

*****Suite du questionnaire à remplir uniquement pour les cas d'IIM*****

Données cliniques

Date de début des signes : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| à ____h

Signes cliniques :

- Fièvre
- Syndrome méningé
- Purpura

Autre : _____

Evolution :

- Récupération complète
- Décès, Date: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
- Séquelles

Si séquelles, détail :

- Surdité
- Hydrocéphalie
- Ralentissement psychomoteur (*troubles cognitifs*)
- Autre séquelle neurologique : _____
- Ischémie
- Amputation des extrémités
- Autre trouble trophique: _____

Autre : _____

Signes de gravité :

- Purpura fulminans
- Troubles de conscience
- Convulsions
- Sepsis sévère/Choc septique (*collapsus avec nécessité remplissage +/- amines*)
- Nécessité USI/Réanimation

Autre : _____

Prise en charge

Hospitalisation : Date d'entrée : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| à ____h Durée : _____ jours

Réanimation : Date d'entrée : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| à ____h Durée : _____ jours

Anitbiothérapie : molécule : _____ Posologie : _____ Voie d'administration : _____

Date 1^{ère} dose d'antibiotiques : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| à ____h Durée : _____ jours

Nécessité de recours à/aux : Amines Ventilation assistée Hémodilution Chirurgie

Vaccination antiméningocoque : Non Oui, Type : _____ Date dernière injection : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Si non, précisez pourquoi (*contre indication, refus, pas encore venu en consultation...*) : _____

Données biologiques relatives au méningocoque

- Site d'identification : Sang LCR Liquide séreux Liquide articulaire Peau
- Méthode d'identification : Examen Direct Culture Antigènes solubles
- Sérogroupe : A B C W135 Y Y/W135

Enquête DASS

Lien épidémiologique entre les cas : Cas isolé Autre cas d'IIM autour du cas

Enquête INIME

Annexe 2 : Fiche d'information et de consentement de l'étude INIME



Fiche d'INFORMATION et de CONSENTEMENT destinée aux participants de l'étude INIME

Etude des facteurs de risque et de gravité
liés aux infections invasives à méningocoque en Nouvelle Calédonie

*Lisez attentivement cette notice et posez toute les questions qui vous sembleront utiles.
Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.*

A. Justification de l'étude

Le méningocoque est une bactérie responsable d'infections graves (méningites), dont la fréquence est trois fois plus importante en Nouvelle-Calédonie qu'en métropole.

B. Les objectifs de cette étude sont de :

- mieux connaître la maladie et son évolution (séquelles) en Nouvelle Calédonie,
- rechercher des facteurs de risque socio-environnementaux et individuels (déficit immunitaire) qui pourraient expliquer la fréquence élevée de la maladie.
- mieux connaître les facteurs de gravité associés à ces infections.

C. Déroulement de l'étude

1) Des données médicales seront recueillies dans votre **dossier médical** (ou celui de votre enfant).

2) Des informations complémentaires relatives à vos (ou à celles de votre enfant) caractéristiques sociodémographiques et vos habitudes de vie au moment de l'infection seront recueillies oralement à l'aide d'un **questionnaire** lors d'un entretien avec le médecin investigateur de l'étude.

3) Une **prise de sang** (maximum 6 tubes soit 24 mL de sang pour les adultes, et 10 mL de sang pour les enfants) sera effectuée afin de rechercher des facteurs pouvant favoriser les infections invasives à méningocoque (HbA1C, sérologie VIH, électrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines, recherche d'un déficit en complément).

A noter que si certaines analyses ont déjà été réalisées au cours de votre hospitalisation, elles ne seront pas renouvelées.

Les résultats des analyses biologiques vous seront transmis soit par courrier soit à l'occasion d'une consultation avec un des médecins investigateurs de l'étude.

D. Bénéfices – Risques

En participant à cette étude, vous pourrez contribuer à l'**avancement des connaissances** sur les infections invasives à méningocoque dans la population néo-calédonienne. A votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de l'étude.

En cas de découverte d'un déficit immunitaire, une **vaccination** anti-méningococcique vous sera proposée gratuitement afin de limiter le risque de nouvelle infection. De plus, un **dépistage** de déficit immunitaire sera également proposé gratuitement à vos frères et/ou sœurs.

La participation à cette étude **ne présente pas de risque particulier** et aucune indemnité ne vous sera versée pour votre participation.



E. Vos droits

1) Confidentialité

Toutes les données vous concernant, y compris celles de votre dossier médical (ou celui de votre enfant), resteront strictement anonymes et confidentielles.

Pour cela, les données médicales seront anonymisées et transmises uniquement aux personnes travaillant sur cette étude afin d'être saisies, enregistrées et analysées.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez exercer ces droits auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui vous connaît.

2. Droit de retrait

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes libre de vous retirer sans préjudice et sans devoir justifier votre décision à tout moment en le stipulant oralement. Si vous décidez de vous retirer de la recherche, vous pouvez communiquer avec le responsable de l'étude, au numéro de téléphone indiqué à la dernière page de ce document.

En cas de retrait, les échantillons biologiques vous concernant seront détruits.



Consentement de participation de la personne (à dater et signer) :

J'ai lu les informations ci-dessus, elles m'ont été expliquées clairement par mon médecin. J'ai eu la possibilité de poser des questions et les réponses ont été satisfaisantes.

Le médecin m'a bien précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Quelque soit ma décision, ma prise en charge médicale ne sera pas modifiée.

- J'accepte que les données du questionnaire, du dossier médical et des résultats des prises de sang nécessaires à la recherche soient recueillies durant ma participation à l'étude.
- J'accepte qu'elles fassent l'objet d'un traitement informatisé dans le cadre de cette étude.
- J'accepte le prélèvement, la conservation et l'utilisation des échantillons de sang dans le cadre de l'étude.
- Je souhaite être tenu(e) informé(e) des résultats de l'étude.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin.

Mon consentement ne décharge en rien le médecin de ses responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Médecin Investigateur

NOM, Prénom
Service :
Hôpital :
Numéro de téléphone :

Date :

Signature

Personne participant à la recherche

NOM, Prénom
Adresse :
Numéro de téléphone :

Date :

Signature

Pour une personne mineure ou majeure en incapacité ou sous mesure de protection (*tuteur légal ou représentant de l'autorité parentale*)

Nom du responsable légal :
Adresse :

Numéro de téléphone :

Date :

Signature

Pour toute question relative à la recherche, ou pour vous retirer de la recherche, vous pouvez contacter Dr Martine NOEL 24 37 10 ou Dr Sylvie LAUMOND-BARNY au 24 37 15 (DASS de Nouvelle Calédonie).

TROUSSE IMMUNOENZYMATIQUE POUR LA DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE DU COMPLÉMENT.

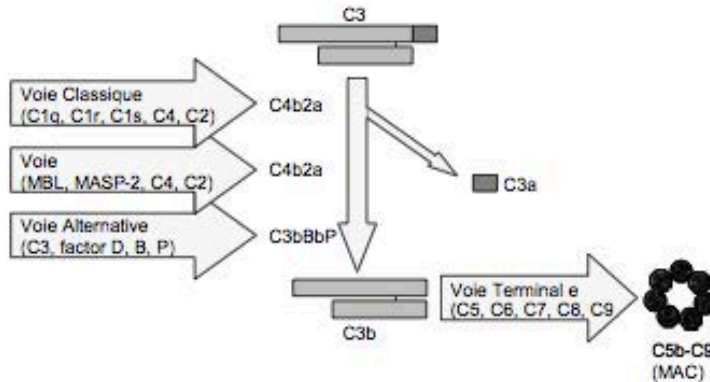
Indications d'utilisation

La trousse Wieslab[®] Complement system Alternative pathway utilise une méthode immuno-enzymatique (ELISA) pour la détermination qualitative de l'activité du complément par la voie alternative, dans le sérum humain.

POUR DIAGNOSTIC IN VITRO.

Résumé et Explication

Le système du complément joue un rôle essentiel dans les maladies chroniques, auto-immunes et infectieuses. Il existe trois voies d'activation du complément (fig. 1), dénommées classique, MBL (découverte récemment) et alternative.



L'altération de l'activité du complément conduit chez l'homme à devenir réceptif à des infections répétées fulminantes ou graves et peut contribuer au développement de maladies autoimmunes. Une activation inappropriée du complément contribue à une inflammation chronique et lésions tissulaires.

Principe du dosage Wieslab[®] Complement

Le dosage Wieslab[®] Complement combine les principes du dosage hémolytique d'activation du complément et l'utilisation d'anticorps spécifiques du néoantigène, marqués, fabriqués suite à l'activation du complément. La quantité de néoantigène produite est proportionnelle à l'activité fonctionnelle des voies du complément.

Les puits de microtitration sont revêtus d'activateurs spécifiques de la voie alternative. Le sérum de patient est dilué dans le diluant qui contient un bloqueur spécifique pour permettre l'activation de la voie alternative. Durant l'incubation du sérum de patient dilué dans les puits, le complément est activé par le revêtement spécifique.

Les puits sont alors lavés et le C5b-9 est détecté grâce à un anticorps spécifique marqué à la phosphatase alcaline dirigé contre le néoantigène exprimé pendant la formation du MAC.

Après une nouvelle étape de lavage, la détection des anticorps spécifiques se fait par incubation avec une solution substrat à la phosphatase alcaline. La quantité d'activation du complément est corrélée avec l'intensité de la couleur et elle est mesurée en termes d'absorbance (densité optique (DO)).

Mises en garde et précautions d'emploi

- Pour diagnostic *in vitro*.
- Tous les composants de sérum humain utilisés pour la fabrication des contrôles de cette trousse ont été analysés par des méthodes agréées et ont été trouvés négatifs en Ag HBS, en anticorps anti-VHC et en anticorps anti-VIH 1/2. Toutefois, puisqu'il n'existe aucune méthode garantissant l'absence totale d'agents pathogènes, les échantillons et les réactifs d'origine humaine doivent être considérés comme étant potentiellement infectieux. C'est pourquoi il faudra le manipuler avec précaution.
- Toutes les solutions contiennent du ProClin 300 comme conservateur. Ne jamais pipeter avec la bouche et ne pas laisser les réactifs ou les échantillons de patient rentrer en contact avec la peau. Les réactifs contenant du ProClin 300 peuvent être irritants. Eviter le contact avec la peau et les yeux. En cas de contact, laver avec une grande quantité d'eau.
- On peut se procurer les fiches de données de sécurité relatives à tous les constituants dangereux inclus dans le coffret sur demande auprès d'Euro Diagnostica.



BUF	WASH	30X
DIL		
CONJ		

CONTROL	-
SUBS	pNPP

Attention

Contient ProClin 300:

Masse de réaction de: 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1)

H317:	Peut provoquer une allergie cutanée.
P264:	Se laver soigneusement les mains après manipulation.
P280:	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
P302+352:	EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon.
P333+313:	En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin.

Prélèvement des échantillons

Les échantillons sanguins doivent être prélevés par ponction veineuse aseptique et le sérum sera obtenu par des techniques standard. Un prélèvement d'au moins 5 mL de sang total est conseillé. Laisser le sang coaguler dans les tubes, pendant 60 à 65 minutes à température ambiante (20-25° C). Centrifuger les échantillons sanguins dans une centrifugeuse et transférer le sérum dépourvu de cellules dans un tube propre. **Les échantillons doivent être correctement manipulés pour empêcher l'activation *in vitro*.** Les échantillons de sérum doivent être congelés à -70° C ou à une température inférieure dans des tubes stériles hermétiques pour une conservation prolongée ou dans le cas de transport sur de la neige carbonique. Ils ne doivent pas subir plus d'un cycle de congélation/décongélation. Eviter d'utiliser du sérum ictérique, lipémique ou hémolysé. Le sérum inactivé par la chaleur ne peut pas être utilisé. Le plasma ne peut pas être utilisé non plus.

Composition de la trousse et conservation des réactifs

- Une microplaque avec des puits sécables (12x8), conditionnée dans un sachet d'aluminium contenant un déshydratant. 12 barrettes rouges pour la voie alternative (AP), revêtues avec du LPS.
- 35 mL de diluant AP (Dil AP), marqué rouge.
- 13 mL de conjugué contenant des anticorps anti-C5b-9, marqués à la phosphatase alcaline (couleur bleue).
- 13 mL de solution de substrat, prête à l'emploi.
- 30 mL de solution de lavage concentrée 30x.

Ajout du conjugué

Ajouter 100 µL de conjugué à chaque puits. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (+20-25° C).

Incubation après ajout du conjugué

Laver 3 fois comme avant.

Ajout de la solution de substrat

Ajouter 100 µL de solution de substrat à chaque puits, incuber pendant 30 minutes à température ambiante (+20-25° C). Lire l'absorbance à 405 nm sur un lecteur de microplaque. (on peut utiliser de l'EDTA 5 mM comme solution d'arrêt, 100 mL/puits. Lire l'absorbance des puits dans les 60 minutes.)

Calcul des résultats

Soustraire l'absorbance du blanc (Diluant) du NC, PC et échantillons. L'absorbance du contrôle positif doit être >1 et celle du contrôle négatif < 0.2.

Les contrôles négatif et positif peuvent être utilisés pour une détermination de l'activité semi-quantitative. Calculer la moyenne OD405 nm pour les échantillons, PC et NC et calculer le pourcentage de la valeur de l'activité du complément comme suivant: $(\text{Échantillons-NC})/(\text{PC-NC}) \times 100$. Les contrôles négatif et positif permettent de surveiller une défaillance des réactifs. Le contrôle positif ne garantit pas la précision de la valeur seuil du dosage. Il est conseillé que chaque laboratoire définisse ses propres valeurs de référence et la valeur seuil.

Un résultat négatif, c'est-à-dire, une déficience, doit être toujours vérifié en dosant un nouvel échantillon pour s'assurer qu'il n'y a pas eu d'activation du complément in vitro.

Limites

Le taux individuel de complément d'un patient ne doit pas être utilisé comme mesure de la gravité d'une maladie, puisqu'il peut varier d'un patient à un autre. Ainsi, il est difficile d'obtenir une standardisation absolue des résultats. Les décisions thérapeutiques ne doivent pas être basées uniquement sur les résultats du dosage, mais ceux-ci doivent être utilisés avec la symptomatologie et les résultats d'autres tests disponibles. La thérapie ne doit pas démarrer d'après le résultat du dosage du complément. Le début ou le changement du traitement ne doivent pas se faire uniquement en raison des changements du taux de complément, mais après examen clinique approfondi.

Résultats attendus

La séquence d'activation du complément in vitro conduit à la consommation de composants du complément qui, à leur tour, provoquent une diminution de leur concentration. Ainsi, la détermination des protéines du complément ou de l'activité du complément indique si le système du complément a été activé par un mécanisme immunologique et/ou pathogénique. Les deux mesures fonctionnelle et immunochimique du complément sont utilisées pour évaluer les patients en cas de suspicion de maladie d'activation du complément ou de déficience héréditaire. Le taux d'activité du complément déterminé par les dosages fonctionnels tels que la trousse Wieslab® Complément prennent en compte la vitesse de synthèse, dégradation et consommation des composants et fourni une mesure de l'intégrité des voies, au contraire des méthodes immunochimiques qui mesurent de façon spécifique la concentration de plusieurs composants du complément. Lorsque des taux bas de composants ou de la fonction du complément sont trouvés, les médecins pensent à une déficience ou à un processus immunologique en cours, conduisant à une rupture de composants en augmentation et à une dépression des taux du complément. Des taux de complément augmentés sont souvent une expression non spécifique d'une réponse en phase aiguë.

La combinaison des trois dosages Wieslab® pour le complément peuvent être utiles pour la détection des déficiences du complément, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Voie Classique	Voie MBL	Voie Alternative	Déficiences possibles
Positif	Positif	Positif	Rien
Négatif	Positif	Positif	C1q, C1r, C1s
Positif	Positif	Négatif	Properdin, Factor B,D
Positif	Négatif	Positive	MBL, MASP2
Négatif	Négatif	Négatif	C3, C5,C6,C7,C8,C9
Négatif	Négatif	Positif	C4, C2 ou des combinaison

Performances du dosage

120 sérums provenant de donneurs de sang ont été dosés au cours de AP série et l'intervalle des valeurs normales a été calculé. Les valeurs étaient exprimées en % du contrôle positif. Voir Figure 1 et Tableau 1. Dans le dosage de la voie alternative (AP) aucun donneur n'était en dessous de 10 %.

Figure 1.

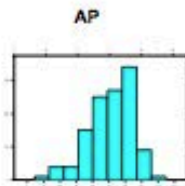


Tableau 1.

	n	Moyenne (%)	$\pm 2SD$ (%)	Médiane (%)
Voie Alternative (AP)	12	71	30-113	73
	0			

Tableau 2

Des sérums avec déficience du complément connue ont été dosés et les résultats suivants ont été obtenus. Tous les sérums déficients ont été détectés et ont donné des valeurs inférieures à 5 %.

Déficiences	C3	C5	C6	C7	C8	C9	P	H	I
Nombre de patients	1	2	1	2	2	1	9	1	2
Nombre de sérums déficients détectés	1	2	1	2	2	1	9	1	2

Tableau 3. Précision inter-essai déterminée en dosant trois échantillons en double. Les résultats ont été obtenus au cours de six séries de dosage différentes.

Echantillon	Valeur moyenne %	DS	CV %
AP P1	48	5.1	11
AP P2	89	8.0	9
AP P3	16	3.1	20

Tableau 4. La précision intra-essai a été déterminée sur un échantillon dosé dans 40 puits de la même série de dosage.

Essai	Valeur moyenne %	DS	CV %
AP	83	5.7	7

Causes d'erreur

Problème	Causes possibles	Solution
Valeurs du contrôle en dehors de l'intervalle	Température, temps d'incubation ou pipetage incorrects; réactifs mal mélangés	Vérifier que le temps et la température d'incubation sont corrects. Refaire le dosage.
	Contamination croisée du contrôle	Pipeter avec soin.
	Trajet optique sale.	Éliminer l'humidité ou les bulles d'air des puits. Nettoyer le fond de la plaque et relire.
	Mauvaise dilution du contrôle positif.	Vérifier le contrôle positif. Dissoudre de nouveau.
Tous les résultats sont négatifs	Un ou plusieurs réactifs pas ajoutés, ou ajoutés dans le mauvais ordre.	Vérifier la procédure. Vérifier les réactifs non utilisés. Refaire le dosage.
	Antigène de la plaque inactif.	Vérifier la présence d'humidité dans les puits non utilisés. Nettoyer le fond de la plaque et relire.
	Sérum inactif.	Diluer de nouveaux échantillons.
Tous les résultats sont jaunes	Tampons ou réactifs contaminés.	Vérifier toutes les solutions pour s'assurer qu'elles ne sont pas troubles.
	Solution de lavage contaminée.	Utiliser un récipient propre. Vérifier la qualité de l'eau utilisée pour préparer la solution.
	Mauvaise dilution du sérum.	Refaire le dosage.
Faible précision	CV de la pipette >5% ou échantillons mal mélangés.	Vérifier la calibration des pipettes. Utiliser une technique reproductible. Éviter les bulles d'air à l'extrémité des pipettes.
	Sérum ou réactifs pas assez mélangés ou non portés à température ambiante..	Mélanger soigneusement tous les réactifs et porter à température ambiante.
	Ajout de réactifs trop lent ; intervalles de temps non reproductibles.	Employer une technique reproductible et utiliser des multipettes ou de distributeurs automatiques pour réduire les délais.
	Trajet optique sale.	Éliminer les bulles d'air des puits. Nettoyer le fond de la plaque et relire.
	Lavage non reproductible, présence de bulles d'air ou de solution de lavage résiduelle dans les puits.	Vérifier que tous les puits sont remplis et aspirés de façon uniforme. Distribuer la solution de manière à dépasser le niveau de réactif dans le puits. Après le dernier lavage, vider les puits en tapotant sur du papier absorbant.

Références:

- Walport M, Complement (First of two parts) N Engl J Med 2001, 344, 1058-1066.
- Walport M, Complement (Second of two parts) N Engl J Med 2001, 344, 1140-1144.
- Roos A, Bouwman, Munoz J et al., Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum. Mol Immunol 2003, 39, 655-668.
- Nordin Fredriksson G, Truedsson L, Sjöholm A. New procedure for detection of complement deficiency by ELISA. J Imm Meth 1993, 166, 263-270.
- M.A. Seelen et al, Functional analysis of the classical, alternative and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. J Imm Meth 2005, 296, 187-198.

Annexe 4 : Article concernant l'étude descriptive rétrospective des cas d'IMM de 2005 à 2001 (étude INIME) publiée dans le numéro d'octobre 2014 du Journal of Clinical Immunology

Author's personal copy

J Clin Immunol
DOI 10.1007/s10875-014-0104-6

ORIGINAL RESEARCH

Relationships Between Clinico-Epidemiological Patterns of Invasive Meningococcal Infections and Complement Deficiencies in French South Pacific Islands (New Caledonia)

Maguy Daures · Michele John · Cécile Veyseyre Balter · Olivier Simon · Yann Barguil · Isabelle Missotte · Jean-Paul Grangeon · Sylvie Laumond-Barny · Martine Noel · Laurent Besson-Leaud · Pierre-Emmanuel Spasic · Aurélie de Suremain · Ann-Claire Gourinat · Elodie Descloux

Received: 2 June 2014 / Accepted: 29 September 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract

Purpose Invasive Meningococcal Disease (IMD) is three fold more common in New Caledonia (NC) than in metropolitan France and many IMD cases (35.7 %) are due to Y and W135 serogroups. The purpose of our study was to identify IMD risk factors in NC.

Methods A retrospective study of all IMD cases that occurred in NC between 2005 and 2011 was conducted. Socio-environmental, clinical and biological data were collected. A search for immune deficiency was proposed to all cases. IMD presentation and outcome were compared according to

meningococcal serogroups and the complement deficiency status (C-deficiency).

Results Sixty-six sporadic IMD cases (29 B serogroup, 20 Y or W135, 6 C, 1 A, 10 unknown) occurred in 64 patients often <24 years-old and of Melanesian origin. Five patients died (7.8 %). No socio-environmental risk factors were identified. No asplenia, HIV infection or immunoglobulin deficiencies were found. Two patients had diabetes and 28 of 53 (52.8 %) patients had C-deficiency including 20 (71.4 %) cases of late complement component deficiency. Patients with C-deficiency were mainly Melanesian (92.8 %) originating from the Loyalty Islands (62.1 %). They were mostly infected with Y/W135 (42.9 %) or B serogroups (32.1 %). They often developed later and more severe disease than patients without C-deficiency (need for intensive cares in 60 % versus 28.0 % of cases, $p=0.01$).

Conclusions A high prevalence of C-deficiency in the Melanesian population may explain epidemiological and clinical features of IMD in NC. Our results imply an adaptation of meningococcal vaccine strategies in NC.

M. Daures (✉) · M. John · J.-P. Grangeon · S. Laumond-Barny · M. Noel
Public Health Service, New Caledonia Health Department, BP N4 - 98851, Nouméa, Cédex, New Caledonia
e-mail: maguy.daures@gmail.com

C. V. Balter
Laboratory of Immunology, Team 2267, Claude Bernard University, Lyon, France

O. Simon
Neurology Department, Noumea Territorial Hospital, Noumea, New Caledonia

Y. Barguil
Biochemistry and Haemostasis Laboratory, Noumea Territorial Hospital, Noumea, New Caledonia

I. Missotte · L. Besson-Leaud · A. de Suremain
Paediatrics Department, Noumea Territorial Hospital, Noumea, New Caledonia

P.-E. Spasic · E. Descloux
Department of Internal Medicine, Noumea Territorial Hospital, Noumea, New Caledonia

A.-C. Gourinat
Laboratory of Serology and Molecular Diagnosis, Pasteur Institute, Noumea, New Caledonia

Keywords Complement deficiency · meningococcal disease · risk factors · melanesian population

Introduction

Neisseria meningitidis is a leading cause of bacterial sepsis and meningitis worldwide. The annual incidence of invasive meningococcal disease (IMD) and serogroup distribution are highly variable, depending on the geographical area. In industrialized countries, IMD occur sporadically, with an incidence ranging from 1 to 3 per 100,000 inhabitants and are most frequently caused by B and C serogroups [1, 2]. The burden of the disease is mostly due to cyclical epidemics occurring in the

Published online: 29 October 2014

 Springer

“African meningitis belt” (from Ethiopia to Senegal) where the incidence of IMD is up to 1 % of the resident population and the A serogroup is responsible for most cases [3]. The epidemiology of IMD is usually characterised by a seasonal pattern with an incidence peak in the winter and spring months [4].

Several socio-environmental and individual risk factors have been found to be related to IMD such as tobacco use, difficult socio-economic conditions, poverty and overcrowding [5–11]. Patients with immune deficiency such as anatomic or functional asplenia or low levels or dysfunction of the terminal components of complement or properdin proteins have a higher risk of developing IMD [12–19]. Patients with late complement component deficiency (LCCD) usually develop the disease at an older age than the general population and are most often infected with uncommon serogroups Y or W135 [20–22]. IMD in properdin-deficient patients are characterised by a high severity and lethality [23] whereas recurrent episodes in patients with LCCD are often less severe [24, 25].

New Caledonia (NC) is a French group of Islands located in the Southwest Pacific Ocean comprising 245 580 inhabitants (40.3 % Melanesians, 28.6 % Europeans, 8.7 % Wallisians and a few Asians, Polynesians and mixed-ethnicity persons). In NC, the IMD annual incidence rate is around 3.5 per 100,000 which is 3.5 fold higher than in mainland France [26]. Most IMD cases were caused by B serogroup (52 % during the 2000–2011 period) but an increase in Y and W135 serogroups (16 %) has been observed since 2007–2008 [27].

The purposes of our study were to describe the epidemiology, presentation and outcome of IMD cases in NC between 2005 and 2011, and to identify potential socio-environmental and individual immune risk factors of IMD in NC.

Methods

Studied Population and IMD Cases Definition

During the 2005–2011 period, IMD cases were identified from notified cases and death certificates recorded by the New Caledonia Health Department, and microbiological data from Institut Pasteur of New Caledonia. Cases were included when the IMD case definition criteria of the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) were met [28]: either (i) presence of Gram-negative diplococci in the cerebrospinal fluid (CSF) as determined by direct microscopy or (ii) CSF findings compatible with bacterial meningitis together with detection of *N. meningitidis* antigens in blood, urine or CSF or (iii) *N. meningitidis* identified from any sterile site (joint, pleural, pericardial or peritoneal fluid, blood) or from a purpuric skin lesion or (iv) clinical presentation suggestive of

IMD: CSF findings compatible with bacterial meningitis together with a petechial rash and/or *purpura fulminans* (haemorrhagic/septic shock).

Data Collection

Data were collected retrospectively, using a standardized questionnaire informing on: individual characteristics, personal and family medical history, lifestyle and socio-environmental data (i.e. tobacco and alcohol use, habitat type, occupation/study level), clinical and biological data, details on treatment and outcome. First, patient medical records were analysed and then patients were interviewed face to face in order to complete missing data. A blood sample was proposed to all participants and collected at the same time.

Ethical approval was granted by the People Protection Committee South-west and Overseas III in Bordeaux, France. All participants were informed about the study proceedings (interview, blood sample) and their written consent was obtained.

Biological Tests

N. meningitidis has been identified in blood and/or CSF cultures and meningococcal serogroups have been determined using antigen detection for *N. meningitidis* (Pastorex® Meningitidis latex agglutination kit, Bio-Rad) at the Laboratory of Bacteriology, Pasteur Institute – Noumea, New Caledonia.

The following tests have been proposed to all IMD patients: HIV screening by 4th-generation Elisa, dosage of immunoglobulins A, M and G by nephelometry, screening for diabetes (using glycated haemoglobin) and screening for complement deficiency (C-deficiency) using a multistep approach proposed by Botto [29]. The first step was the ELISA-based screening assays for the 3 complement pathways (Wieslab® Complement system Screen, Eurodiagnostica) together with C3 and C4 concentration measurements by nephelometry, followed by selective C5-C9 determination, using radial immunodiffusion, and in case of lowered activation of the sole alternative pathway, properdine and B factor dosages. All complement dosages were carried out on serum samples collected on dry tubes conserved at –30 °C and sent in dry ice to the Laboratory of Immunology of Lyon Sud University Hospital (Pierre Benite, France). Properdine dosages were performed at the Laboratory of Immunology of Grenoble University Hospital (Grenoble, France).

Data Analysis A database was built using Epi Info 3.5.3. Anonymous data were then exported to STATA 12.1 for statistical analysis. First, a spatial and temporal analysis of IMD cases was performed. IMD cases were then described according to their individual characteristics (median age, sex

ratio) and frequencies of personal and family medical history, lifestyle (tobacco use, alcohol, habitat type, occupation/study level) and clinical signs. Biological results, data concerning treatment and outcome were also investigated. Finally, the above characteristics were compared according to serogroups (B versus Y and/or W135 serogroups) and C-deficiency status.

Data were compared using the χ^2 or the Fisher statistical test for frequencies and using the *t*-test or the Mann-Whitney test for means according to their application conditions. A *p*-value of 0.05 was used to define significance in analysis.

Results

Epidemiology of IMD in NC

From 2005 to 2011, 66 IMD occurred amongst 64 subjects (two recurrences during the study period). The mean annual incidence rate (IR) was 3.7 per 10^5 inhabitants with disparities by place of residence (Fig. 1). The IR were highest in Belep Islands ($47.9/10^5$), in a small tribe on the East Coast ($22.8/10^5$) and in the Loyalty Islands ($18.5/10^5$ in Mare).

Cases were reported throughout the year without seasonality and only sporadic cases occurred. IMD occurred either in males and females (M/F sex ratio: 0.9). The median age at infection was 13.5 years, ranging from under 1 to 83 years. Cases differed significantly from the general population of NC with regard to age and ethnic groups. IMD especially affected the Melanesian ethnic group (73.4 % of all IMD cases, while they represent only 40 % of the Caledonian population, $p < 0.0001$), children and young adults < 24 years ($p \leq 0.001$).

Age distribution of IMD cases is presented in Fig. 2: infants under 1 year were most at risk, with an IR of $19/10^5$, but represented only 6 % of cases. The IR decreased in the 1–4 years age group to $10/10^5$, but remained then stable and unusually high, fluctuating between 5.9 and $7.9/10^5$ until the 20–24 years age-group ($7/10^5$). IR then lowered to values below $1/10^5$ before rising again after 65 years.

Two cases occurred in the same family among a brother in 2005 and his sister in 2007. An elder sister had also had Meningococcal meningitis a few years prior to the study. A boy who suffered of IMD in 2011 had a sister who had died of meningococcal meningitis in 2003.

Complete microbiological identification was available for 56 IMD cases (84.8 %). The meningococcal strains included 29 B serogroup (51.8 %), 20 Y or W135 serogroups (35.7 %), 6 C serogroup (10.7 %) and 1 A serogroup (1.8 %).

IMD Presentation and Outcome

Of the 66 IMD cases, 50 (75.8 %) patients developed meningitis including 10 (15.2 %) with associated meningococemia

while 14 (21.2 %) developed meningococemia without meningitis. Purpuric lesions were observed in 24 cases (36.4 %) and *purpura fulminans* in 16 cases (24.2 %). Severe consciousness impairment was frequent (31/66 cases, 47 %). Severe sepsis with hypotension occurred in 25 cases (37.9 %) and a need for intensive cares (vasopressive drugs, mechanical ventilation and/or hemofiltration) was required in 32 cases (48.5 %). All surviving patients received intravenous antibiotics (third generation cephalosporin or amoxicillin) for 7 to 10 days within 24 h of the onset of the first symptoms.

Five deaths were recorded (7.8 %). IMD serogroup was B for 3 of them and undetermined for 2 others. All five patients were Melanesian, one adult aged 32 and four infants < 2 years. All died within 24 h of the onset of the disease. 3/4 of the infants died upon arrival at the health centre before even reaching the hospital and despite antibiotic administration, except for one of them who died before the first dose of antibiotics. All infants had developed *purpura fulminans* and the adult died of septic shock.

In survivors, sequelae were observed in 13 patients: hearing impairment (6 cases, 9.1 %), cognitive impairment (4 cases, 6.1 %), nerve damage (2 cases, 3 %), and skin necrosis (1 case, 1.5 %).

Socio-Environmental and Immune Risk Factors for IMD in NC

Considering the socio-environmental and lifestyle data collected in our questionnaire, it was not possible to identify specific risk factors of IMD in the studied population.

Of 53 sampled patients, 28 (52.8 %) had results suggestive of C-deficiency (Table 1) including 20 cases (71.4 %) of late complement component deficiency (LCCD). LCCD comprised 15 cases of C7 deficiency, four cases of C6 deficiency and one case of C8 deficiency. Four more cases were possibly a functional deficiency of the terminal pathway, with a very low or nil activation of all 3 complement pathways in the Elisa-based total C activity test, combined with normal or increased levels of terminal complement components. One mixed-race case presented a C4 deficiency. For one case, a low activity of the alternative pathway suggested a possible functional properdin or factor B deficiency as their dosage were normal. For another case, the classical and lectin pathways were deficient with normal levels of C4 suggesting a C2 deficiency, but C2 dosage could not be performed. The last case (the sole of European origin) had a moderate decrease in C7 and a low activation of the lectin pathway.

No HIV infection or immunoglobulin deficiency were found. Two patients had a glycated haemoglobin reading higher than 7 % suggestive of diabetes (both of them were C-deficient). No patient had anatomical or functional asplenia.

Personal and familial medical history was available for 55 patients. No history of immunodeficiency was reported (HIV, autoimmune or neoplastic disease, immunosuppressive drugs

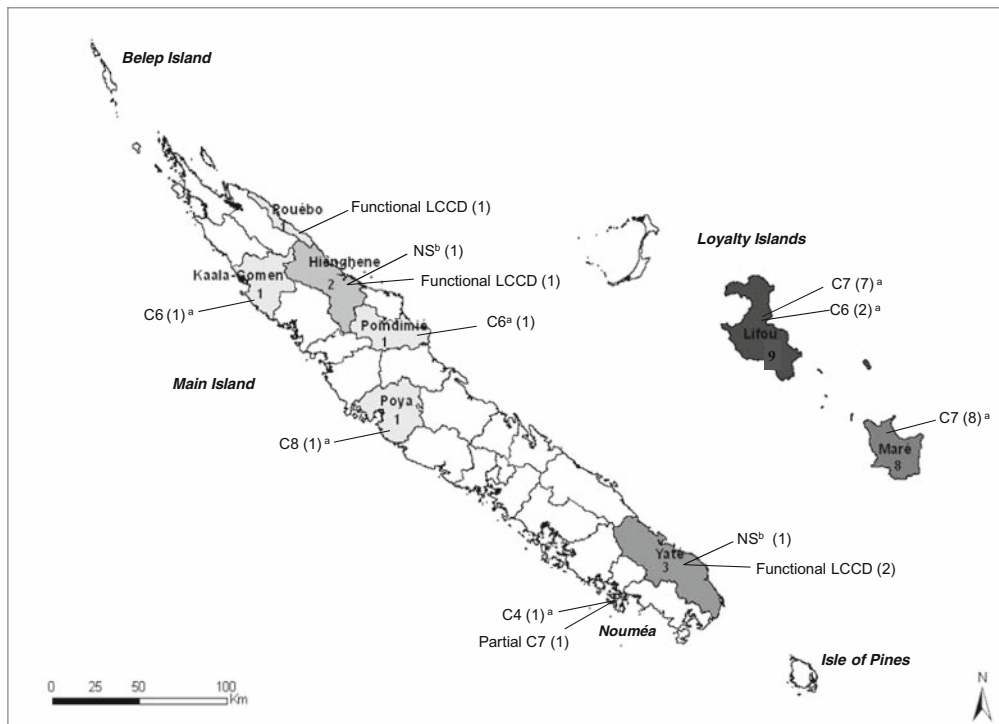


Fig. 1 Distribution of complement deficiencies by family origin in IMD cases between 2005 and 2011 in New Caledonia. *a* Type of C-deficiency (Number), *b*. Not specified (NS). Legend: IMD cases were more common in patients originating from the Loyalty Islands (60.7 %) than in patients

originating from the main island (39.3 %). Patients with IMD and C-deficiency were mainly Melanesian (92.8 %) originating from the Loyalty Islands (62.1 %). C7 deficiency was the most frequent C-deficiency found in patients with IMD in NC (53 %)

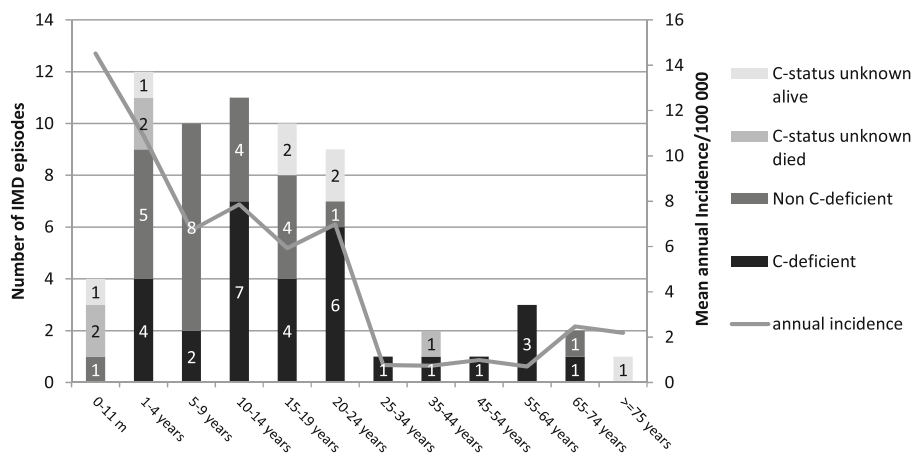


Fig. 2 Number of IMD episodes by age group according to C-deficiency status, between 2005 and 2011 in New Caledonia

Table 1 Complement Proteins dosages in Complement deficient patients with IMD, New Caledonia, 2005–2011

Complement pathways (%)				Complement proteins (g/l, except for properdin, % of reference value)													Conclusion
Normal values	70–130 %	69–129 %	0–125 %	30–113 %	0.014–0.025	0.90–1.80	0.10–0.40	0.1–0.175	0.05–0.1	0.06–0.085	0.11–0.175	0.12–0.27	0.191–0.382	70–130 %			
Case N°	Age	CH50	CP	LP	AP	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	B	Properdin		
1	20		0*	0.7*	0*				0.135	<0.004*	0.103	0.156	0.25			C6 deficiency	
2	43		0*	0*	0*		1.11	0.24	0.15	<0.004*	0.078	0.2	0.295			C6 deficiency	
3	25		0*	0*	3.1*		1.09	0.24	0.171	<0.004*	0.075	0.229	0.192			C6 deficiency	
4	22	0*				0.019	1.150	0.180	0.119	< 0.02*	0.15	0.15	0.2			C6 deficiency	
5	8		0*	0*	0*	0.016	0.83	0.15	0.134	0.117	<0.005*	0.2	0.358			C7 deficiency	
6	6		0*	0*	0*		1.07	0.17	0.096	0.113	<0.005*	0.217	0.315			C7 deficiency	
7	10		0*	0.1*	0*		1.05	0.14	0.105	0.103	<0.005*	0.2	0.326			C7 deficiency	
8	17		0*	0*	0*		0.93	0.16	0.124	0.113	<0.005*	0.206	0.295			C7 deficiency	
9	55		0*	0*	0*		1.39	0.39	0.27	0.149	<0.005*	0.306	0.513			C7 deficiency	
10	15		0.2*	0*	0*		1.17	0.24	0.171	0.156	<0.005*	0.286	0.403			C7 deficiency	
11	19		0.3*	0*	0.1*		0.9	0.18	0.119	0.117	<0.005*	0.217	0.392			C7 deficiency	
12	72		0.2*	0*	0.4*		1.35	0.11	0.134	<0.005*	0.242	0.634				C7 deficiency	
13	19		0.3*	0*	0.3*		1.01	0.16	0.124	0.107	<0.005*	0.183	0.275			C7 deficiency	
14	21		0.2*	0*	0.2*		1.69	0.31	0.311	>0.196	<0.005*	>0.327	>0.782			C7 deficiency	
15	27		0*	0.1*	0*		0.94	0.17	0.144	0.113	<0.005*	0.126	0.38			C7 deficiency	
16	58		0*	0*	0*		0.9	0.21	0.149	0.073	<0.005*	0.194	0.236			C7 deficiency	
17	19	34*							0.11	0.1	< 0.01*	0.19	0.3			C7 deficiency	
18	20	45*								0.16	< 0.005*		0.42			C7 deficiency	
19	13							0.180			< 0.005*					C7 deficiency	
20	46		0*	13.2	0*		1.17	0.21	0.155	0.1	0.106	0.05*	0.236			C8 deficiency	
21	6		71.6	80.6	164.6 ^{a*}		0.8	0.19	0.124	0.11	0.078	0.212	0.246	0.384	78		Undetermined
22	8		16.8*	18.4	9*		1.19	0.31	0.134	0.117	0.117	0.217	0.38				Dysf term pathway ^b
23	24		1.20 ^{a*}	3.50*	2.30*		1.54	0.31	0.263	0.172	0.117	>0.327	>0.782	0.363	70		Dysf term pathway ^b
24	19		0.50 ^{a*}	0.80*	0.70*		0.92	0.28	0.177	0.134	0.099	0.267	0.487		62		Dysf term pathway ^b
25	27		0*	10.6	3.1*		1.640	0.270	0.182	0.1	0.11	0.26	0.295				Dysf term pathway ^b
26	8		7.8*	1.7*	49.5		0.91	<0.01*	0.16	0.156	0.099	>0.327	0.369				C4 deficiency
27	31		15.6*	17*	50.8		1.27	0.35	0.166	0.145	0.106	0.248	0.426				C2 deficiency ?
28	56		98.6	9.2*	91		1.14	0.39	0.188	0.152	0.041*	0.293	0.295				Partial C7 + MBL ^c

* significant difference $p < 0.05$

All dosages were performed by Laboratory of immunology of Lyon Sud Hospital (France) except for cases 4, 17, 18 and 19, whose dosages had been done prior to start of the study

^a Dosages performed twice on different blood samples collected at several months interval

^b Dysfunctional terminal pathway

^c Mannose-binding lectin

J Clin Immunol

Author's personal copy

Table 2 Comparison of age, sex, ethnic group, and meningococcal serogroup between patients with C-deficiency and patients without C-deficiency

		C-deficient patients (N=28)	Non C-deficient patients (N=25)	P-value
Mean age (standard deviation)		21.8 (17)	11.1 (13.3)	0.01*
Sex-ratio M/F		1	0,8	0.7
Origin (%)	Melanesian	26 (92.8 %)	14 (58.3 %)	0.003*
	European	1 (3.6 %)	3 (12.5 %)	0.3
	Wallisian	0 (0 %)	6 (25.0 %)	0.007*
	Mixed race	1 (3.6 %)	1 (4.2 %)	1
	Unknown	0 (0 %)	1(4.2 %)	–
Meningococcal serogroup ^a	A	1 (3.3 %)	0 (0 %)	0.4
	B	8 (26.7 %)	14(56.0 %)	0.02*
	C	1 (3.3 %)	5 (20.0 %)	0.08
	Y/W135	15 (50.0 %)	4 (16.0 %)	0.01*
	Unknown	5 (16.7 %)	2 (8.0 %)	–

* significant difference $p < 0.05$

^a N=30, including the 2 recurrences

or long-term corticosteroid-therapy). One patient with a history of recurrent *Haemophilus influenzae* meningitis was later diagnosed as having a congenital malformation of the cribriform plate of the ethmoid bone.

Among 20 patients with LCCD, only one signalled recurrent lower or upper tract respiratory infections in childhood, three patients developed recurrent IMD (two occurrences during the

study period and one before 2005), and two patients reported undocumented purulent meningitis. Eight patients reported a first degree history of meningitis (due to *N. meningitidis* in 5 cases) in the family. Six of them (75 %) and all five with an IMD family history had LCCD. A personal or familial history of meningitis was recorded in 8 of the 20 (40 %) LCCD patients and in 10 of the 28 (35 %) C-deficient patients.

Table 3 Clinical and biological features of IMD events: comparison according to C-deficiency status and Y/W135 versus B serogroups

	Total IMD Events (n=66)		IMD events with C- Deficiency (n=30)		IMD events without C-deficiency (n=25)		P-value	Y/W135 Serogroup (n=20)		B Serogroup (n=29)		P-value
	N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Type of IMD ^a												
Meningitis	40	60.6	19	63.3	15	60.0	0.8	8	40.0	20	68.9	0.04*
Meningococemia	14	21.2	7	23.3	5	20.0	0.8	9	45.0	2	6.9	0.004*
Meningitis + meningococemia	10	15.2	4	13.3	5	20.0	0.7	3	15.0	7	24.1	0.5
Clinical features/severity												
Purpuric skin lesions	24	36.4	14	48.3	5	20.0	0.04*	10	50.0	9	31.0	0.2
P. fulminans	16	24.2	7	23.3	4	16.0	0.7	7	35.0	5	17.2	0.1
Consciousness impairment	31	47.0	16	53.3	12	48.0	0.7	9	45.0	14	48.3	0.9
Severe sepsis with hypotension	25	37.9	13	43.3	5	20.0	0.07	10	50.0	9	31.0	0.2
Need for intensive cares ^b	32	48.5	18	60	7	28.0	0.01*	12	60.0	12	41.4	0.3
Outcome												
Death	5	7.6	–	–	–	–	–	0	0	3	10.3	–
Sequelae	13	19.7	5	16.7	6	24	0.5					
Hearing impairment	6	9.1	4	13.3	2	8.3	0.7	4	20.0	1	3.4	0.1
Moderate cognitive impairment	4	6.1	1	3.3	2	8.3	0.6	1	5.0	1	3.4	1
Nerve damage	2	3.0	0	0.0	2	8.3	–	1	5.0	1	3.4	1
Skin necrosis	1	1.5	0	0	0	0	–	0	0	0	0	–

* significant difference $p < 0.05$

^a 2 cases with only P. fulminans

^b Use of vasopressive drugs, mechanical ventilation and/or haemofiltration

Comparative Analysis of IMD Cases According to C-Deficiency Status and Meningococcal Serogroups

The mean age at IMD occurrence in C-deficient patients was significantly higher than in non C-deficient ones (21.8 years versus 11.1 years respectively, $p=0.01$) (Table 2). Patients with C-deficiency were mainly Melanesian (92.8 %, $p=0.003$) originating from the Loyalty Islands (62.1 %) (Fig. 1). They were more frequently infected with serogroup Y or W135 (50 % versus 16 % in non C-deficient patients $p=0.02$) and less frequently infected with serogroup B (26.7 % versus 56 % in non C-deficient patients $p=0.01$).

As shown in Table 3, C-deficient patients often developed more severe disease than patients without C-deficiency (need for intensive cares in 60 % versus 28.0 % of cases, $p=0.01$). Purpuric skin lesions were more frequent in C-deficient patients ($p=0.04$) as well as *purpura fulminans*, albeit the difference was not significant.

Considering fatal cases, as no blood sample was available retrospectively, it was not possible to screen them for complement deficiency. However, as 4/5 deaths occurred in young children and 3/5 of them were due to serogroup B, the probability of C-deficiency in these patients is low.

Differences in clinical patterns between C-deficient and non C-deficient cases followed those observed between Y or W135 and B serogroups. There were more meningitis of Y or W135 serogroups and less isolated meningococemia ($p=0.04$ and 0.004 respectively). Although differences were not significant, *purpura fulminans*, severe sepsis with hypotension and need for intensive cares were more frequent in patients infected with serogroup Y or W135 than in patients infected with serogroup B (Table 3).

Discussion

Our study aimed to describe epidemiological and clinical-biological features of IMD in NC and to seek explanations for the high incidence of IMD, the unusual serogroup distribution (high proportion of Y or W135) and the peculiar geographic distribution of cases. We had a good response rate to standardized questionnaires and were able to determine C-deficiency status for 82.8 % of the patients. The use of ELISA-based screening assays for the 3 complement pathways proved to be pertinent: all LCCD confirmed by C5-C9 dosages using radial immunodiffusion had a low or nil activation of all 3 complement pathways. Further, these tests revealed other C-deficiencies such as functional deficiencies of the terminal pathway and a few other abnormalities of the complement activation pathways which have yet to be characterized.

Our main findings highlighted a high prevalence of IMD particularly among the Melanesian population (73.4 % of all

cases) and in localised areas. Other peculiar epidemiological patterns were observed: i) cases occurred sporadically all year round, with no epidemic outbreaks or dry/cold season increase as it is usually observed in tropical areas [4] ii) age distribution was unusual (Fig. 2): although infants less than 1 year were most at risk, they represented only 6 % of cases versus 15 % in Metropolitan France [27]. The IR remained then unusually high between 5.9 and $7.9/10^5$ all-through childhood until 24 years of age, while it lowers sharply in mainland France to $< 0.5/10^5$ at 12 years before rising again to $3.5/10^5$ at 18 years [26] iii) although B serogroup was predominant, uncommon Y or W135 serogroups were found in 30.8 % of cases versus 6 % in Metropolitan France [28]. These epidemiological features may be explained by a particularly high prevalence of C-deficiencies among IMD patients in NC, especially Melanesians. Indeed, a C-deficiency was found in 52.8 % of IMD cases, and 92.8 % of them were Melanesian. Out of 40 Melanesian IMD patients who have been tested for C-deficiency, 26 (65 %) were C-deficient. Furthermore, between 20 and 64 years, all of the Melanesian patients with IMD who had complement dosages were C-deficient.

In the Caucasian population, a C-deficiency has been reported in 1 to 3 % of IMD patients [30–32]. This rate was of 23 % in a Tunisian study, among 35 cases of IMD [12]. Only a Japanese study [33] has found 50 % of C7 and C9 deficiencies in 16 cases of IMD, but the results have to be considered with caution due to the very small sample. Prevalence of C-deficiencies is higher in selected groups of IMD patients. In a Danish study [22], 19 % of IMD patients from rare serogroups, 41 % of patients with recurrent meningitis and 14 % of patients with a family history of IMD had a C-deficiency.

The link between C-deficiency, especially LCCD, and IMD has been described in a number of studies and our data are consistent with previous studies [13, 15, 19, 23–25, 34, 35]. It has been shown that the median age at first infection is higher in patients with LCCD, that Y or W135 serogroups are more commonly found in patients with C-deficiency, and that the recurrence rate is higher in C-deficient patients. In our study, patients with C-deficiency developed a later disease and most infections with Y or W135 serogroups (78 %) occurred in C-deficient patients.

However our findings do not match previous findings regarding disease severity. It is usually assumed that patients with C-deficiency have a less severe disease than non C-deficient ones, because the inability to generate a functionally active membrane attack complex leads to reduced microbial damage and less severe endotoxin shock [25, 36]. With contrast, our study found disease patterns that appear to be rather more severe in C-deficient individuals (more *purpura fulminans* and a significantly higher need for intensive cares). The small number of patients with sequelae in our study did not allow to confirm with certainty that C-deficient patients have a higher risk of deafness [32], although the trend exists.

Our findings regarding to the severity of the disease may be influenced by the fact that among the five patients who died from IMD, none could be tested for C-deficiency. Only IMD survivors have been included in the comparison between C-deficient and non C-deficient patients. However the age pattern (4/ 5 were less than 2 years) and serogroup (3 B, two unknown) would suggest that they were non C-deficient.

Relations between epidemiological characteristics of IMD in NC and the frequency and distribution of C-deficiency suggest the importance of genetic determinants. Complete LCCD are transmitted through an autosomal recessive mode, which means that both parents have to be at least heterozygous for the gene defect [19]. For C7 complete or subtotal deficiencies, 22 molecular defects in the C7 gene have been reported [37]. In our study, C7 deficiency was found exclusively among Melanesians originating from Loyalty Islands (Lifou or Mare). Two cases of functional deficiencies of the terminal pathway came from the same East Coast Tribe and were related through their grand-mothers. Consanguinity may explain the frequent occurrence of these genetically transmitted deficiencies as marriages between the tribal groups of a same area is a frequent feature in NC. However, none of our deficiencies has been characterized by gene analysis and the molecular defects have yet to be identified. Familial and genetic studies represent prospective issues of our work.

Socio-environmental data were not informative in our study; however, we cannot exclude the hypothesis that lifestyle in NC can influence the high incidence rates observed. For instance, we did not identify any C-deficiency in the Wallisian population nor in the Melanesian population from Belep Islands where the highest IR was recorded. Our questionnaire failed to highlight some original features of the Melanesian and Wallisian lifestyles and the small size of our study remains an inherent limitation.

Conclusions

Our study provides new data on C-deficiency prevalence in IMD patients in NC, particularly in the Melanesian ethnic group, where it reaches 65 %. Our findings lead to practical implications in NC that could be extended to other countries at high risk of IMD. Every new IMD episode should lead to a screening for C-deficiency in all patients, and not only those infected with serogroup Y or W135 or those with a personal or family history of meningitis as it has been shown that neither criteria is sensitive enough to identify more than half of all C-deficient cases. It also seems important to screen siblings and offspring of all C-deficient cases, in order to detect other homozygous C-deficiencies, within the family before it is revealed by an IMD episode.

Melanesian population is a rural population with often low educational levels and a specific cultural approach to health

and disease issues. This study enabled the identification of C-deficient patients who were convened to a personal conversation with the study physician, during which the blood test results were explained, vaccination was proposed and individual counselling on meningitis signs and symptoms and the necessity to seek for rapid medical care in case of their occurrence was provided. As recommended [19, 29, 38], a tetravalent conjugated vaccine against A, C, Y and W135 IMD has been proposed to all C-deficient patients and 25 of 28 have been vaccinated. However, the rate and duration of immunogenicity for such vaccines in C-deficient patients is not well known and one of our patients has presented a recurrent IMD due to Y or W135 serogroup a few months after vaccine administration. We plan to propose a dosage of antibodies against *N. meningitidis* to our cohort of C deficient patients in order to define the level and duration of protection provided by the tetravalent conjugated vaccine before revaccination, 3 years after administration of the first dose. Given the frequency of B serogroup IMD in our C-deficient patients, a vaccine against this serogroup should also be proposed, however it is not known whether the present B serogroup strains circulating in NC are covered by the vaccine.

A prospective case control study is currently underway to confirm the relationships between C-deficiency and IMD in NC, and familial studies are necessary to identify genetic determinants of C-deficiency.

Acknowledgments We are grateful to Sylvie Tardieu from the medical laboratory of Koumac Hospital for her help in transferring the samples from the North of NC, the team of the Biochemistry and Haemostasis Laboratory of the Territorial Hospital in Noumea who carried out the sample analysis, Luc Monimeau from New Caledonia Health Department for the maps and the teams from hospital of Koumac and Poindimie. We also thank Mr Roy Benyon from the Secretariat of the Pacific Community for his help in English translation.

Conflict of Interest All authors declare that no commercial or other association that might pose a conflict of interest exists.

Funding This work was supported by the New Caledonia Health Department.

Meeting presentation FORUM: Public Health Watch and response in island territories June 2013 - Reunion Island

References

- Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl): S274–9.
- Caro JJ, Möller J, Getsios D, et al. Invasive meningococcal disease epidemiology and control measures: a framework for evaluation. *BMC Public Health*. 2007;7:130.
- World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition WHO/EMC/BAC/

- 98.3. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf>. Accessed 1998.
4. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51–63. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.063. Review.
 5. Jones DM, Mallard RH. Age incidence of meningococcal infection England and Wales, 1984–1991. *J Infect*. 1993;27:83–8.
 6. McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000–2001. *Intern Med J*. 2004;34(8):464–8.
 7. Fischer M, Hedberg K, Cardoso P, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(10):979–83.
 8. Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case–control study. *Arch Dis Child*. 2000;83(2):117–21.
 9. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect*. 1994;112(2):315–28.
 10. Deutch S, Labouriau R, Schonheyeder HC, et al. Crowding as a risk factor of meningococcal disease in Danish preschool children: a nationwide population-based case–control study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):20–3.
 11. Baker M, McNicholas A, Garrett N, et al. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(10):983–90.
 12. Kallel-Sellami M, Abdelmalek R, Zerzeri Y, et al. Complement protein hereditary deficits during purulent meningitis: study of 61 adult Tunisian patients. *Arch Inst Pasteur Tunis*. 2006;83(1–4):25–34. French.
 13. Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol*. 1991;86 Suppl 1:57–62. Review.
 14. Bona G, Guidi C. Meningococcal vaccine evolution. *J Prev Med Hyg*. 2012;53(3):131–5.
 15. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:243–73.
 16. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:189–94.
 17. Ellison 3rd RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med*. 1983;308(16):913–6.
 18. Revest M, Michelet C. Predisposing factors of community acquired bacterial meningitis (excluding neonates). *Med Mal Infect*. 2009;39(7–8):562–71.
 19. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol*. 2011;48(14):1643–55.
 20. Fijen CAP, Kuijper EJ, Tjia HG, Daha MR, Dankert J. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. *Clin Infect Dis*. 1994;18:780–4.
 21. Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, et al. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol*. 1999;36(13–14):863–7.
 22. Nielsen HE, Koch C, Magnussen P, Lind I. Complement deficiencies in selected groups of patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis*. 1989;21:389–96.
 23. Sjöholm AG, Jönsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L. Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol*. 2006;43:78–85.
 24. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(3):359–95.
 25. Platonov AE, Vershinina IV, Käyhty H, Fijen CA, Würzner R, Kuijper EJ. Antibody-dependent killing of meningococci by human neutrophils in serum of late complement component deficient patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130:314–21.
 26. Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lepoutre A, Deghmane A-E, Maine C, Lévy-Bruhl D. Invasive meningococcal disease in France, 2009. Weekly epidemiological bulletin (B.E.H) of French National Institute for Public Health Surveillance (InVS) n° 31–32. French. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/. Accessed 27 July 2010.
 27. Noel M. Invasive meningococcal disease in New Caledonia: epidemiology and comparison of strains B with existing vaccine strains. Diplôme de vaccinologie. University of Victor Segalen, Bordeaux 2, French New-Caledonia 2010.
 28. French Ministry of Health and Sports. National recommendations and policy regarding prophylaxis of invasive meningococcal diseases (DGS/SC/2006/458). Paris: 2006. French. Available at: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officials/meningo_circ_2006.pdf. Accessed 23 Oct 2006.
 29. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol*. 2009;46:2774–83.
 30. Nagata M, Hara T, Aoki T, et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr*. 1989;114(2):260–4.
 31. Rameix-Welti MA, Chedani H, Blouin J, Alonso JM, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. *Neisseria meningitidis* infection. Clinical criteria orienting towards a deficiency in the proteins of the complement. *Presse Med*. 2005;34(6):425–30. French.
 32. Mayatepek E, Grauer M, Hänisch GM, Sonntag HG. Deafness, complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal diseases due to uncommon serogroups. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(10):808–11.
 33. Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine*. 2008;26 suppl 8:13–8.
 34. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114:362–9.
 35. Rameix-Welti MA, Régner CH, Bienaimé F, Blouin J, Schifferli J, Fridman WH, et al. Hereditary complement C7 deficiency in nine families: Subtotal C7 deficiency revisited. *Eur J Immunol*. 2007;37:1377–85.
 36. Høgåsen K, Michaelsen T, Mellbye OJ, Bjune G. Low prevalence of complement deficiencies among patients with meningococcal disease in Norway. *Scand J Immunol*. 1993;37(4):487–9.
 37. Ernst T, Späth PJ, Aebi C, Schaad UB, Bianchetti MG. Screening for complement deficiency in bacterial meningitis. *Acta Paediatr*. 1997;86(9):1009–10.
 38. Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 1999;28(1):98–105.

VU

NANCY, le 27 janvier 2015

Le Président de Thèse

PROFESSEUR TH. MAY

NANCY, le 29 janvier 2015

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6816

NANCY, le 5 février 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pour le Président et par délégation

Le Vice-Président

Martial DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont trois fois plus fréquente en Nouvelle-Calédonie (NC) qu'en France et de nombreux cas (35,7%) sont dues à des sérogroupes Y et W135. Le but de l'étude, sujet de cette thèse, était d'identifier les facteurs de risque d'IIM en NC.

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive de tous les cas d'IIM qui ont eu lieu en NC entre 2005 et 2011. Les données socio-environnementales, cliniques et biologiques ont été recueillies grâce à un questionnaire puis une recherche de déficit immunitaire a été proposée à tous les cas. Les différents cas d'IIM ont été comparés en fonction du séro groupe méningococcique en cause et de la présence ou non d'un déficit en complément.

66 cas sporadiques d'IIM (29 séro groupe B, 20 Y ou W135, 6 C, 1 A et 10 inconnue) sont survenus chez 64 patients, la plupart avait moins de 24 ans et était d'origine mélanésienne. Cinq patients sont décédés (7,8%). Aucun facteur de risque socio-environnemental, aucune asplénie, séropositivité VIH ou de déficit en immunoglobuline n'a été retrouvé. Deux patients avaient du diabète et 28 sur 53 cas (52,8%) avaient un déficit en complément, dont 20 cas (71,4%) avaient un déficit en fraction terminale du complément. Ces patients déficitaires étaient principalement mélanésien (92,8%) plus précisément des îles Loyauté (62,1%). Ils étaient souvent infectés par le séro groupe Y/W135 (42,9%) ou le séro groupe B (32,1%). L'IIM était souvent plus grave et à un âge plus tardif que chez les non déficitaires (besoin de soins intensifs dans 60% contre 28,0% des cas, $p = 0,01$).

Une prévalence élevée d'un déficit en complément dans la population mélanésienne peut expliquer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des IIM en NC. Nos résultats ont pour conséquence la nécessité d'une adaptation des stratégies de vaccination contre le méningocoque en NC.

TITRE EN ANGLAIS : Invasive meningococcal disease in New Caledonia. Research of risk factors and gravity, retrospective and descriptive study of IMD cases between 2005 and 2011.

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2011

MOTS CLEFS : Infection invasive à méningocoque, déficit en complément, facteurs de risques, population mélanésienne

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
