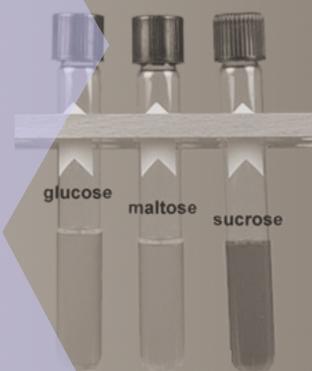
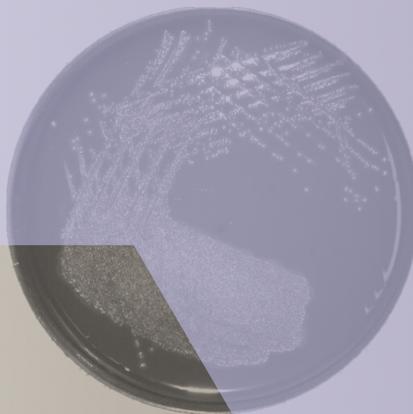
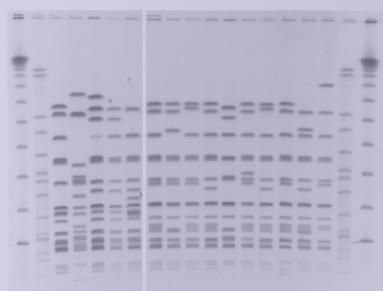


2014

RAPPORT ANNUEL



Centre National de Référence
des *Neisseria meningitidis*



Souches de *Neisseria meningitidis*
isolées en Belgique en 2014

DONNEES DE SURVEILLANCE DU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES *NEISSERIA MENINGITIDIS*

RAPPORT ANNUEL 2014

DO Maladies transmissibles et
infectieuses
Service Maladies bactériennes

Rue J. Wytsman 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.wiv-isp.be



Maladies bactériennes | Juillet 2015 | Bruxelles, Belgique
N° de dépôt : D/2015/2505/47

Auteurs

Dr Sophie Bertrand
Dr Wesley Mattheus
Dr Raymond Vanhoof

WIV-ISP
Service Maladies bactériennes
Centre national de référence des *Neisseria meningitidis*
Rue J. Wytsman 14
1050 Bruxelles | Belgique

T +32 2 642 50 89

F +32 2 642 52 40

E-mail: wesley.mattheus@wiv-isp.be ou sophie.bertrand@wiv-isp.be

e-mail général: neisseria@wiv-isp.be

www.wiv-isp.be/bacterio

Le projet est financièrement soutenu par





Remerciements

Nous remercions les instances qui nous financent, les Inspecteurs d'Hygiène qui nous communiquent régulièrement un relevé des cas déclarés ainsi que les laboratoires qui, par l'envoi de leurs souches, contribuent à une meilleure connaissance des infections à *Neisseria meningitidis*. Nous adressons également nos remerciements à Gérald Dupont, Marie Thirionet, Gabriela Serrano qui collaborent au typage moléculaire des méningocoques. Nous remercions également Tine Grammens du service des Maladies Infectieuses au sein de la population en générale pour sa contribution à la collecte de données épidémiologiques.

Le centre national de référence est partiellement subventionné par le ministère des affaires sociales par l'intermédiaire d'un fond de l'assurance santé.



Sommaire

Résumé	5
Introduction	6
Groupe 1 : Méningite et septicémie	7
Répartition selon la nature des prélèvements et de l'infection.....	7
Répartition mensuelle.....	7
Répartition par sérogroupe	8
Répartition par groupe d'âge et par sérogroupe	8
Répartition par région et par sérogroupe.....	9
Estimation de l'incidence	10
Répartition par sérotype et sous-type	12
Typage moléculaire	14
Typage moléculaire des souches appartenant au sérogroupe B	15
Typage moléculaire des souches appartenant au sérogroupe C	15
Sensibilité aux antibiotiques.....	16
Rétrospective 1991-2014.....	17
Commentaires et conclusions.....	18
Annexe	21
Liste des laboratoires qui ont envoyé leurs souches	21
Formulaire d'accompagnement d'une souche.....	22



Résumé

En 2014, sur les 162 échantillons reçus, le centre national de référence des *Neisseria meningitidis* a confirmé 87 cas d'infections invasives à méningocoques ce qui correspond à un taux d'incidence annuel de 0,78 cas/100.000 habitants. La maladie a surtout touché les enfants de moins de 5 ans (38 % des cas) et les jeunes de 15 à 19 ans (15 % des cas), avec presque autant de cas chez les hommes que chez les femmes (rapport H/F = 0,85)). Six décès consécutifs à ces infections ont été rapportés (case fatality rate = 6,9 %). Quarante et un virgule quatre pourcents des cas ont été observés en Flandre (incidence de 0,56/100000 habitants), 39,1 % en Wallonie (incidence de 0,95/100000 habitants) et 9,5 % à Bruxelles (incidence de 1,46/100000 habitants).

Le sérotype B a été retrouvé dans 69,0 % des isolations et les sérotypes C, Y et W135 dans respectivement 10,3%, 13,8%, et 3,4 % des isolations. Parmi les souches B, 48,3% étaient non sérotypable (NT) et le sérotype P3.4 (23,3 %) et les sous-types P1.14 (21,7 %) et P1.4 (20,0 %) étaient le plus souvent identifiés. Les phénotypes les plus fréquents étaient B:NT:P1.14 (13,3 %), B:4:P1.4 (11,7 %), B :NT :P1.5,2 (6,7%) et B:NT:P1.4 (6,7 %),. Parmi les souches C, celles appartenant au sérotype P2.2a (66,7 %) étaient les plus fréquentes. Six souches (8,3 %) étaient résistantes à la benzylpénicilline et 26,4 % intermédiaires.



Introduction

En 2014, le centre de référence des méningocoques a reçu de 62 laboratoires de biologie clinique, un total de 162 échantillons qui peuvent être classés en 2 groupes en fonction des formes cliniques et des sites de prélèvement :

- Groupe 1 : 142 échantillons prélevés chez des patients atteints d'infections invasives (méningite, septicémie, arthrite septique) ; dont 87 cas confirmés d'infection invasives à *Neisseria meningitidis* et 47 souches isolées chez des patients pour lesquelles la détection de *Neisseria meningitidis* n'a pu être confirmée par real time PCR ou par test biochimique (soit parce qu'il s'agissait d'un autre germe soit parce que l'échantillon était en dessous du seuil de détection).
- Groupe 2 : 20 souches isolées chez un patient atteint d'infection broncho-pulmonaire ou autres.

Les analyses suivantes ont été effectuées :

- identification biochimique de la souche ;
- détermination du sérotype par agglutination avec les antisérums A, B, C, X, Y, Z, W135 et 29E ;
- diagnostic et détermination du sérotype (A, B, C, Y, W135) par PCR à partir de LCR ou sang en l'absence de culture ;
- détermination des sérotypes (P3.1, P2.2a, P2.2b, P3.4, P3.15, P3.21) et sous-types (P1.1, P1.2, P1.3, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, P1.9, P1.10, P1.12, P1.13, P1.14, P1.15, P1.16, P1.19) des méningocoques, par « Whole-cell ELISA » à l'aide d'anticorps monoclonaux fournis par le National Institute for Biological Standards and Control (Potters Bar, U.K.) ;
- typage moléculaire des souches invasives
 - par multilocus sequence typing (MLST) ;
 - séquençage du gène *fetA* ;
 - séquençage des régions hypervariables VR1 et VR2 du gène *porA*.
- détermination par Etest® de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour 7 antibiotiques : pénicilline G, ampicilline, céfotaxime, chloramphénicol, rifampicine, ciprofloxacine et azithromycine.



Groupe 1 : Méningite et septicémie

Parmi les 142 échantillons prélevés en 2014, chez des patients atteints d'infections invasives, le centre de référence a identifié **87 *N. meningitidis***.

Pour quatre échantillons, l'identification a mené au résultat suivant :

- *Streptococcus pneumoniae*

Pour 43 autres prélèvements, aucune amplification spécifique pour *Neisseria meningitidis* positive n'a pu être obtenue si bien que ces prélèvements ont été considérés comme négatifs puisque en dessous du seuil de détection de la technique.

Répartition selon la nature des prélèvements et de l'infection

Tableau 1. *N. meningitidis* : répartition selon la nature des prélèvements (N ; 2014)

LCR	35
Sang	48
LCR et sang	4
Total	87

La souche a été isolée du sang dans 55,2 % des cas et du LCR dans 40,2% des cas.

Tableau 2. *N. meningitidis* : répartition selon la nature de l'infection (N ; 2014)

Méningite	29
Méningite +Septicémie	18
Septicémie	39
Autre	1
Total	134

6décès consécutifs à ces infections ont été signalés (case fatality rate = CFR = 6,9 %).

Répartition mensuelle

En 2014, un grand nombre de cas se sont déclarés à la fin de la saison hivernale (pic en février, *Figure 1*).

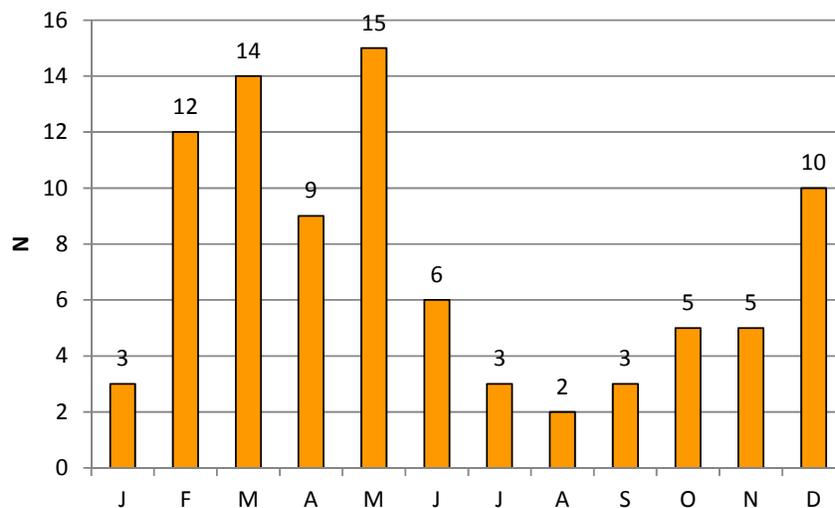


Figure 1. *N. meningitidis* : répartition mensuelle (2014)

Répartition par groupe d'âge et par sexe

40 souches ont été isolées chez des personnes du sexe masculin et 47 chez des personnes du sexe féminin, ce qui correspond à un rapport H/F de 0,85 ;. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 37,9 % des cas et les jeunes de 15 à 19 ans 14,9 % des cas (*Tableau 3* et *Figure 2*).

Tableau 3. *N. meningitidis* : répartition par groupe d'âge et par sexe (N ; 2013)



Groupe d'âge	Hommes	Femmes	Total	%	Décès
< 1 an	8	7	15	17,2	0
1 - 4 ans	8	10	18	20,7	0
5 - 9 ans	3	4	7	8,0	0
10 - 14 ans	3	0	3	3,4	0
15 - 19 ans	7	6	13	14,9	1
20 - 24 ans	3	1	4	4,6	1
25 - 44 ans	3	5	8	9,2	0
45 - 64 ans	1	5	6	6,9	2
≥ 65 ans	4	9	13	14,9	2
Total	40	47	87	100	6

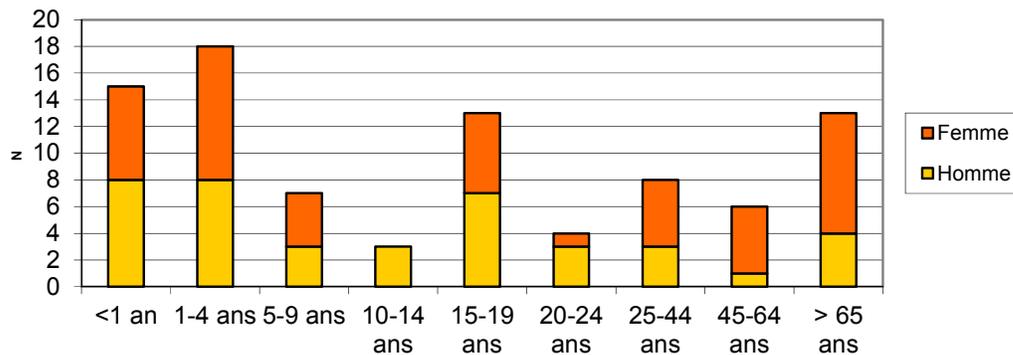


Figure 2. *N. meningitidis*: répartition par âge et par sexe (2014)

Répartition par sérotype

Le sérotype B prédominant a été retrouvé dans 69,0 % des cas alors que le sérotype C représentait 10,3 % des cas (*Tableau 4*).

Tableau 4. *N. meningitidis* : répartition par sérotype (2014)

Sérotype	N	%
A	0	0,0
B	60	69,0
C	9	10,3
X	0	0,0
Y	12	13,8
W-135	3	3,4
Non groupable	3	3,4
Total	87	100,0

Répartition par groupe d'âge et par sérotype

Le nombre d'infections dues au sérotype B était élevé chez les jeunes enfants et décroissait avec l'âge excepté dans la tranche des 15-19 ans (*Tableau 5, Figure 3 et 4*).



Tableau 5. *N. meningitidis* : répartition par groupe d'âge et par sérotype (N ; 2014)

Groupe d'âge	B	C	Y	W135	Non Groupable
< 1 an	11	2	1	1	0
1-4 ans	16	0	0	0	2
5-9 ans	5	1	1	0	0
10-14 ans	3	0	0	0	0
15-19 ans	11	1	1	0	0
20-24 ans	2	0	2	0	0
25-44 ans	6	1	1	0	0
45-64 ans	2	2	2	0	0
≥ 65 ans	4	2	4	2	1
Total	60	9	12	3	3

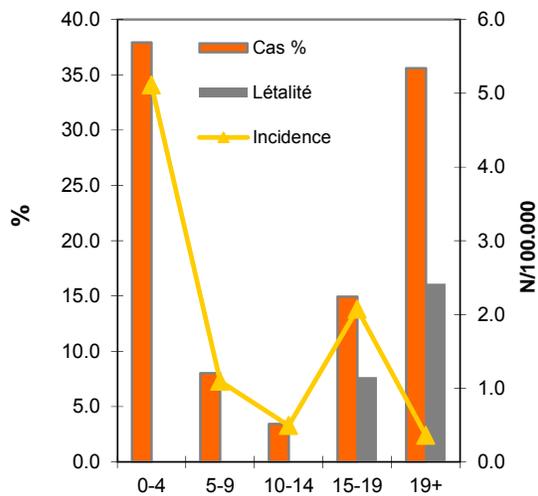


Figure 3. *N. meningitidis* : pourcentage de cas, taux de mortalité (CFR) et incidence en fonction de l'âge (% ; N/100.000 habitants ; 2014)

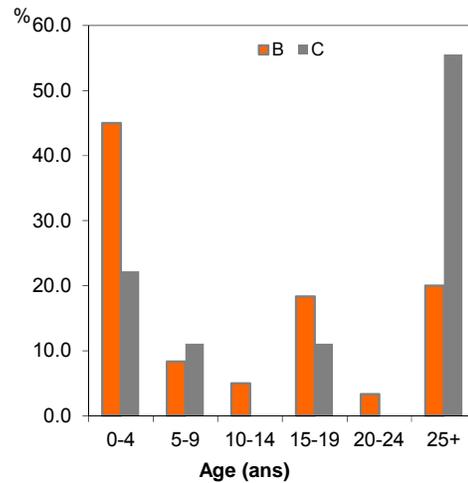


Figure 4. *N. meningitidis* : distribution des cas par âge et par sérotype (% ; 2014)

Répartition par région et par sérotype

En 2014, 41,4 % des infections invasives à méningocoques cas ont été observées en Flandre, 39,1 % en Wallonie et 9,5 % à Bruxelles (Tableau 6). Le sérotype B prédominait dans toutes les régions. Le sérotype C a principalement été retrouvé en Wallonie (6 cas sur un total de 9). C'est à Bruxelles et à Liège que le plus grand nombre de cas (respectivement 17 (19,5%) et 16 cas, 18,4 %) a été observé et ces infections étaient majoritairement dues au sérotype B.



Tableau 6. *N. meningitidis* : répartition par province et par sérotype (N ; 2014)

Région /province	NG	B	C	Y	W135	Total	%
Flandre							
Anvers	0	3	1	1	0	5	5,7
Brabant flamand	0	10	0	0	0	10	11,5
Flandre occidentale	0	9	0	1	0	10	11,5
Flandre orientale	0	4	0	4	1	9	10,3
Limbourg	0	2	0	0	0	2	2,3
	0	28	1	6	1	36	41,4
Bruxelles							
	0	11	2	2	2	17	19,5
Wallonie							
Brabant wallon	0	1	0	2	0	3	3,4
Hainaut	0	8	2	1	0	11	12,6
Liège	2	10	3	1	0	16	18,4
Luxembourg	0	1	0	0	0	1	1,1
Namur	1	1	1	0	0	3	3,4
	3	21	6	4	0	34	39,1

Estimation de l'incidence

Au niveau des arrondissements, les incidences les plus élevées ont été notées dans ceux de **Roeselare** : 2,7/100.000 hab., **Ath**: 2,3/100.000 hab., **Liège** : 1,8/100.000 hab. et Vervier 1,8/100.000 hab (*Tableau 7 et Figure 5*).

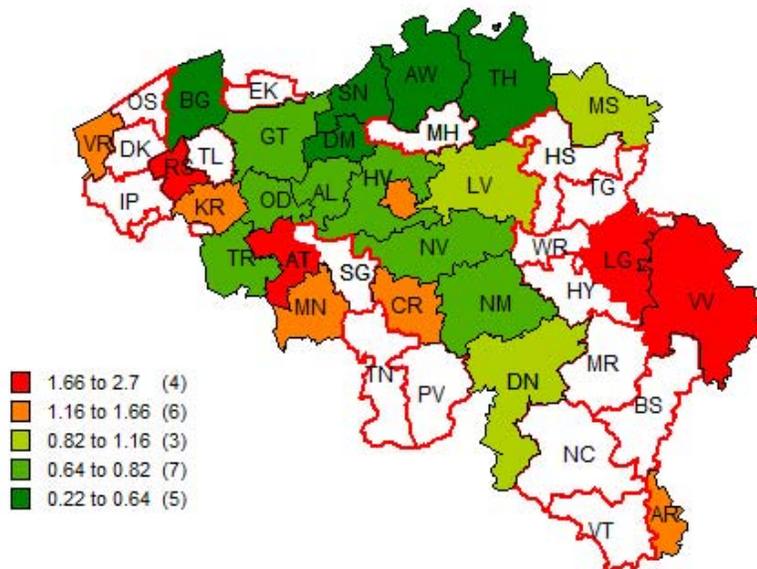


Figure 5. *N. meningitidis* : incidence par arrondissement



Tableau 7. N. meningitidis : incidence des sérogroupe B et C par arrondissement (2014 ; N/100.000 habitants)

Arrondissement	Notation	Population	N cas	Incidence globale	Incidence B	Incidence C
Antwerpen	AW	1,022,140	4	0.39	2	0.20
Mechelen	MH	333,132	0	0.00	0	0.00
Turnhout	TH	447,447	1	0.22	1	0.22
Bruxelles/Brussel	B	1,163,486	17	1.46	11	0.95
Halle-Vilvoorde	HV	612,613	5	0.82	5	0.82
Leuven	LV	494,653	5	1.01	5	1.01
Nivelles	NV	390,966	3	0.77		0.00
Brugge	BG	279,400	1	0.36	1	0.36
Diksmuide	DK	50,698	0	0.00	0	0.00
Ieper	IP	106,208	0	0.00	0	0.00
Kortrijk	KR	284,581	4	1.41	3	1.05
Oostende	OS	153,962	0	0.00	0	0.00
Roeselare	RS	148,150	4	2.70	4	2.70
Tielt	TL	91,670	0	0.00	1	1.09
Veurne	VR	60,839	1	1.64	1	1.64
Aalst	AL	282,080	2	0.71	1	0.35
Dendermonde	DM	197,022	1	0.51	0	0.00
Eeklo	EK	83,109	0	0.00	0	0.00
Gent	GT	541,310	4	0.74	2	0.37
Oudenaarde	OD	122,081	1	0.82	0	0.00
Sint-Niklaas	SN	243,330	1	0.41	1	0.41
Ath	AT	85,769	2	2.33	1	1.17
Charleroi	CR	429,446	5	1.16	4	0.93
Mons	MN	257,010	3	1.17	2	0.78
Mouscron	MC	74,665	0	0.00	0	0.00
Soignies	SN	187,563	0	0.00	0	0.00
Thuin	TN	150,991	0	0.00	0	0.00
Tournai	TR	146,598	1	0.68	1	0.68
Huy	HY	111,308	0	0.00	0	0.00
Liège	LG	617,551	11	1.78	7	1.13
Verviers	VV	284,522	5	1.76	3	1.05
Waremmes	WR	78,353	0	0.00	0	0.00
Hasselt	HS	418,428	0	0.00	0	0.00
Maaseik	MS	237,288	2	0.84	2	0.84
Tongeren	TG	200,564	0	0.00	0	0.00
Arlon	AR	60,284	1	1.66	1	1.66
Bastogne	BS	46,366	0	0.00	0	0.00
Marche	MR	55,532	0	0.00	0	0.00
Neufchâteau	NC	61,571	0	0.00	0	0.00
Virton	VT	53,093	0	0.00	0	0.00
Dinant	DN	108,460	1	0.92	0	0.00
Namur	NM	310,128	2	0.64	1	0.32
Philippeville	PV	66,149	0	0.00	0	0.00
Belgique		11,150,516	87	0.78	60	0.54

Au niveau des provinces, les incidences les plus élevées ont été relevées dans la région de Bruxelles (1,5/100.000 hab) et la province de Namur (1,5/100.000 hab.). Les incidences les plus faibles ont été enregistrées dans les provinces du Limbourg (0,2/100.000 hab.) , Anvers (0,3/100.000 hab.) et du Luxembourg (0,4/100.000 hab.).

Au niveau régional, l'incidence atteignait 0,56/100.000 hab. en Flandre, 1,46/100.000 hab. à Bruxelles et 0,78/100.000 hab. en Wallonie.

Au niveau national, l'incidence des infections invasives à méningocoques était de 0,78 cas /100.000 habitants en 2013.



Répartition par sérotype et sous-type

La répartition par sérotype et sous-type des 74 souches de méningocoques typées (tous sérogroupes confondus) est illustrée par la Figure 6 (à l'exception de P1.6 = 8,0 % = PorA-VR3, non repris dans la figure).

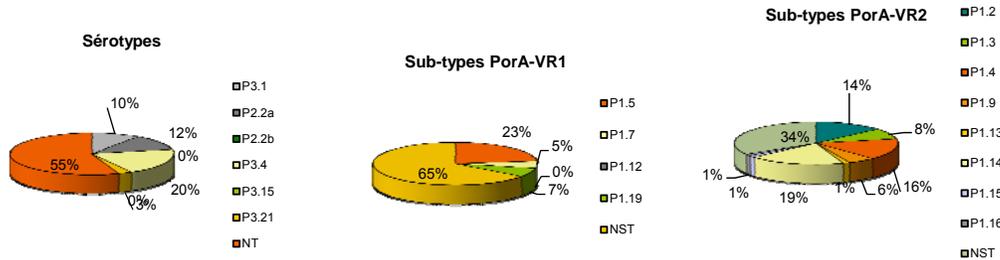


Figure 6 : *N. meningitidis* : distribution par sérotypes et sous-types (% ; 2014)

En 2014, 53 souches sur 60 appartenant au séro groupe B étaient revivifiables et ont pu être analysées par sérologie classique. Parmi ces 53 souches typées, le sérotype P3.4 (26,4 %) et les sous-types P1.14 (24,6 %) et P1.4 (22,6 %) étaient les plus fréquemment rencontrés. Les souches non typables (NT) représentaient 54,7 % des souches B (Tableau 8). La combinaison sérotype P3.4, sous-type P1.4 (phénotype B:4:P1.4) totalisait 13,2 % des souches du séro groupe B et les phénotypes B:NT:P1.14, B:NT:P1.4 et B:21:P1.14 respectivement 15,1 ; 7,5 et 3,4 % des souches du séro groupe B. Les souches B:NT:P1.5,2 ont été détectées dans 7,5 % des cas B.

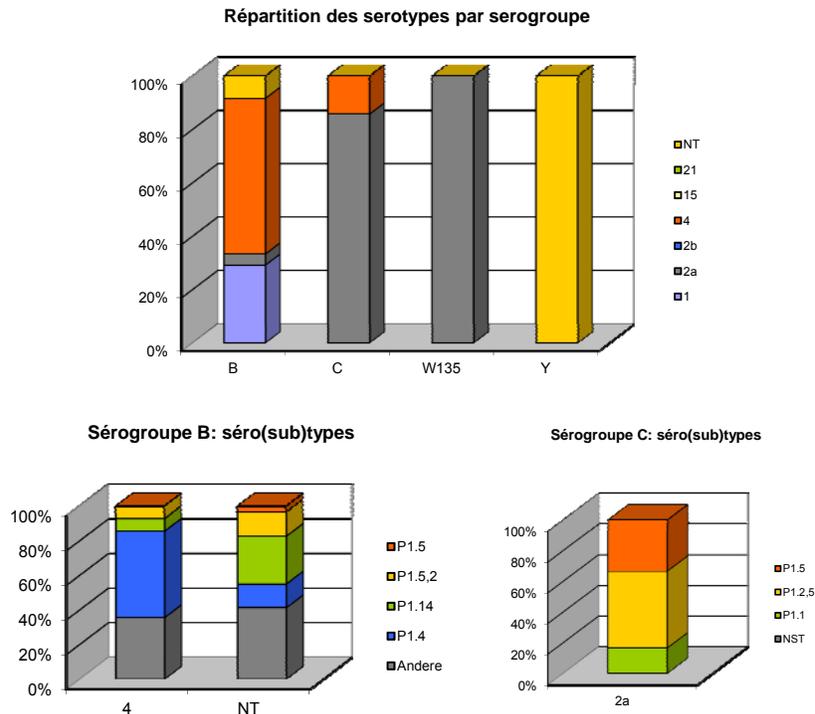


Figure 7. *N. meningitidis*: Répartition des sérotypes par séro groupe et des séro-soustypes par sérotype pour les séro groupe B et C (%; 2014).

En 2014, 7 souches sur 9 du séro groupe C étaient revivifiables et ont pu être analysées par sérologie classique. La majorité des souches du séro groupe C appartiennent au sérotype P2.2a (85,7 %) (Figure 7 et Tableau 9).



Tableau 8. *N. meningitidis* : répartition par sérotype et sous-type - Séro groupe B (N=53 ; 2014)

Sous-types	Sérotypes							Total
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Non typable	
Non sous-typable	-	-	-	2	-	-	1	3
P1.13,19	1	-	-	-	-	-	-	1
P1.14	2	-	-	1	-	2	8	13
P1.16	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.19	1	-	-	-	-	-	2	3
P1.19,15	1	-	-	-	-	-	-	1
P1.4	1	-	-	7	-	-	4	12
P1.5	-	1	-	-	-	-	1	2
P1.5,2	-	-	-	1	-	-	4	5
P1.6	1	-	-	-	-	-	3	4
P1.7	-	-	-	1	-	-	3	4
P1.9	-	-	-	1	-	-	3	4
Non sous- typable	-	-	-	2	-	-	1	3

Tableau 9. *N. meningitidis* : répartition par sérotype et sous-type - Séro groupe C (N=14 ; 2013)

Sous-types	Sérotypes							Total
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Non typable	
P1.1	-	1	-	-	-	-	-	1
P1.14	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.5	-	2	-	-	-	-	-	2
P1.5,2	-	3	-	-	-	-	-	3
Total	0	6	0	0	0	0	0	7

Les sérotypes et sous-types des souches appartenant aux sérogroupe W-135 et Y sont présentés respectivement dans les Tableaux 10 et 11.

Tableau 10. *N. meningitidis* – Séro groupe W-135 (N=2, 2014)

Sous- types	Total		
	2a	Non typable	
P1.5,2	2	0	2
Total	2	0	2

Concernant les souches appartenant au séro groupe Y, seul le sérotype NTa été détecté (Tableau 11). Une souche n'était pas revivifiable et n'a pu être testée.

Tableau 11. *N. meningitidis* – Séro groupe Y (N=12; 2014)

Sous-types	Total	
	Non typables	Total
P1.3,6	5	5
P1.5	3	3
P1.3	1	1
Non sous- typable	3	3
Totaal	12	12



Typage moléculaire

Le typage moléculaire des *Neisseria meningitidis* est basé sur le séquençage d'un certain nombre de gènes ou de morceaux de gènes. Parmi ceux-ci, les 2 régions hypervariables du gène *porA* (VR1 et VR2) de l'ensemble des souches reçues en 2014 (N=79) ont été analysées par séquençage (<http://pubmlst.org/neisseria/PorA>). Le séquençage de *porA* résulte en un profil qui, dans une grande mesure, correspond au sérotypage de la protéine PorA par les méthodes de sérologie classique (puisque la nomenclature est conservée). Cependant, l'analyse moléculaire de *porA* permet une analyse plus précise, et plus large ce qui conduit à la détection d'une plus grande variété de régions hypervariables VR1, VR2 et VR3 en comparaison avec les méthodes de sérologies classiques limitées par le nombre d'anticorps disponibles sur le marché.

Le séquençage du gène *fetA* (<http://pubmlst.org/neisseria/FetA>) a également été réalisé sur l'ensemble des souches isolées en 2014. Ces analyses moléculaires sont combinées à l'analyse par *multi-locus sequence typing* (MLST) qui consiste dans le séquençage de 7 gènes de ménage. En 2014, l'analyse par MLST a été réalisée sur la totalité des souches. La MLST combinée aux séquençages du gène *fetA* et des régions hypervariables VR1 et VR2 du gène *porA* permet une analyse fine de la clonalité des souches reçues par le CNR (dbase op <http://pubmlst.org/neisseria>) (Figure 8).

De plus ce typage moléculaire, permet de classifier les souches de méningocoque selon la nouvelle nomenclature décrite par Jolley en 2007 (Jolley *et al.*, FEMS Microbiol Rev 31 2007 89-96). Cette nouvelle nomenclature ne reprend plus le sérotype des souches (déterminé par la protéine PorB). Elle se présente comme suit :

Sérogroupe : *porA* VR1,VR2,VR3:*fetA* VR:MLST Séquence Type (complexe clonal)

Exemples sur quelques souches représentatives isolées en Belgique:

B:P1.7-2,4:F1-5:ST-41(cc-41/44)

B:P1.22,14:F5-1:ST-269 (cc-269)

C:P1.5,2-1:F3-3:ST-11 (cc-11/ET-37 complex)

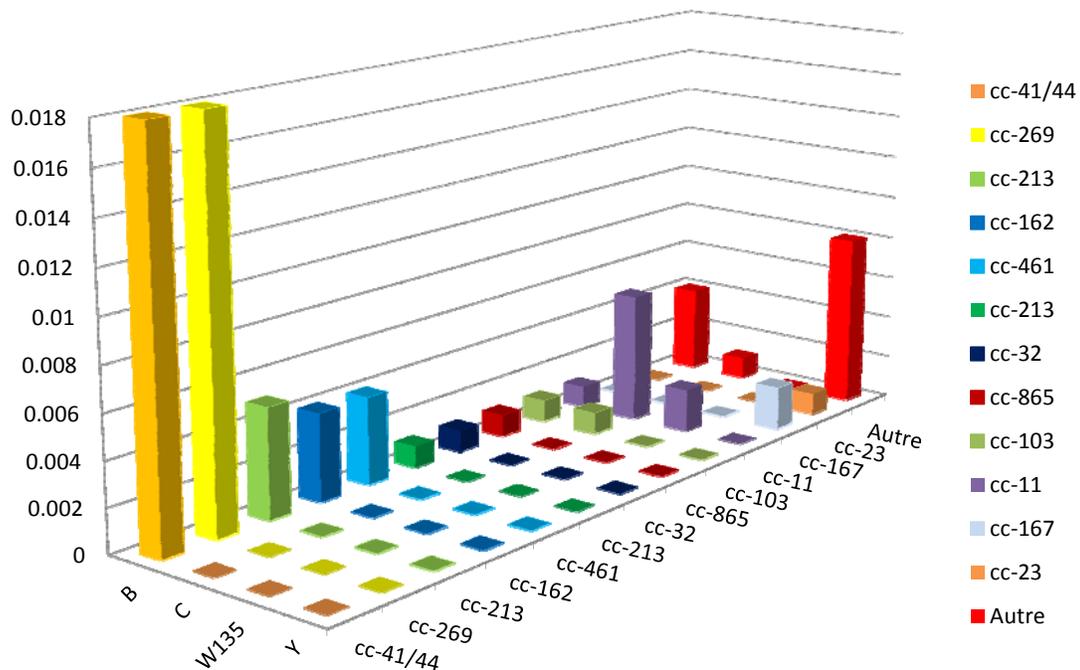


Figure 8. *N. meningitidis*: répartition des complexes clonaux par sérogroupe (N; 2014)



Typage moléculaire des souches appartenant au séro groupe B

Le séquençage du gène *fetA* et des régions hypervariables du gène *porA* a été réalisé sur l'ensemble des souches isolées en 2014. Dix-sept souches sur 55 appartenant au séro groupe B présentent l'allèle F5-1 (*fetA*) parmi lesquelles 8 appartiennent au groupe P1.22,14 et 3 au groupe P1.5-1,2-2. Toutes les souches de ces deux groupes (P1.22,14:F5-1 et P1.5-1,2-2:F5-1) appartiennent au complexe clonale cc-269. Le deuxième groupe le plus représenté présente l'allèle F1-5 (n=10), parmi lesquelles 9 appartiennent au groupe P1.7-2,4 (*porA* VR1 et VR2) et au complexe clonale cc-41/44 complexe/lineage 3 (Tableau 12 et 13).

Parmi les souches appartenant au séro groupe B (n=58), le complexe clonale cc-41/44 (n=18) est le plus fréquent suivi par cc-269 (n=18). Parmi les souches appartenant au cc-41/44 l'allèle FetA F1-5 (n=9) était majoritaire et parmi le cc-269, l'allèle F5-1 (n=16) est la plus fréquente.

Les souches présentant le phénotype B:4:P1.4 (n=7), appartiennent quasiment toutes au complexe clonal cc-41/44 (n=7) et B:NT:P.14 (n=8) au complexe clonal cc-269 (n=9).

Concernant le gène *fetA*, 15 allèles différents ont été identifiés en 2014. 31,5 % des souches présentaient l'allèle F5-1 et 18,5 % présentaient l'allèle F1-5. Allèle F5-1 n'a été détectée que dans des souches appartenant au séro groupe B et majoritairement au complexe clonal cc-269 (16/17). L'allèle F1-5 est associé au séro groupe B et majoritairement au complexe clonale cc-41/44 (9/10).

Les souches identifiées par sérologie classique B:NT:P1.14 ou B:21:P1.14 présentent le phénotype B:P1.22,14 grâce au séquençage des régions hypervariables du gène *porA*. De même les souches identifiées par sérologie B:4:P1.4 et B:NT:P1.4 ont comme phénotype, selon la nouvelle nomenclature, B:P1.7-2,4.

Parmi le séro groupe B, les phénotypes les plus fréquents sont:

B:P1.22,14:F5-1:ST-269 (cc269)

B:P1.7-2,4:F1-5:ST-41(cc41/44Lineage 3)

B:P1.22,14:F5-5:ST-213 (cc213)

Tableau 12. Combinaisons *porA/fetA* les plus fréquemment rencontrées en 2014 (une représentation de quelques combinaisons détectées est présentée dans ce tableau) (N= 55; 2014)

B	F1-5	F5-1	F1-7	F5-5	F5-9	F5-12
7-2,4	9	0	0	0	3	0
22,14	0	8	0	4	0	0
5-1,2-2	0	3	0	0	0	0
22,9	1	0	0	0	0	2
18,25	0	0	2	0	0	0

Tableau 13. Combinaison MLST/*fetA* les plus fréquemment rencontrées en 2014 (N=55; 2014)

B	F1-5	F5-1	F5-5	F5-2	F5-9
cc-41/44	9	0	1	0	0
cc-269	1	16	0	0	0
cc-213	0	0	5	0	0
cc-162	0	0	0	0	4

Typage moléculaire des souches appartenant au séro groupe C

Le complexe clonal a pu être obtenu pour toutes les souches du séro groupe C (N=8). Six souches appartiennent au complexe clonale cc-11 qui est caractéristique de ce séro groupe. Trois de ces 6 souches présentent la formule suivante P1.5,2:F3-3 :ST-11 (cc-11 /ET-37 complexe). Concernant les deux autres



souches n'appartenant pas au complexe clonale 11, l'une présente les caractéristiques suivantes : C: P1.22,14:F3-2: ST-521 et l'autre C: P1.18-1:F5-12: ST-103.

Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité de 72 souches de *N. meningitidis* isolées d'infections invasives en 2013 a été testée par Etest vis-à-vis de la pénicilline G, de l'ampicilline, du céfotaxime, du chloramphénicol (antibiotiques de traitement), de la rifampicine, de la ciprofloxacine et de l'azithromycine (antibiotiques de prophylaxie).

Toutes les souches testées étaient sensibles au chloramphénicol, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et à l'azithromycine (*Tableau 14*).

Cinquante et une souches (70,8%) étaient sensibles à l'ampicilline et 21 souches (29,2 %) intermédiaires ($0,25 \leq \text{CMI} \leq 1 \mu\text{g/ml}$). Quarante sept souches (65,3%) étaient sensibles à la pénicilline G. Parmi les vingt-cinq souches (34,7%) présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline (20 B, 3 C, 1 Y et 1 W135), 19 (26,4%) étaient intermédiaires ($0,12 \leq \text{CMI} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$) et 6 (8,3 %) étaient résistantes ($\text{CMI} > 0,25 \mu\text{g/ml}$).

Tableau 14. *N. meningitidis* : résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques (2014)

Antibiotiques	Concentration minimale inhibitrice (CMI) en $\mu\text{g/ml}$				% sensibilité
	Seuil sensibilité *	Intervalle	50 %	90 %	
Pénicilline G	$\leq 0,06^*$	0,002 - 0,5	0,047	0,25	65,3
Ampicilline	$\leq 0,12^*$	0,002 - 0,75	0,047	0,5	70,8
Céfotaxime	$\leq 0,12^*$	0,003 - 0,016	0,016	0,016	100
Chloramphénicol	$\leq 2^*$	0,75 - 2	1	1,5	100
Rifampicine	$\leq 0,25^*$	0,003 - 0,19	0,016	0,094	100
Ciprofloxacine	$\leq 0,03^*$	0,002 - 0,012	0,004	0,006	100
Azithromycine	$\leq 2^{**}$	0,047 - 1,5	0,19	0,5	100

*EUCAST 2014

** CLSI vers 2007



Rétrospective 1991-2014

Tableau 15. *N. meningitidis* : incidence et répartition des souches par séro groupe (1991-2014)

Année	Incidence	Souches N	Sérogroupe				
	N/100.000		B %	C %	W135 %	Y %	Autres %
1991	1,0	96	84,6	13,2	1,1	0,0	1,1
1992	1,2	119	80,1	14,7	4,3	0,0	0,9
1993	1,4	144	76,7	17,8	1,6	0,8	3,1
1994	1,3	133	81,0	13,2	2,5	0,0	3,3
1995	2,0	200	86,0	11,0	0,0	1,8	1,2
1996	2,1	210	91,0	7,0	1,5	0,5	0,0
1997	2,4	246	84,5	12,5	1,7	1,3	0,0
1998	2,2	229	75,5	20,8	2,3	0,9	0,5
1999	2,9	297	71,4	27,5	0,4	0,7	0,0
2000	2,6	267	64,2	33,0	1,6	0,8	0,4
2001	3,7	380	47,5	49,4	2,8	0,0	0,3
2002	2,5	262	63,6	35,2	0,4	0,8	0,0
2003	2,2	228	75,8	21,5	1,4	0,9	0,4
2004	1,5	157	80,5	13,6	3,2	2,0	0,7
2005	1,6	171	83,6	10,5	3,5	1,8	0,6
2006	1,3	138	82,6	8,00	5,8	3,6	0,0
2007	1,5	160	87,5	10,0	0,6	1,3	0,6
2008	1,0	111	82,9	11,7	2,7	0,9	1,8
2009	1,0	104	81,7	6,7	3,8	4,8	2,9
2010	0,9	96	79,2	10,4	4,2	4,2	2,1
2011	1,0	112	75,9	13,4	0,9	8,0	1,8
2012	1,1	123	70,7	17,1	2,4	7,3	1,6
2013	1,2	134	78,4	10,4	0,7	5,2	5,2
2014	0,8	87	69,0	10,3	3,4	13,8	3,4



Commentaires et conclusions

De 1991 à 2001, l'incidence annuelle des infections invasives à méningocoques, calculée sur base du nombre de cas confirmés par le Centre de référence, est passée de 1 à 3,7 cas par 100.000 habitants, en Belgique (Figure 9). Cette augmentation d'incidence était associée à des variations :

- dans la distribution par séro groupe et sérotype avec une élévation de la fréquence des isoléments de séro groupe B et de sérotype P3.4 (B:4:P1.4) jusqu'en 1996 (Figure 10) et, depuis 1997, une augmentation des infections dues au séro groupe C, sérotype P2.2a (C:2a:P1.2,5 ; C:2a:P1.5) ;
- dans la distribution géographique, avec une forte élévation du nombre de cas en Flandre (Figures 11 et 12).
- Dans la distribution par tranche d'âge: plus de cas entre 15 et 19 ans (Figure 13);

En 2001, le séro groupe C (49 %) est devenu prédominant. Au vu de l'incidence élevée des infections à méningocoques C (1,7/100.000 en 2001), une campagne nationale de vaccination gratuite par le vaccin anti-méningocoque C conjugué a été décidée afin de protéger les enfants âgés de 1 à 5 ans. En communauté flamande où le nombre de cas était plus élevé, la campagne de vaccination a démarré en novembre 2001 et s'est terminée en décembre 2004 ; elle ciblait les jeunes de 1 à 18 ans. En communautés française et germanophone, la campagne limitée aux enfants de 1 à 5 ans, a débuté en mars 2002 et s'est achevée en septembre 2002. La vaccination à l'âge de 12-15 mois, contre le méningocoque C, a été intégrée dans le calendrier vaccinal de base de l'enfant en 2002.

Entre 2001 et 2004, l'incidence annuelle des infections invasives à méningocoques est passée de 3,7 à 1,5 cas par 100.000 habitants. En effet, suite à la campagne de vaccination, le nombre de cas attribués au séro groupe C a chuté de 88 % à l'échelle nationale, de 93 % en Flandre et de 78 % en Wallonie. Les infections dues au séro groupe C ont diminué dans toutes les tranches d'âge (Figure 11). Dans la tranche d'âge des 1-5 ans, ciblée par la campagne nationale, une diminution de 90 % des infections dues au séro groupe C a été observée. Chez les 1-18 ans, la diminution était de 94 % et chez les plus de 18 ans, elle était de 78 %.

Entre 2004 et 2007, l'incidence annuelle des infections invasives à méningocoques fluctuait autour de 1,5 cas/100.000 habitants et le séro groupe C qui représentait environ 10 % des cas, touchait davantage d'adultes que de jeunes de moins de 20 ans. Depuis 2008, l'incidence se situe autour de 1 cas/ 100.000 habitants.

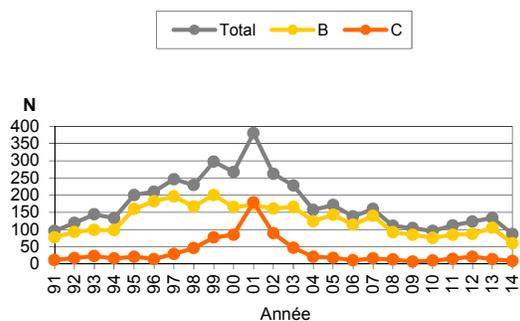


Figure 9. N. meningitidis : évolution des méningococcies (N ; 1991-2014)

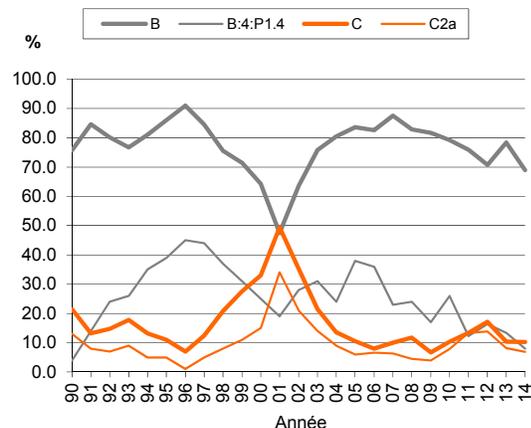


Figure 10. N. meningitidis : évolution des principaux séro groupes et sérotypes (%) ; 1990-2014)

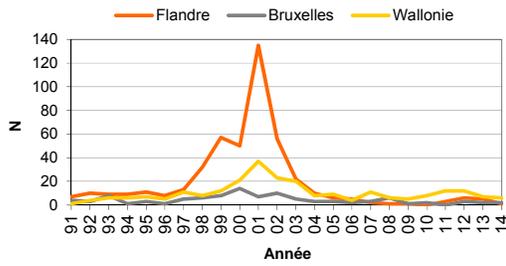


Figure 11. N. meningitidis : distribution régionale des cas (N ; 1991-2014)

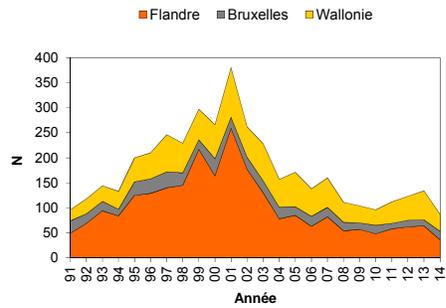


Figure 12. N. meningitidis : distribution régionale des cas C (N ; 1991-2014)

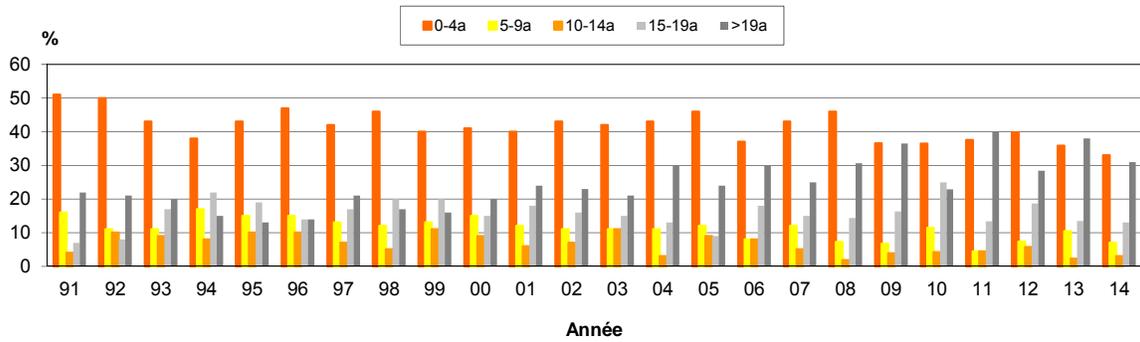


Figure 13. N. meningitidis : évolution de la distribution des cas C par tranche d'âge (N ; 1991-2014)



En 2014, les changements à signaler par rapport à l'année précédente sont les suivants :

- Le nombre de cas confirmés par le Centre de référence a diminué de 35,1 % (de 134 en 2013 à 87 en 2014) ;
- La proportion de cas dus au séro groupe C a resté égal à 2013 (10,4 %) en 2014 alors que le nombre de cas lié au séro groupe B a diminué (de 78,4% en 2013 à 69,0 % en 2014) ;
- Parmi le séro groupe B, on note une diminution du sérotype P3.4 (37,8 % en 2012, et 38,5% en 2013 à 10,3% en 2014) et une augmentation des souches non-typables (de 51,9 % en 2012 et 36,3% en 2013 à 54,7% en 2014) ; le sous-type P1.4 a légèrement diminué en 2014 (27,5% en 2013 à 22,6% en 2014) et le sous-type P1.14 a légèrement augmenté (20,9% en 2013 à 24,5% en 2014); Le phénotype B :4 :P1.4 représente 13,2% des cas liés au séro groupe B (contre 19,8 % en 2013) tandis que le phénotype B :NT :P1.14 représente 15,1 % des souches B (contre 20,9 % en 2011, 12,2% en 2012 et 9,9% en 2013) ;
- Le séro groupe C (10,3 % des cas) a été observé essentiellement en Wallonie ;
- Au sein du séro groupe C, le sérotype P2.2a a été observé dans 85,7 % des cas (vs 80,9 % en 2012 et 78,6% en 2013) et le sérotype P2.2b n'a pas été observé cette année ;
- Le taux de mortalité (CFR) calculé sur base des décès communiqués au centre de référence (6 décès : 2B, 3Y et 1W135) est de 6,9 % en 2014 vs 7,3 % en 2012 et 6,7% en 2013 ;
- Le pourcentage de souches présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline G a continué à diminuer (34,7% en 2014 versus 19,1% en 2013 et 31,8% en 2012).

Conclusion

Depuis 2002, une diminution de l'incidence des infections invasives à méningocoques est observée en Belgique. Ce déclin s'explique par la diminution du nombre d'infections dues au séro groupe C suite à l'introduction de la vaccination mais aussi à une diminution des infections du séro groupe B. En 2014, l'incidence est stabilisée à son niveau endémique du début des années 90 (0,8 cas/100.000 habitants).



Annexe

Liste des laboratoires qui ont envoyé leurs souches

Province d'Anvers :

- ZNA Stuivenberg, Antwerpen
- St.-Vincentiusziekenhuis, Antwerpen
- Klina A.Z., Brasschaat
- St.-Elisabeth, Herentals
- H. Hartziekenhuis, Lier
- St.-Elisabeth, Turnhout
- A.Z. St.-Jozef, Turnhout

Province de Flandre Orientale :

- O.L.-Vrouwziekenhuis, Aalst
- A.Z. St.-Vientius, Deinze
- A.Z. St.-Blasius, Dendermonde
- A.Z. ALMA, Eeklo
- A.Z. St.-Lucas, Gent
- A.Z. Jan Palfijn, Gent
- A.Z. Maria Middelaes, Gent
- A.Z. Nikolaas, St.-Niklaas
- V.Z.W. Werken Glorieux, Ronse

Province de Flandre Occidentale :

- A.Z. St.-Lucas, Assebroek
- A.Z. St.-Jan, Brugge
- R.Z. J. Yperman, Ieper
- St.-Jozefkliniek, Izegem
- A.Z. Groeninge, Kortrijk
- Ziekenhuis H. Serruys, Oostende
- H. Hartziekenhuis, Roeselare
- St.-Rembert Ziekenhuis, Torhout

Province de Limbourg :

- Z.O.L. Campus St.-Jan, Genk
- Virga Jesse Ziekenhuis, Hasselt
- Salvatorziekenhuis, Hasselt
- Mariaziekenhuis, Overpelt
- R.Z. St.-Trudo, St.-Truiden
- L.K.O.-L.M.C., St.-Truiden

Province de Brabant Flamand :

- Labo MCH, Leuven
- U.Z. Leuven
- Regionaal Ziekenhuis H. Hart, Tienen
- A.Z. Jan Portaels, Vilvoorde

Bruxelles :

- U.Z. Brussel
- Cliniques de l'Europe, site Ste-Elisabeth
- Clinique St-Jean
- Cliniques Universitaires St-Luc
- C.H.U. Saint-Pierre
- H.I.S. site J. Bracops
- Hôpital Erasme
- C.H.U. Brugmann
- Labo L.B.S.

Province de Brabant Wallon :

- Hôpital de Braine l'Alleud/Waterloo
- Clin. St-Pierre, Ottignies

Province de Hainaut:

- Clin. Notre Dame, Charleroi
- C.H.U. Charleroi
- Hôpital de Jolimont, Haine-St-Paul
- Centre Hospitalier de Tivoli, La Louvière
- Hôpital A. Paré, Mons
- Refuge de la Sainte famille, Mouscron
- CHR de la Haute Senne, Soignies
- Clinique Notre-Dame, Tournai

Province de Liège :

- Hôpital de la Citadelle, Liège
- Clinique St-Joseph, Liège
- C.H.U. Liège
- Clinique Reine Astrid, Malmédy
- C.H. Peltzer- La Tourelle, Verviers
- Laboratoire Olivier, Villers-le-Bouillet
- C.H. du Bois de l'Abbaye, Seraing

Province de Luxembourg :

- Labo des Cliniques du Sud Luxembourg, Arlon
- Hôpital Princesse Paola, Aye
- Centre Hospitalier de l'Ardenne, Libramont

Province de Namur :

- C.H.R. Val de Sambre, Auvelais
- C.H.D. Dinant
- C.H.R. Namur
- Clinique Ste-Elisabeth, Namur



Formulaire d'accompagnement d'une souche



WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT
VOLKSGEZONDHEID
INSTITUT SCIENTIFIQUE
DE SANTÉ PUBLIQUE

Direction **Maladies Transmissibles et Infectieuses**
CNR Méningocoques
Service scientifique **Maladies bactériennes**
Rue Juliette Wytsman 14 | 1050 Bruxelles | Belgique
www.wiv-isp.be

T. Sophie Bertrand 02/ 642 50 82
T. Wesley Mattheus 02/642 50 89
F. 02/ 642 52 40
E-mail : neisseria@wiv-isp.be

SURVEILLANCE DES MALADIES INFECTIEUSES

Formulaire à renvoyer avec l'échantillon au Centre de Référence (adresse ci-dessus)

* Identification du laboratoire qui envoie la souche

Nom du responsable :
Nom du laboratoire :
Service :
Adresse :
Code postal/Localité :
Tél. : Fax :
E-mail :

Renseignements concernant le patient

* Nom :
* Sexe : H F inconnu
* Date de naissance (ou âge) :
* Code postal/Localité :
Profession :
Nationalité :
Séjour récent à l'étranger : oui non
Si oui, pays ou région :

Renseignements concernant l'échantillon

Identification probable :
* Numéro d'identification :
Basée sur :
 examen microscopique direct
 recherche d'antigènes solubles
 identification biochimique de la culture
 MALDI-TOF MS
 méthodes sans culture : PCR
 sérologie
* Nature :
 L.C.R.
 expectoration
 sang
 écoulement urétral / vaginal
 frottis de gorge.
 pus :
 autre :
 inconnu
* Date de l'isolement : (jj/mm/aaaa)

Cadre réservé au Centre de Référence

Vaccination

Le patient a-t-il été vacciné ? oui non inconnu
Si oui, en quelle année ?

Renseignements complémentaires

* Données cliniques :

méningite
 septicémie
 méningite + septicémie
 inconnu
 autre :

Données épidémiologiques (ex. : cas importé, cas groupé, résistance particulière, traitement, ...):
.....
.....

* Evolution :

guérison
 favorable
 décès
 inconnu

Remarques :
.....
.....

* à compléter absolument

MALADIES TRANSMISSIBLES ET INFECTIEUSES
Site Uccle : Rue Engeland 642 | 1180 Bruxelles | Belgique
Site Ixelles : Rue Juliette Wytsman 14 | 1050 Bruxelles | Belgique
T + 32 2 373 31 11 | F + 32 2 373 32 82

SIÈGE CENTRAL
Rue Juliette Wytsman 14 | 1050 Bruxelles | Belgique
T + 32 2 642 51 11 | F + 32 2 642 50 01



FORM 12/MC/06/F v4

p. 1/1

Responsables du CNR

Dr. S. Bertrand, Dr. W. Mattheus,

Dr. R. Vanhoof.

T + 32 2 642 50 89

F + 32 2 642 52 40

Neisseria@wiv-isp.be | www.wiv-isp.be/bacterio

SIÈGE CENTRAL

Rue Juliette Wytsman 14

1050 Bruxelles | Belgique

T + 32 2 642 51 11

F + 32 2 642 50 01

SITE UCCLE

Rue Engeland 642

1180 Bruxelles | Belgique

T + 32 2 373 31 11

F + 32 2 373 32 82

info@wiv-isp.be | www.wiv-isp.be

**Maladies Transmissibles et
Infectieuses
Service: Maladies Bactériennes**

**Editeur responsable
Dr Johan Peeters,
Directeur général**

