



# Étude du Réseau collaboratif des chercheurs pédiatriques sur les infections au Canada (PICNIC) sur le paysage actuel des méningococcies invasives chez les enfants

Joan L Robinson<sup>1\*</sup>, Sergio Fanella<sup>2</sup>, Alison Lopez<sup>2</sup>, Craig Frankel<sup>3</sup>, Jane McDonald<sup>4</sup>, Mohammad Alghounaim<sup>4</sup>, Robert Slinger<sup>5</sup>, Jennifer Bowes<sup>5</sup>, Sarah Khan<sup>6</sup>, Jeannette L Comeau<sup>7</sup>, Kirk Leifso<sup>8</sup>, John Gunawan<sup>1</sup>, Michelle Barton<sup>3</sup>

## Résumé

**Contexte :** La vaccination a entraîné une diminution de l'incidence de la méningococcie invasive au Canada, mais cette infection est toujours à l'origine d'un taux de morbidité et d'une mortalité important.

**Objectifs :** L'objectif de cette étude était de déterminer la charge de morbidité et la gestion de la méningococcie invasive dans les hôpitaux pédiatriques.

**Méthodes :** Des données ont été recueillies sur tous les cas de méningococcie invasive dans huit hôpitaux pédiatriques entre 2013 et 2017.

**Résultats :** Il y a eu 17 cas de méningococcie invasive. Trois des huit hôpitaux n'avaient aucun cas. Un peu plus de la moitié des cas étaient du sérogroupe B ( $n = 9$ ); un quart ( $n = 4$ ) étaient du sérogroupe W; moins d'un quart ( $n = 3$ ) étaient du sérogroupe Y; et un était inconnu. Deux enfants infectés n'ont commencé à prendre des antibiotiques qu'au premier et au cinquième jour après la première hémodéculture, mais leur rétablissement s'est fait sans incident. Six cas ont nécessité une admission en unité de soins intensifs; deux sont morts. Six cas de méningite probable ou avérée. La thrombocytopénie a été documentée dans sept cas. Tous les cas présentaient des taux élevés de protéine C réactive. Sept enfants ont reçu plus de sept jours d'antibiotiques; sur ces sept enfants, seuls deux présentaient des complications justifiant un traitement prolongé (empyème sous-dural et genou septique). Un cathéter veineux central a été placé dans six cas.

**Conclusion :** La méningococcie invasive est désormais rare chez les enfants canadiens, mais environ un tiers des cas de notre étude ont nécessité un traitement dans l'unité de soins intensifs et deux sont morts. Les cliniciens ne semblent pas toujours être conscients qu'un cours de cinq à sept jours est suffisant pour les cas simples de bactériémie ou de méningite.

**Citation proposée :** Robinson JL, Fanella S, Lopez A, Frankel C, McDonald J, Alghounaim M, Slinger R, Bowes J, Khan S, Comeau JL, Leifso K, Gunawan J, Barton M. Étude du Réseau collaboratif des chercheurs pédiatriques sur les infections au Canada (PICNIC) sur le paysage actuel des méningococcies invasives chez les enfants. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(10):383–7. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i10a05f>

**Mots-clés :** immunisation, méningococcie, méningococcie invasive, sérototype W

## Introduction

La méningococcie invasive se manifeste par une bactériémie avec ou sans enseignement d'autres sites, y compris les méninges. Malgré les progrès notables réalisés dans le domaine des soins intensifs, la méningococcie invasive entraîne toujours

une morbidité et une mortalité importantes dans le monde entier, avec des taux de plus de 200 cas pour 100 000 habitants dans certains pays au cours de certaines années (1).

Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Service de pédiatrie, Université de l'Alberta, Edmonton, AB

<sup>2</sup> Service de pédiatrie, Université du Manitoba, Winnipeg, MB

<sup>3</sup> Service de pédiatrie, Université Western, London, ON

<sup>4</sup> Service de pédiatrie, Université McGill, Montréal, QC

<sup>5</sup> Service de pédiatrie, Université d'Ottawa, Ottawa, ON

<sup>6</sup> Service de pédiatrie, Université McMaster, Hamilton, ON

<sup>7</sup> Service de pédiatrie, Université Dalhousie, Halifax, NS

<sup>8</sup> Service de pédiatrie, Université Queen's, Kingston, ON

\*Correspondance :

[jr3@ualberta.ca](mailto:jr3@ualberta.ca)



Un nombre croissant de cas dus à une souche virulente du sérogroupe C du complexe clonal (CC) de type de séquence 11 (ST 11) a été observé pour la première fois en 1986 au Canada, avec une flambée du nombre de cas entre 1999 et 2001 (2). En réponse à ces flambées de cas, des vaccins monovalents contre le méningocoque du sérogroupe C ont été ajoutés aux programmes de vaccination systématique des nourrissons dans tout le Canada entre 2002 et 2007 (2). Toutes les juridictions fournissent une dose à l'âge de 12 mois et certaines fournissent également des doses à des âges plus jeunes (3). Une dose de vaccin quadrivalent est désormais fournie aux adolescents au Canada, à l'exception du Québec, où une dose de rappel du vaccin C monovalent est administrée (4).

L'incidence de la méningococcie invasive au Canada a diminué en passant d'environ 1,5 cas pour 100 000 habitants entre 1990 et 1992 à 0,5 cas pour 100 000 habitants entre 2006 et 2011 (5), principalement en raison de la quasi-disparition de la maladie due au sérogroupe C (6).

On ne dispose pas de données nationales actualisées sur l'utilisation des vaccins méningococciques pour les nourrissons ou les adolescents au Canada, mais en extrapolant à partir d'autres vaccins, il semble probable que le taux de vaccination soit d'environ 85 % pour le vaccin pour nourrissons et un peu moins pour le vaccin pour adolescents (7). L'efficacité du vaccin est difficile à étudier en raison de la rareté de la méningococcie invasive, mais une diminution des titres (8) et des échecs vaccinaux (9) ont été décrits dans le cas du vaccin C monovalent dans d'autres pays. À ce jour, il n'existe aucune preuve que le remplacement du sérototype ait eu lieu avec les vaccins antiméningococciques au Canada (3,6) ou ailleurs (10).

Des données nationales sur la méningococcie invasive ont été publiées dans des publications évaluées par des pairs depuis 2011 (5). L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques, la prise en charge et les résultats chez les enfants atteints de méningococcie invasive dans les hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires au Canada au cours des dernières années.

## Méthodes

Cette étude rétrospective d'examen des dossiers a été menée par le Réseau collaboratif des chercheurs pédiatriques sur les infections au Canada (Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada – PICNIC) dans huit hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires participants à Halifax, Montréal, Ottawa, Kingston, Hamilton, London, Winnipeg et Edmonton. La méningococcie invasive a été définie comme une culture sanguine positive à la bactérie *Neisseria meningitidis*. Sur chacun des sites, le laboratoire local a identifié des patients hospitalisés et des patients externes, âgés de 17 ans au plus, dont les hémocultures étaient positives à la bactérie *N. meningitidis*, du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2017. Les cas de bactériémie

avec des hémocultures positives pour des espèces autres que la *N. meningitidis* ont été exclus. Il n'y a pas eu d'autres exclusions.

Des examens de dossiers des cas identifiés par les laboratoires ont ensuite été effectués. Des données sur la démographie, l'évolution clinique, le traitement et le résultat des cas admissibles ont été saisies dans REDCap (Research Electronic Data Capture), une application web sécurisée pour la création et la gestion d'enquêtes et de bases de données en ligne, hébergées par l'Université de l'Alberta. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, l'analyse des données a été limitée à des statistiques descriptives.

L'autorisation de mener l'étude a été obtenue auprès du comité d'éthique de chaque site.

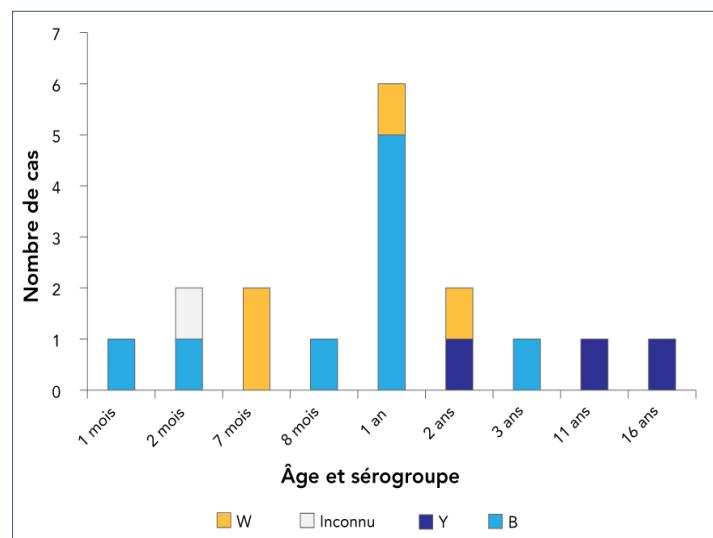
## Résultats

### Caractéristiques des cas de méningococcie invasive

De 2013 à 2017, cinq des huit sites participants ont signalé 17 cas de bactériémie à la *N. meningitidis*, dont quatre cas par an en 2013 et 2014, et trois cas par an en 2015, 2016 et 2017. Les trois autres sites n'ont pas connu de cas de bactériémie due à la *N. meningitidis*.

Cinq cas de bactériémie dus à d'autres espèces de *Neisseria* ont été exclus : deux cas de *N. sicca*, un cas de *N. mucosa*, un cas de *N. gonorrhoea* et un cas d'une espèce non identifiée. Un peu plus de la moitié des cas ( $n = 9$ ) étaient du sérogroupe B; un quart ( $n = 4$ ) étaient du sérogroupe W; moins d'un quart ( $n = 3$ ) étaient du sérogroupe Y; et un était d'un sérogroupe inconnu (figure 1).

**Figure 1 : Âge et sérogroupe des cas de méningococcie invasive ( $n = 17$ ) dans huit hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires dans les centres urbains, Canada, de 2013 à 2017**





Sur les 17 enfants, 13 étaient des garçons et six avaient moins de 12 mois (figure 1). Deux cas présentaient des conditions sous-jacentes majeures : un enfant de deux mois avait une gastroschisis réparée et un enfant d'un an souffrait d'une défaillance intestinale, et aucun de ces deux cas n'a été lié à la méningococcie invasive. Cependant, un cas de deux ans a été diagnostiqué par la suite comme souffrant d'une déficience du composant 8 du complément, qui augmente effectivement le risque de méningococcie invasive.

## Déroulement clinique des cas

Trois patients de petits hôpitaux ont été transférés vers les sites participants pour des raisons inconnues. Tous, sauf deux, ont été admis le jour de la collecte de l'hémoculture et ont commencé une antibiothérapie empirique qui a couvert la *N. meningitidis*. Un patient fébrile âgé de deux mois, dont la gastroschisis avait été réparée, a été renvoyé chez lui et admis sous antibiotiques le jour suivant, lorsque l'hémoculture a révélé la présence de bactéries Gram-négatifs. Un patient de trois ans sans antécédents de fièvre a été admis cinq jours après le prélèvement d'un échantillon de sang pour une culture lorsque la croissance de *N. meningitidis* a été constatée; la raison de l'obtention de l'hémoculture était inconnue et l'enfant était toujours bactériémique à l'admission. Dans les deux cas, le traitement retardé s'est poursuivi sans complication.

Des données sur la fièvre étaient disponibles pour 15 cas. À l'exception de l'enfant de trois ans mentionné ci-dessus qui n'a jamais été fébrile, tous ont eu de la fièvre avant ou dans les 24 heures suivant leur admission à l'hôpital. Trois enfants sont restés fébriles pendant plus de 72 heures après avoir commencé à prendre des antibiotiques appropriés; tous avaient probablement une méningite.

Six des 17 cas ont nécessité une admission à l'unité de soins intensifs, quatre d'entre eux nécessitant une respiration mécanique. Deux des patients, un jeune de 16 ans atteint du sérogroupe Y et un autre d'un an atteint du sérogroupe B, sont morts respectivement le 5<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> jour de leur séjour en soins intensifs; tous deux présentaient des tissus nécrotiques importants. Les quatre autres patients sont restés dans l'unité de soins intensifs pendant 1, 2, 6 et 22 jours. L'enfant qui est resté le plus longtemps a dû subir une amputation bilatérale sous le genou.

## Résultats de laboratoire

On ne sait pas combien d'enfants sur 17 ont subi des ponctions lombaires pour un diagnostic définitif de méningite, mais deux cas de méningite ont été prouvés et quatre étaient des méningites probables. Les deux cas avérés, pour lesquels la *N. meningitidis* a été identifiée dans le liquide céphalorachidien, étaient un enfant de deux mois et un autre de deux ans.

Les deux premiers cas probables étaient un enfant de deux mois et un enfant de sept mois présentant un liquide céphalorachidien stérile avec pléocytose (obtenue après antibiotiques); l'enfant

de sept mois a développé un empyème sous-dural. Les deux autres cas probables étaient le jeune de 16 ans décédé et un enfant d'un an qui a fait une crise fébrile et qui a été renvoyé à la maison sous amoxicilline trois jours avant la prise de sang positive; aucun des deux n'ayant subi de ponction lombaire. Parmi les autres sites d'infection, on peut citer l'arthrite septique du genou chez un enfant de deux ans et la cellulite circonférentielle du bras, que l'on pensait initialement être un syndrome de compartiment chez un enfant d'un mois.

Le nombre initial de globules blancs périphériques variait entre 2,0 et  $36,9 \times 10^9/L$  (moyenne  $17,1 \times 10^9/L$ ), le pic de numération des globules blancs allant de  $13,7$  à  $40,9 \times 10^9/L$  (moyenne  $24,3 \times 10^9/L$ ). Sept enfants ont eu une thrombocytopénie ( $< 150 \times 10^9/L$ ). Le pic moyen de protéine C réactive était de 121 mg/L dans les neuf cas où il a été mesuré (intervalle : de 50,7 à 189,9 mg/L).

## Thérapie antimicrobienne

La durée médiane de l'antibiothérapie pour la méningococcie invasive était de sept jours (minimum de cinq jours et maximum de 17 jours). Sept enfants ont reçu un traitement antibiotique de plus de sept jours; deux seulement, les cas d'empyème subdural et d'arthrite septique, ont clairement nécessité un traitement antibiotique de plus de sept jours.

Le traitement était à la ceftriaxone dans tous les cas sauf un; ce patient était traité au céfotaxime. Les patients ont été admis pour toute la durée du traitement aux antibiotiques par voie intraveineuse, à l'exception d'un patient qui a été traité le sixième (et dernier) jour en tant que patient externe. Les antibiotiques oraux ont été utilisés uniquement pour l'enfant souffrant d'arthrite septique qui a reçu un traitement de sept jours à l'amoxicilline-clavulanate après huit jours de ceftriaxone.

Dix patients ont été pris en charge avec une canulation intraveineuse périphérique uniquement; sur les sept cas restants, un enfant avait déjà reçu un cathéter central inséré par voie périphérique pour une défaillance intestinale, trois enfants ont reçu un cathéter central traditionnel, deux enfants ont reçu un cathéter central inséré par voie périphérique et un patient qui a été admis aux soins intensifs a reçu plus d'un cathéter central.

## Discussion

Sur une période de cinq ans, on a recensé 17 cas de méningococcie invasive dans huit hôpitaux pédiatriques canadiens. Bien qu'il n'y ait pas de données pour les années précédentes, de 2013 à 2017, il y a eu moins d'un cas par centre tous les deux ans, ce qui est faible si l'on considère qu'il s'agit principalement de centres de référence régionaux. Ce succès peut être attribué aux programmes d'immunisation des nourrissons et des adolescents. Néanmoins, environ un tiers des enfants ont dû être admis aux soins intensifs et deux sont morts.



Bien qu'il s'agisse d'un petit nombre de cas, un clone hypervirulent qui n'est pas bien couvert par les vaccins actuels pourrait conduire à une flambée de cas beaucoup plus importante. Par exemple, on s'inquiète de l'émergence au Canada du sérogroupe hypervirulent W ST-11 CC (11). Le sérogroupe W représentait 19 % (15/80 cas) de tous les cas de méningococcie invasive en 2016 (11) contre 24 % des cas dans l'étude actuelle. Le ST-11 CC a été détecté pour la première fois au Canada en 2014, mais a représenté 85 des 93 cas de sérogroupe W (91 %) entre 2016 et 2018 (11). Ce clone semble infecter principalement les adultes; il est possible que l'immunisation des adolescents ait permis de prévenir la maladie chez les enfants immunisés et indirectement de prévenir la maladie chez les jeunes frères et sœurs en empêchant d'être un porteur.

Le sérogroupe le plus fréquent de méningococcie invasive chez les enfants au Canada (6) et aux États-Unis (10) est le sérogroupe B. Un vaccin monovalent B pour les nourrissons et les adolescents est maintenant autorisé au Canada, mais il n'est pas utilisé de façon systématique en raison du grand nombre de vaccinations nécessaires pour prévenir un cas de méningococcie invasive (3). Le nombre absolu relativement faible de cas dus à une infection du sérogroupe B dans l'étude actuelle (neuf cas dans huit centres sur cinq ans) conforte cette décision. La première dose de vaccin peut être administrée à l'âge de deux mois (selon la province), mais une seule dose n'est probablement pas suffisante pour prévenir la méningococcie invasive.

Contrairement aux vaccins contre le sérogroupe C, le vaccin contre le sérogroupe B autorisé pour les nourrissons n'empêche pas d'être porteur, de sorte qu'une utilisation généralisée dans la population peut ne pas prévenir la maladie chez les jeunes nourrissons (12).

La gestion de la méningococcie invasive au Canada pourrait être améliorée. Sept des 17 cas ont reçu plus de sept jours d'antibiotiques (de cinq à sept jours est recommandé pour les bactériémies ou les méningites) (13); seuls deux des sept cas avaient une indication pour un traitement plus long (empyème subdural et arthrite septique). Les cliniciens partent du principe qu'une infection dont le taux de mortalité est d'environ 10 % (14) justifie une antibiothérapie plus longue, mais cela prolonge le séjour à l'hôpital et nécessite souvent la pose d'un cathéter central.

## Forces et faiblesses

La force de cette étude réside dans le fait qu'elle fournit des données sur la gestion et les résultats de la méningococcie invasive au Canada au cours des dernières années. La principale limite est que l'étude n'est pas basée sur la population; certains des huit sites participants n'ont pas de zone de chalandise définie.

En outre, tous les hôpitaux pédiatriques canadiens de soins tertiaires n'ont pas participé à l'étude. De plus, les enfants dont

le parcours est simple ou qui sont rapidement décédés peuvent n'avoir jamais été admis dans un hôpital de soins tertiaires. Une autre limite est que les données de suivi n'ont pas été collectées; les séquelles à long terme ne sont généralement pas apparentes au moment de la sortie des patients de l'hôpital.

Certains des traitements antibiotiques de longue durée peuvent avoir été prescrits pour des indications légitimes qui n'étaient pas consignées dans le dossier du patient. Les autres limites sont que seuls huit centres étaient concernés et que le statut d'immunisation n'était pas disponible.

## Conclusion

La méningococcie invasive est désormais une maladie rare dans les hôpitaux pédiatriques canadiens, bien que plus d'un tiers des cas identifiés dans huit hôpitaux pédiatriques entre 2013 et 2017 aient nécessité une admission en soins intensifs et que deux d'entre eux soient décédés. De nombreux internes en formation peuvent ne jamais voir un cas. En cette ère de gestion des antimicrobiens, il convient de rappeler aux cliniciens qu'une longue cure d'antibiotiques est rarement indiquée pour la méningococcie invasive. La surveillance continue doit être maintenue afin que les flambées de cas soient rapidement identifiées. Des études futures devraient vérifier le statut de l'immunisation.

## Déclaration des auteurs

M. B. et J. R. ont eu l'idée de l'étude, ont écrit le protocole et conçu le formulaire REDCap (Research Electronic Data Capture). J. R. a rédigé la première ébauche du manuscrit. Tous les autres auteurs ont collecté des données et examiné le manuscrit.

## Intérêts concurrents

Aucun.

## Financement

Aucun financement n'a été reçu pour cette étude.

## Références

1. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, Fermon F, Klugman KP, Ramsay M, Sow S, Zhujun S, Bhutta ZA, Abramson J. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013 Sep;11(1):17. [DOI](#) [PubMed](#)
2. De Wals P. Epidemiology and control of meningococcal disease in Canada: a long, complex, and unfinished story. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019 Nov;2019:8901847. [DOI](#) [PubMed](#)



3. Robinson JL. Update on invasive meningococcal vaccination for Canadian children and youth. *Paediatr Child Health* 2018 Feb;23(1):e1–4. [DOI](#) [PubMed](#)
4. Agence de la santé publique du Canada. Programmes de vaccination systématique et de rattrapage des provinces et des territoires pour les nourrissons et les enfants au Canada. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada (modifié 2020-07-29; accédé 2020-07-29). <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/renseignements-immunisations-provinces-et-territoires/programmes-vaccination-systematique-provinces-territoires-nourrissons-enfants.html>
5. Agence de la santé publique du Canada. La méningococcie invasive. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada (modifié 2019-11-26; accédé 2020-07-29). <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/maladies-pouvant-etre-prevenues-vaccination/meningococcie-invasive/professionnels.html>
6. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, Bettinger JA, Bettinger JA; investigators of the Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). The impact of the meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Canada between 2002 and 2012. *Clin Infect Dis* 2014 Nov;59(9):1208–15. [DOI](#) [PubMed](#)
7. Robinson JL. Potential strategies to improve childhood immunization rates in Canada. *Paediatr Child Health* 2018 Aug;23(5):353–6. [DOI](#) [PubMed](#)
8. Perrett KP, Richmond PC, Borrow R, Nolan T, McVernon J. Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2015 Mar;34(3):279–85. [DOI](#) [PubMed](#)
9. Matar R, Hong E, Levy C, Guillot M, Cohen R, Taha MK, Madhi F. Vaccine failure after meningococcal C conjugate vaccine may be linked to decline of bactericidal titers and absence of herd immunity. *Pediatr Infect Dis J* 2015 Oct;34(10):1142–3. [DOI](#) [PubMed](#)
10. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: disease trends. Atlanta (GA): CDC (modifié 2019-05-31; accédé 2020-07-29). <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html#trends>
11. Tsang RS, Hoang L, Tyrrell GJ, Minion J, Van Caeseele P, Kus JV, Lefebvre B, Haldane D, Garceau R, German G, Zahariadis G, Hanley B. Housse des cas de méningococcie invasive *Neisseria meningitidis* ST-11 du sérogroupe W au Canada, de 2016 à 2018. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2019;45(6):181–7. [DOI](#)
12. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, Maiden MC, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R, Finn A, Kahler CM, Whelan J, Vadivelu K, Richmond P. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020 Jan;382(4):318–27. [DOI](#) [PubMed](#)
13. Meningococcal infections. In: Red book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st edition. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Ithaca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. p. 550–61.
14. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, Bettinger JA; investigators of the Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015 Apr;60(8):e27–35. [DOI](#) [PubMed](#)