

Les infections invasives à méningocoques en France en 2004

Isabelle Parent du Châtelet¹ (i.parent@invs.sante.fr), Anne Perrocheau¹, Muhamed-Kheir Taha²

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ²Centre national de référence des méningocoques, Paris

INTRODUCTION

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des infections graves, affectant le plus souvent des personnes jeunes. En France, la majorité des cas surviennent de manière sporadique. La surveillance des IIM est une des missions de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Elle permet de détecter les cas groupés et les augmentations d'incidence, de décrire l'évolution annuelle de la maladie et ses principales caractéristiques, et d'évaluer les mesures de prévention mises en place. Le Centre national de référence des méningocoques (CNR) participe à la surveillance nationale et réalise un phénotypage complet ainsi que l'antibiogramme des souches de méningocoque qu'il reçoit de l'ensemble des laboratoires de bactériologie. Il contribue à la surveillance des clones épidémiques potentiels par typage moléculaire de *Neisseria meningitidis*. Cet article présente les résultats de l'analyse des cas d'IIM déclarés en 2004 en France.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les IIM sont des maladies à signalement et déclaration obligatoire (DO) depuis 1902. Tout cas suspect doit être signalé à la Direction des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du département de résidence du patient qui organise la prévention de la survenue des cas secondaires. Les Ddass transmettent quotidiennement les signalements d'IIM à l'InVS qui réalise une synthèse hebdomadaire (<http://invs.sante.fr/surveillance/tableaux>). Le médecin déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de déclaration qu'il adresse à la Ddass. Ces fiches, complétées et validées, sont centralisées et analysées à l'InVS.

Définitions

Définition de cas

Tout patient répondant à l'un des critères suivants (en italique : nouveaux critères de définition introduits en juillet 2002) :

- isolement de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien (LCR), *liquide articulaire*, *liquide pleural*, *liquide péricardique*) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCR ;
- présence d'un purpura fulminans (purpura extensif avec au moins un élément nécrotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre étiologie) ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé à l'un des éléments suivants : la présence d'éléments purpuriques cutanés, la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines, une PCR positive à partir du LCR ou du sérum.

Cas liés

Survenue de 2 cas ou plus, parmi des personnes ayant eu des contacts proches ou appartenant à une même communauté. On distingue : 1) les cas co-primaires, survenant dans les 24 heures après un cas index ; 2) les cas secondaires précoces survenant dans un délai de 24 heures à 10 jours après le dernier contact avec le cas index ; 3) les cas secondaires tardifs survenant plus de 10 jours après le dernier contact avec le cas index, ou dans une communauté sans qu'un contact avec le cas index ne soit identifié.

Recueil de données et analyse

Les informations analysées sont basées sur les fiches de notification validées. Le taux d'incidence (TI) calculé est présenté brut et après correction du fait de la sous-notification. Le taux d'exhaustivité de la notification des IIM avec confirmation biologique en France métropolitaine a été estimé une première fois par la méthode capture-recapture à trois sources en 1996 [1]. Ces données et les résultats d'autres analyses réalisées par la suite en 1999, 2000, 2002 et 2003 (non publiées) ont conduit à estimer le taux d'exhaustivité en 2004 à 80 %. Les estimations de population en 2004 proviennent de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Les proportions ont été comparées en utilisant le test du χ^2 .

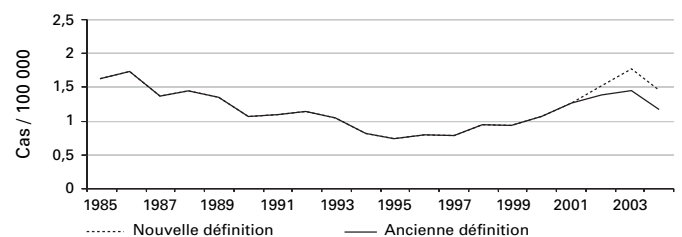
RÉSULTATS 2004

Évolution de l'incidence en France métropolitaine

En 2004, 699 cas ont été notifiés par fiche de DO : 695 en France métropolitaine (FM) et 4 dans les départements d'outre-mer. Le taux d'incidence en FM était de 1,16/100 000 habitants. Après correction de la sous-notification, le nombre d'IIM en FM était estimé à 869, soit une incidence de 1,45/100 000. On a observé une baisse d'incidence de 18 % par rapport à 2003 [2] alors que l'incidence des IIM avait progressé régulièrement entre 1996 et 2003 après une période de décroissance observée de 1980 à 1995 (figure 1). Nous rapportons les résultats de l'analyse épidémiologique portant sur les 699 cas notifiés (métropole et DOM).

Figure 1

Taux d'incidence pour 100 000 habitants des infections invasives à méningocoque en France, 1985-2004 données redressées pour la sous-déclaration



Distribution géographique

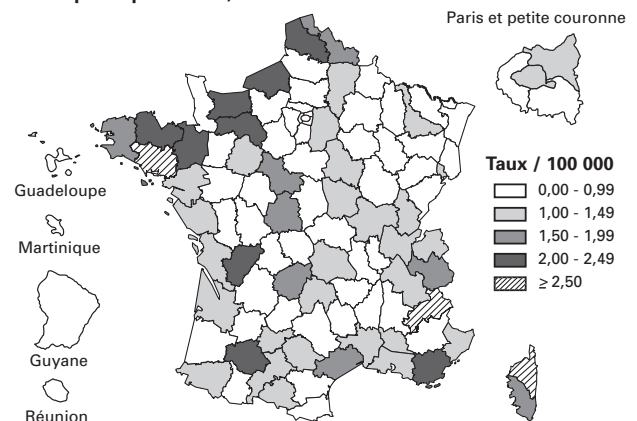
En 2004, 10 départements n'ont déclaré aucun cas : Ardennes, Creuse, Haute-Loire, Lozère, Haute-Marne, Meuse, Haute-Saône, Deux-Sèvres, Martinique, Guyane. L'incidence la plus élevée a été observée en Haute-Corse (3,47/100 000) (figure 2).

Pour les IIM de séro groupe C, le taux d'incidence national non corrigé était en FM de 0,32/100 000 ; 33 départements n'ont déclaré aucun cas, le taux d'incidence était égal ou supérieur à 1 dans 3 départements : Cantal (1,36), Corse du Sud (1,38), Orne (1,38).

Pour les IIM de séro groupe B, le taux d'incidence national non corrigé était de 0,59/100 000 ; 22 départements n'ont déclaré aucun cas, l'incidence était supérieure à 1,5 dans 3 départements : Seine-Maritime (1,53), Corse du Sud (1,66), Haute-Corse (2,07).

Figure 2

Taux d'incidence pour 100 000 des infections invasives à méningocoques en France par département, 2004



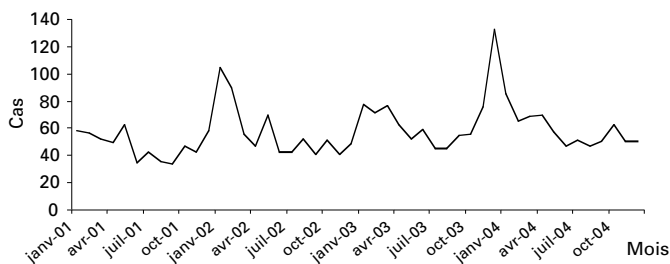
Distribution temporelle

En 2004, on a observé un pic d'incidence en janvier et 41 % des cas ont été déclarés entre janvier et avril. Le point le plus bas de la courbe correspond aux mois de juin et d'août. On n'a pas observé d'augmentation brutale du nombre de cas en fin d'année comme en 2003 où un pic d'incidence précoce avait été observé pour l'hiver 2003-2004.

(<http://invs.sante.fr/surveillance/iim>). La répartition par mois suivait une saisonnalité hivernale habituelle des IIM (figure 3).

Figure 3

Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque en France, déclarés par mois, 2001-2004



Distribution selon le sexe et l'âge

Le sexe ratio homme/femme était de 1,1 ; maximum chez les enfants de moins de 1 an (1,4) et minimum chez les plus de 25 ans (0,7). L'âge des patients variait de 8 jours à 98 ans avec une moyenne à 19 ans et une médiane à 15 ans. Les nourrissons de moins de 1 an représentaient 14 % des cas et au total, 77 % des cas étaient âgés de moins de 25 ans.

Le taux d'incidence corrigé le plus élevé a été observé chez les nourrissons avant 1 an (16,8/100 000), il baissait ensuite jusqu'à 11 ans et augmentait à l'adolescence pour atteindre un maximum de 5,4/100 000 à 17 ans. Il était inférieur à 1,5/100 000 entre 24 ans et 78 ans puis augmentait au-dessus de 1,5/100 000.

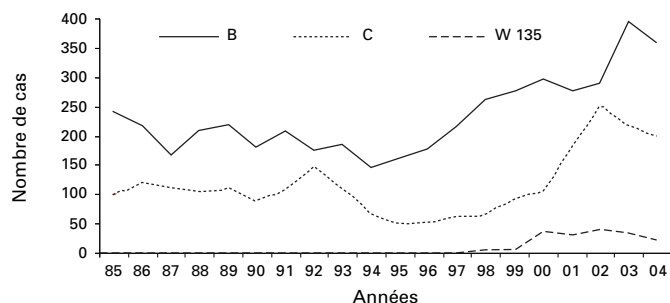
Distribution des sérogroupes et caractérisation des souches circulantes

En 2004, le sérotype était connu pour 609 cas soit 87 % des IIM notifiées. Le sérotype B représentait 59 % des cas, le C 32 %, le W135 4 %, et les autres sérotypes (X, Y ou non groupable) 5 %.

Par rapport à 2003, le sérotype B a diminué de 9 % et les sérotypes C et W135 ont diminué de 8 et 34 % respectivement (figure 4). La proportion globale d'IIM C (32 %) était identique à celle observée en 2003 et inférieure à celle observée au moment du pic d'IIM C en 2002 (41 %) (p<0,001).

Figure 4

Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques en France déclarés par année, 2001-2004



Pour 239 cas d'IIM de sérotype B ayant fait l'objet d'une DO, la souche a été envoyée au CNR pour phénotypage et génotypage. La distribution des formules antigéniques de méningocoques B a montré qu'en 2004 les phénotypes les plus fréquemment retrouvés parmi les cas étaient pour le sérotype : Non typable (NT) : P1-4 (12 %), NT : Non sous-typable (NST) (11 %), 4 : P1-4 (9 %), 4 : NST (6 %) et 14 : P1-7,16 (5 %). Le reste des souches B était constitué de 7 sérotypes et 27 sous-types différents. La moitié des souches B : 14 : P1-7,16 reçues au CNR pour des cas déclarés à l'InVS provenaient de Seine-Maritime en 2003 et 2004. Pour les 130 cas d'IIM de sérotype C, le sérotype prédominant était 2a (48 %) suivi de 2b (9 %) et NT (8 %). Parmi 267 souches analysées au CNR par MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) en 2004, 29 % étaient du complexe clonal ST-41/44 (majoritairement sérotype B), 28 % étaient du complexe clonal ST-11 (sérotype C et W135), 12 % étaient du complexe clonal ST-32 (majoritairement sérotype B), 7 % étaient du complexe clonal ST-8 (majoritairement sérotype C) et 6 % étaient du complexe clonal ST-269 (majoritairement sérotype B). D'autres complexes clonaux mineurs ont été également détectés.

Critères de confirmation du diagnostic

La répartition des cas selon les critères de confirmation du diagnostic d'IIM, classés par spécificité décroissante, était la suivante : 364 cas (52 %) avec isolement de *N. meningitidis* dans

le LCR, 158 cas (23 %) avec isolement dans le sang, 14 cas (2 %) avec isolement dans d'autres sites (cutané, articulaire, péricardique), 47 cas (7 %) avec présence de diplocoques gram négatif dans le LCR, 68 cas (10 %) avec un *purpura fulminans*, 46 cas (6 %) avec la présence d'un LCR évocateur de méningite bactérienne associée à des taches purpuriques et/ou à la détection d'antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR, et/ou à une PCR positive. Pour 2 cas les critères n'étaient pas précisés. En 2004, on a trouvé la notion de méningite pour 539 patients (77 %) (isolement du méningocoque dans le LCR, diplocoque gram négatif à l'examen direct du LCR, ou LCR évocateur de méningite bactérienne purulente). Pour 375 patients (54 %), on avait la connaissance d'un isolement de méningocoque ou d'une PCR positive dans le sang ou la notion de *purpura fulminans*, et parmi ces derniers, 224 patients présentaient une méningite associée.

Les formes graves, décès et séquelles

En 2004, la présence de taches purpuriques était signalée chez 342 patients (49 %). Le nombre d'IIM avec *purpura fulminans* était de 218 (31 %). La proportion d'IIM avec *purpura fulminans* était de 25 % pour les IIM de sérotype B (90/360), 39 % pour le sérotype C (76/197) et de 20 % pour le W135 (5/25). Elle était plus élevée chez les enfants de 1 à 14 ans (39 %) et plus faible chez les adultes de plus de 25 ans (18 %) tous sérotypes confondus (p<0,001).

En 2004, parmi les 672 patients pour lesquels l'évolution était connue, 82 personnes sont décédées suite à une IIM (létalité = 12 %). Quinze décès sont survenus parmi des patients de moins de 1 an (létalité=15 %), 17 parmi les 1-4 ans (létalité = 14 %), 7 parmi les 5-14 ans (létalité = 7 %), 13 parmi les 15-19 ans (létalité = 9 %), 13 parmi les 20-49 ans (létalité = 10 %) et 17 parmi les patients de 50 ans et plus (létalité = 20 %). La létalité était plus élevée en présence (27,5 %) qu'en l'absence (5 %) de *purpura fulminans* (p<0,001).

Les méningocoques de sérotype C ont été responsables de 40 décès (létalité 21 %), le B de 22 (létalité 6 %) et le W135 de 5 (létalité 20 %). Les 15 autres décès sont liés à d'autres sérotypes (5 cas) ou à des IIM de sérotype indéterminé (10 cas).

La létalité des IIM B en 2004 était plus faible que celle observée sur la période 2001-2003 (p<0,05) quelle que soit la définition de cas utilisée (1985 ou 2002) et était inférieure à 10 % dans toutes les tranches d'âges sauf chez les moins de 1 an (tableau 1). Après ajustement sur la présence d'un *purpura fulminans*, cette baisse globale est confirmée (p<0,01).

La létalité des IIM C est passée de 17 % pour la période 2001-2003 à 21 % en 2004 (différence non significative) et était inférieure à 10 % chez les 5-14 ans (tableau 1).

Parmi les patients qui ont survécu, la proportion de séquelles précoces est de 7 %. Les séquelles précoces décrites étaient : nécroses ou lésions cutanées (n=10), amputation (n=2), troubles neurologiques graves (n=12) et troubles auditifs (n=6). Parmi les 33 patients présentant des séquelles précoces, 15 (45 %) avaient un *purpura fulminans* associé.

Tableau 1

Distribution des cas et de la létalité des infections invasives à méningocoques par période de déclaration, sérotype et groupes d'âges

	Sérotype B				Sérotype C			
	2001-2003		2004		2001-2003		2004	
	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité
< 1 an	159	10 %	62	15 %	68	22 %	24	14 %
1 - 4	206	18 %	59	8 %	142	12 %	24	33 %
5 - 14	132	4 %	47	4 %	108	13 %	39	8 %
15 - 19	147	5 %	74	3 %	103	10 %	45	22 %
20 - 49	158	11 %	66	3 %	114	25 %	33	24 %
50 et +	74	20 %	40	5 %	74	30 %	25	32 %
Total	876	11 %	348	6 %	609	17 %	187	21 %

Prévention des décès des IIM avec *purpura fulminans*

En 2004, 199 (28 %) patients avaient reçu un traitement antibiotique avant leur hospitalisation. Pour 138 patients, il s'agissait d'une injection d'antibiotique pour suspicion de *purpura fulminans* selon les recommandations de la Direction générale de la santé [3], et pour 95 d'entre eux la présence d'un *purpura fulminans* avait été notée sur la fiche de renseignements.

L'analyse compilant les données 2002, 2003 et 2004, montre que parmi 648 patients présentant un *purpura fulminans*, 215 avaient reçu une injection d'antibiotique en pré-hospitalisation. Parmi

ces derniers, 50 sont décédés (23 %) ; parmi les 433 patients avec *purpura fulminans* qui, d'après les données disponibles sur les fiches de DO, n'auraient pas reçu d'injection d'antibiotique en pré-hospitalisation, 140 sont décédés (32 %, $p=0,02$).

Les cas liés

En 2004, 10 foyers de cas liés ont été déclarés. Parmi eux, 2 foyers de cas co-primaires, 4 foyers de cas secondaires précoces et 4 foyers de cas secondaires tardifs. Au total, 9 cas secondaires ont été rapportés, 4 précoces et 5 tardifs ; les cas secondaires représentaient 1,3 % de l'ensemble des cas.

Prévention dans l'entourage proche d'un cas

En 2004, la proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale ou collective a été réalisée est de 94 % et 51 % respectivement. Parmi les cas dus à des sérogroupes pour lesquels il existe un vaccin (A, C, W135 ou Y), la proportion de cas pour lesquels une vaccination est rapportée dans l'entourage familial ou dans la collectivité est de 71 % et 27 % respectivement.

Entourage familial et amis proches

Le nombre moyen de personnes traitées par chimioprophylaxie était de 12 (médiane 8), et le nombre total était de 7 793 ; le nombre moyen de personnes vaccinées était de 10 (médiane 7), et le total de 1 847. On observe une augmentation constante depuis 1998 du nombre moyen de personnes traitées et vaccinées autour d'un cas.

Collectivité

Le nombre moyen de personnes traitées était de 30 (médian 19) et le nombre total de 10 820 ; le nombre moyen de personnes vaccinées était de 39 (médiane 24) et le nombre total de 2 778. On observe une diminution progressive du nombre moyen de personnes traitées autour d'un cas depuis 2000 mais le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas a augmenté en 2004 par rapport à 2003.

Situation d'hyper-endémie des IIM en Seine-Maritime (Données Cire Haute-Normandie et Ddass 76)

Depuis début 2003, un excès de cas d'IIM, déjà observé en 1997, a été mis en évidence en Seine-Maritime, lié à la circulation de la souche B:14:P1-7,16 appartenant au complexe clonal ET5, ST32. En 2003, parmi 32 IIM notifiées, 14 étaient liées à la souche B:14:P1-7,16 (cas confirmés) et 10 étaient de formule antigénique inconnue ou de séro groupe inconnu (cas possiblement liés à la souche B:14:P1-7,16) conduisant à un taux d'incidence de 1,9/100 000 habitants. L'hyper-endémie touche essentiellement la ville de Dieppe et des communes environnantes où le taux d'incidence a atteint 11,8/100 000. En 2004, parmi les 28 IIM notifiées, 10 étaient liées à la souche B:14:P1-7,16 et 8 étaient de formule antigénique inconnue ou de séro groupe inconnu conduisant à un taux d'incidence des cas liés de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1-7,16 de 1,5/100 000 en Seine-Maritime et de 13,0/100 000 dans la zone de Dieppe. Parmi les cas confirmés B :14 :P1-7,16, le nombre de cas avec *purpura fulminans* était en 2003 et 2004 respectivement de 6 (43 %) et 5 (50 %) et le nombre de décès de 4 (létalité 29 %) et 1 (létalité 10 %) (différence de la létalité non significative, $p=0,3$).

DISCUSSION

Le taux d'incidence des IIM, après correction de la sous-notification, a diminué en 2004 (1,45/100 000) par rapport à 2003 (1,78/100 000). Cette diminution est la première observée depuis 1996. Elle porte sur tous les sérogroupes mais est plus nette pour les sérogroupes C et W135 qui ont baissé pour la deuxième année consécutive.

En 2004, le seuil épidémique de 10/100 000 sur 3 mois fixé par la Direction générale de la santé (DGS) n'a été dépassé dans aucun département [3]. Dans l'Orne, le taux d'incidence des IIM C a atteint le taux de 1,7/100 000 avec 5 cas survenus en 52 semaines mais est resté en dessous du seuil d'alerte de 2/100 000 (avec survenue de 5 cas au moins) fixé pour les IIM C [4]. Le taux national des IIM C était toujours très inférieur aux taux observés dans plusieurs pays européens avant la mise en

place une vaccination anti-méningocoque C systématique des enfants [5].

Les données de la DO depuis 2002 concernant l'antibiothérapie précoce en cas de suspicion de *purpura fulminans* sont en faveur d'un impact positif sur la létalité.

La létalité de 12 % des IIM en 2004 est proche de celle de 2003 qui était de 11 % et plus faible qu'en 2001 et 2002 où elle était respectivement de 15 % et de 16 %, cette diminution observée étant liée à une diminution de la létalité des IIM B [6].

Les génotypes présents correspondent aux complexes clonaux majeurs impliqués dans les IIM (ST-41/44, ST-11, ST-32, ST-8 et ST-269). L'analyse des phénotypes et génotypes pour le séro groupe C, montre que la plupart des souches appartenaient au complexe clonal ST 11, le sérotype 2a étant prédominant et les phénotypes C :2a :P1-5 et P1-2,5 représentant 38 % des souches. Pour le séro groupe B il existe une grande diversité des phénotypes circulants et en 2004 on notait une prédominance des souches non typables et non sous-typables B:NT:NST appartenant principalement au complexe clonal ST 269 et des phénotypes B:4:P1-4 et B:NT:P1-4 appartenant principalement au complexe clonal ST 41/44. La présence du phénotype B:14:P1-7,16 est pour moitié liée à la situation en Seine-Maritime. Dans ce département, jusqu'à fin 2004, la situation d'hyper-endémicité liée à la souche B:14 :P1-7,16 touchait essentiellement le secteur de Dieppe mais depuis, l'incidence dans ce secteur semble rester constante alors qu'elle a augmenté dans le reste du département. Alors que la létalité liée à cette souche avait baissé en 2004 par rapport à 2005, les données de 2005 montrent à nouveau une létalité élevée (25 % pour les cas confirmés). Même si le seuil épidémique fixé par la DGS n'a jamais été franchi [3], les critères de réunion de la cellule de crise ont été atteints à plusieurs reprises dans le département de Seine-Maritime. Une information auprès du grand public et des professionnels de santé visant à améliorer la détection et la prise en charge précoces des cas a été mise en place dans ce département et a pu contribuer à limiter la létalité. Une réflexion est en cours concernant l'utilisation d'un vaccin fabriqué à base de vésicules membranaires en Norvège et dirigé contre une souche proche de phénotype B:15:P1-7,16 [7] pour le contrôle de la situation en Seine-Maritime.

La dernière étude réalisée en 2003 a montré que 20 à 25 % des cas en France n'étaient pas déclarés aux autorités sanitaires (données non publiées). En l'absence de signalement, la Ddass ne peut réaliser la prévention dans l'entourage du patient. Il est donc nécessaire de maintenir les efforts de DO afin d'assurer la mise en œuvre des mesures préventives et le suivi régulier de la situation épidémiologique.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier l'ensemble des cliniciens, biologistes, infirmières et médecins de Ddass qui ont participé au recueil des données de la DO, Catherine Huet et les internes de santé publique qui ont participé à la validation des données.

RÉFÉRENCES

- [1] Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport Institut de veille sanitaire, 2001.
- [2] Perrocheau A. Les infections à méningocoques en France en 2003. Bull Epidemiol Hebdo 2003; 43:209-21.
- [3] Direction générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. Bull Epidemiol Hebdo 2002; 39:189-95.
- [4] Levy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, Taha MK, Dromell-Chabrier S, Beytout J et al. Vaccination campaign following an increase in incidence of serogroup C meningococcal diseases in the department of Puy-de-Dôme (France). Euro Surveill 2002; 7(5):74-6.
- [5] European Union Invasive Bacterial infections Surveillance Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe, 2002. <http://www.euibis.org>.
- [6] Perrocheau A. Epidémiologie des infections invasives à méningocoques en France, synthèse de la surveillance 2001-2003. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Institut de veille sanitaire, département des maladies infectieuses, 2005.
- [7] Bjune G, Høiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991; 338:1093-6.