

Le point sur les infections invasives à méningocoques déclarées en région Midi-Pyrénées en 2006

La surveillance des maladies à déclaration obligatoire (DO) est assurée par l'ensemble des médecins et biologistes du secteur hospitalier et libéral. Le dispositif est piloté par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (Ddass) et coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). La DO a pour objectif de prévenir les risques d'épidémie mais aussi d'analyser l'évolution dans le temps de ces maladies pour adapter les politiques de santé publique aux besoins de la population.

Ce document présente une analyse détaillée de la situation des infections invasives à méningocoque en Midi-Pyrénées à partir des données de la DO et une mise en parallèle avec les données de France métropolitaine en 2006.

OBJECTIFS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections graves causées par la bactérie *Neisseria meningitidis*, et provoquant une inflammation méningée. Elles affectent le plus souvent des personnes jeunes et en bonne santé. En France, la majorité des cas sont sporadiques. Malgré l'amélioration des moyens thérapeutiques, la létalité et le taux de séquelles précoces graves des IIM restent élevés. Les IIM font partie des maladies à déclaration obligatoire depuis 1902. Depuis 1985, deux étapes sont obligatoires : le signalement en urgence suivi de la notification de tout cas d'IIM. Le signalement permet au Médecin Inspecteur de Santé Publique de la Ddass de mettre en place les mesures de prévention individuelle (prophylaxie, vaccination) dans l'entourage des cas. La surveillance des IIM au niveau régional et national permet de détecter les cas groupés et les augmentations d'incidence, de décrire l'évolution annuelle de la maladie et ses principales caractéristiques, d'orienter et d'évaluer les mesures de prévention mises en place.

Le Centre National de Référence des Méningocoques assure la surveillance microbiologique des IIM. Il réalise une identification et un sérogroupage rapide et fiable ce qui permet l'application d'une prophylaxie efficace et adaptée, en particulier la mise en œuvre d'une vaccination de l'entourage des cas pour les sérogroupe A, C, W.

Ses coordonnées sont les suivantes:

CNR des Méningocoques

Unité des *Neisseria*-Institut Pasteur

25/28, rue du Docteur Roux

75724 Paris cedex 15

Tél. : 01 45 68 83 30

Fax : 01 40 61 30 34

Site Internet : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/meningo-index.html>

NOTE METHODOLOGIQUE

- La description épidémiologique porte sur les cas notifiés par l'ensemble de la région ;
- Pour calculer les taux d'incidence, les cas domiciliés en région Midi-Pyrénées et les estimations localisées de population au 1^{er} janvier 2006 (INSEE) ont été utilisés ;
- Seul le taux d'incidence brut est considéré pour la région Midi-Pyrénées. Au niveau national, l'InVS calcule le taux d'incidence brut et un taux redressé après correction de la sous-notification, en estimant un taux d'exhaustivité provisoire de la DO de 90 % pour 2006.

DEFINITION DE CAS

Est considéré comme cas d'IIM tout patient remplissant au moins une des conditions suivantes (en italique : critères introduits en 2002 sur la fiche de déclaration obligatoire) :

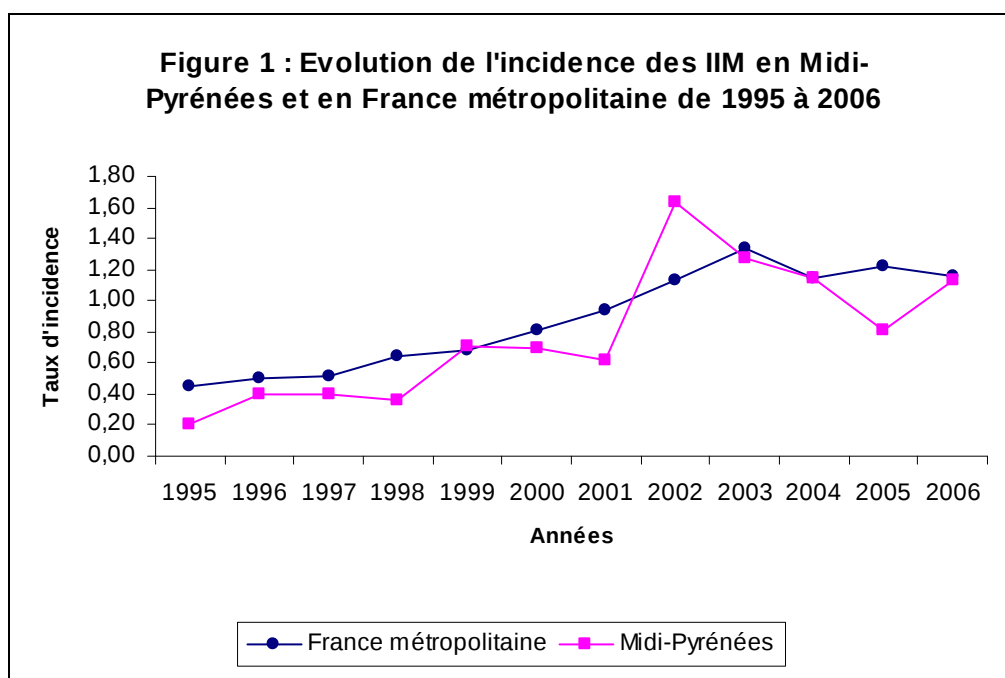
- isolement de méningocoques ou PCR positive dans un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien (LCR), *liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal*) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- *présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCR ;*
- *LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé à l'un des éléments suivants :*
 - o *soit la présence d'éléments purpuriques cutanés quels que soit leur types ;*
 - o *soit la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, 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. L'état de choc témoigne de l'extrême gravité de ce syndrome).

NOMBRE DE CAS, INCIDENCE

Entre le 01/01/2006 et le 31/12/2006, **31 cas d'infections invasives à méningocoques** ont été déclarés par fiche de déclaration obligatoire en région Midi-Pyrénées (25 cas déclarés en 2005). Tous résidaient en région Midi-Pyrénées. Aucun cas domicilié en région Midi-Pyrénées n'a été notifié par une autre région. Le nombre d'IIM déclaré au niveau régional en 2006 a augmenté par rapport à 2005 (respectivement 31 et 25 cas).

La **répartition des cas par département de notification** est la suivante : 15 en Haute-Garonne (12 en 2005), 3 dans le Lot (5), 6 dans le Tarn (3), 2 dans l'Aveyron (1), 1 dans le Gers (aucun), 1 dans les Hautes-Pyrénées (aucun), 3 dans le Tarn-et-Garonne (aucun) et aucun dans l'Ariège (1).

En 2006, l'**incidence** régionale des IIM (cas domiciliés) tous sérogroupes confondus était de 1,13 pour 100000 habitants, proche de l'incidence en France métropolitaine de 1,15 pour 100000 habitants (**figure 1**).



*Les estimations de population proviennent de l'INSEE (estimations localisées de population au 1^{er} janvier 2006).

DESCRIPTION DES CAS

Le délai de déclaration correspond au délai entre les premiers signes et la date de déclaration.

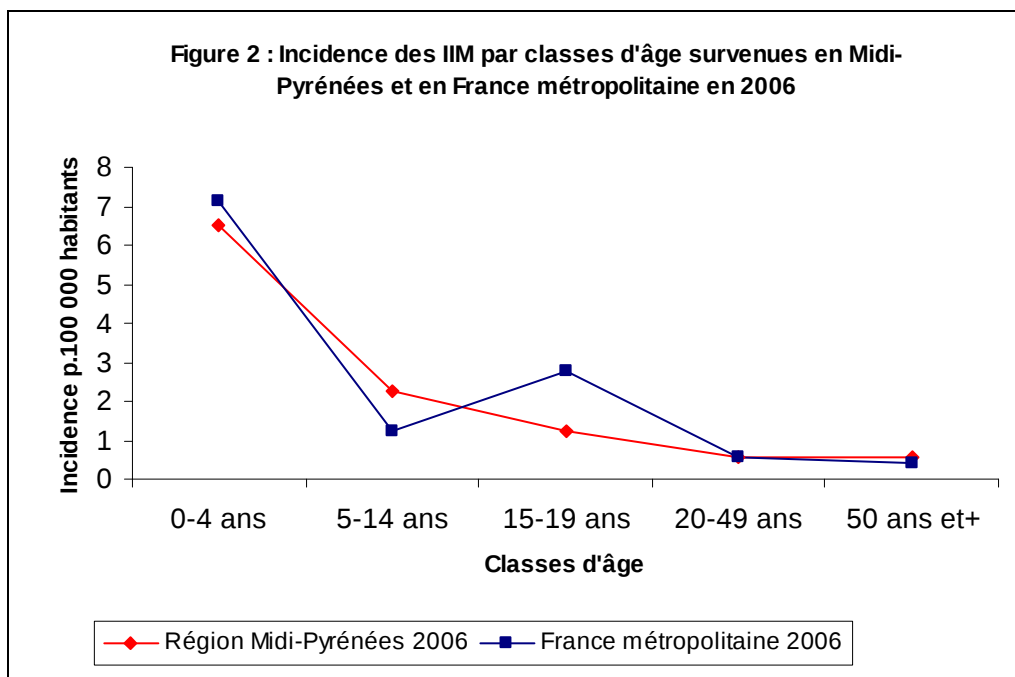
La proportion de cas déclarés dans un **délai de moins de 3 jours** était de 90,3 % (88 % en 2005), supérieure à la proportion en France métropolitaine de 83,5 %. La méningite est une maladie à signalement immédiat mais le délai de déclaration peut être plus long une fois le signalement effectué en urgence. Les données ne permettent pas d'examiner le délai de signalement qui n'est pas connu.

L'âge des cas déclarés en région Midi-Pyrénées en 2006 variait de 2 mois à 82 ans.

L'**âge moyen** des cas déclarés en Midi-Pyrénées en 2006 était de 22 ans comme en 2005 (19 ans au niveau national en 2006), l'**âge médian** était de 11 ans (19 ans en 2005, et 13 ans au niveau national en 2006), et 64,5 % des cas avait moins de 20 ans (61 % en 2005, et 66 % au niveau national en 2006).

En 2006, l'incidence la plus élevée, en Midi-Pyrénées, a été observée pour la tranche d'âge 0 - 4 ans avec 6,5 cas pour 100 000 habitants (5,2 cas pour 100 000 habitants en 2005). Ce pic d'incidence se retrouve en France métropolitaine (**figure 2**).

Alors que depuis 1997, la tendance était à la diminution de la proportion de cas âgés de 0 – 4 ans ($p < 0,05$) au profit des autres classes d'âge, elle s'est inversée depuis 2005, la proportion étant passée de 16 % en 2004 à 32,3 % en 2006.



*Les effectifs proviennent des estimations localisées de population au 1^{er} Janvier 2004 (INSEE).

Le sexe ratio homme/femme, en Midi-Pyrénées en 2006, était de 1,4 (1,1 en France métropolitaine).

Sur les 31 cas déclarés en région midi-pyrénéenne en 2006, l'état vaccinal était inconnu pour 18 d'entre eux, les 13 autres étaient non vaccinés.

FORMES CLINIQUES / BACTERIOLOGIQUES

Les taux de renseignement de ces variables n'étaient pas très élevés : de 3,2 % concernant le taux de renseignements des résultats de la PCR, à 80,6 % pour le taux de renseignement de la présence de taches purpuriques (en France métropolitaine, respectivement 50 % et 81,4 %).

Les pourcentages qui suivent ont été calculés sur le nombre total de cas notifiés en région Midi-Pyrénées en 2006 (31 cas).

Le **méningocoque** a été retrouvé (par culture ou PCR) dans 77,5 % des cas : 51,6 % des cas dans le LCR (32 % en 2005 et 49,6 % en France métropolitaine en 2006), dans 19,4 % des cas dans le sang (32 % en 2005 et 25,6 % en France métropolitaine en 2005), et 6,5 % des cas à la fois dans le LCR et le sang.

Le méningocoque n'a pas été retrouvé dans 22,5 % des cas déclarés.

En 2006 en Midi-Pyrénées, seul 1 cas déclaré a eu une PCR positive (sang et LCR confondus), soit 3,2 % des cas déclarés (16,5 % en France métropolitaine).

La présence de **diplocoques gram-** à l'examen direct du LCR était mentionnée pour 54,8 % des cas déclarés (28 % en 2005, 53,6 % en France métropolitaine en 2006).

Le **LCR était évocateur d'une méningite bactérienne purulente** dans 54,8 % des cas déclarés (44 % en 2005, 56,1 % en France métropolitaine en 2006).

Des **taches purpuriques** étaient présentes dans 58 % des cas déclarés (44 % en 2005, 51,3 % en France métropolitaine en 2006).

En 2006, 19,4 % des cas déclarés en Midi-Pyrénées présentaient **des antigènes solubles** dans le LCR, le sang ou les urines (20 % en 2005, 19 % en France métropolitaine en 2006).

Un ***purpura fulminans*** a été diagnostiqué chez 19,4 % des cas déclarés en 2006 (N=6) en Midi-Pyrénées (44 % en 2005, 26,4 % en France métropolitaine en 2006).

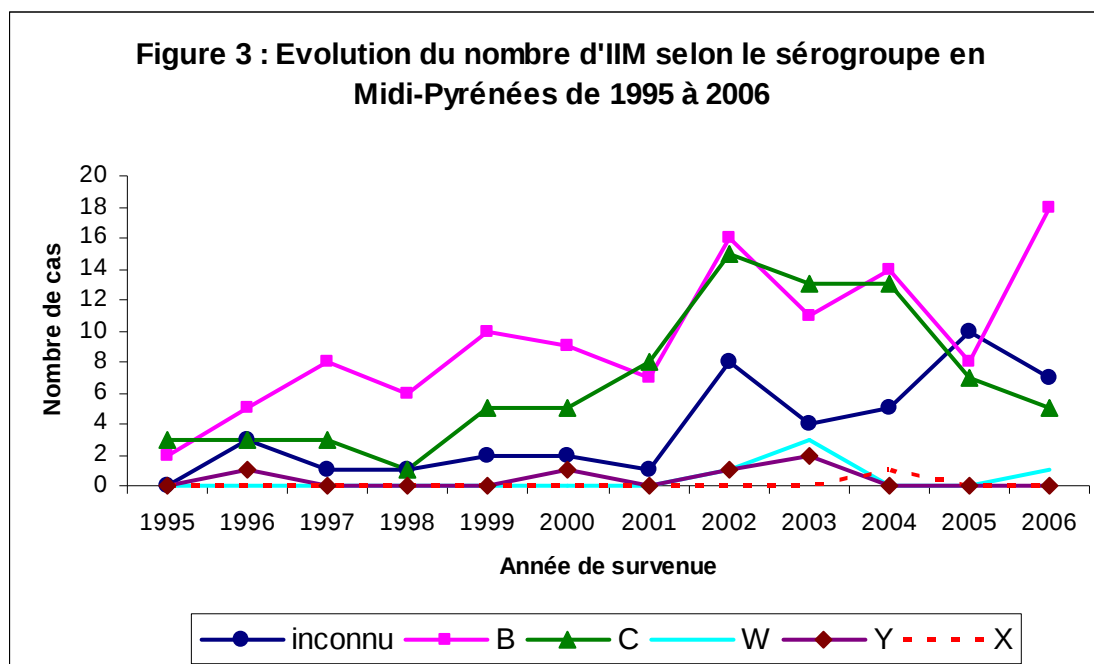
Au final, en 2006 en Midi-Pyrénées :

- 24 cas (77,4 %) ont été confirmés par isolement de méningocoques ou PCR positive dans un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- 1 cas (3,2 %) a été diagnostiqué par identification de diplocoques gram – à l'examen direct du LCR.
- 3 cas (9,7 %) ont été diagnostiqués à partir d'un LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé soit à la présence d'éléments purpuriques cutanés, soit à la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines.
- 3 cas (9,7 %) ont été diagnostiqués exclusivement à partir de la présence de purpura fulminans.

DISTRIBUTION DES SEROGROUPES

En 2006, le **sérogroupe** était connu pour 77,4 % des cas déclarés, proportion en hausse par rapport à l'année précédente (60 % des cas déclarés en Midi-Pyrénées en 2005), mais inférieure à la proportion en France Métropolitaine (87,7 % en France métropolitaine en 2006). La répartition des sérogroupe connus par ordre décroissant de fréquence est la suivante : 18 cas pour le sérogroupe B (58 % des cas déclarés), 5 cas pour le sérogroupe C (16,1 %), et 1 cas pour le sérogroupe W135 (3,2 %). Aucun cas de sérogroupe A, X ou Y n'a été déclaré en Midi-Pyrénées en 2006. Il y a eu un cas d'IIM de sérogroupe W135 en 2006 (il n'y avait aucun cas d'IIM de sérogroupe W135 en 2005).

Le nombre d'IIM de sérogroupe B a augmenté (18 en 2006 versus 8 en 2005), celui d'IIM de sérogroupe C a diminué (5 en 2006 versus 7 en 2005) (**figure 3**).



En 2006, l'incidence des IIM de sérotype B en région Midi-Pyrénées (calculée à partir des cas dont le sérotype est connu) était de 0,65 p. 100 000 habitants, en augmentation par rapport à 2005 où l'incidence était de 0,3 p. 100 000 habitants. Au niveau national elle reste stable depuis 2004 (0,64 p. 100 000 en France métropolitaine en 2006 versus 0,7 en 2005). Celle des IIM de sérotype C était de 0,18 p. 100 000 habitants (0,27 p. 100 000 habitants en France métropolitaine la même année), en diminution par rapport à 2005 où l'incidence était de 0,26 p. 100 000 habitants. Cependant ces tendances sont à prendre avec précaution dans la mesure où le sérotype n'était pas connu pour tous les cas.

PREVENTION DES DECES DES IIM AVEC *PURPURA FULMINANS*

Depuis 2000, la Direction Générale de la Santé préconise devant toute suspicion de *purpura fulminans* l'injection intra-veineuse d'antibiotiques efficaces contre *N. meningitidis* par le médecin appelé au domicile du patient, avant le transfert du patient vers un hôpital. En Midi-Pyrénées, pour l'année 2006, l'administration d'un traitement antibiotique avant tout prélèvement biologique a concerné 9 patients soit 29 % du total (28 % en 2005 et 29 % en France métropolitaine en 2006). Parmi les 6 cas de *purpura fulminans*, 4 (66,7 %) ont bénéficié d'une antibiothérapie précoce (versus 36 % en 2005 et 48 % en France métropolitaine en 2006).

LETALITE, SEQUELLES PRECOCES

L'évolution clinique était connue dans 100 % des cas survenus en 2006 en Midi-Pyrénées.

Aucun cas déclaré en Midi-Pyrénées n'a présenté des **séquelles neurologiques** (versus 1 cas en 2005).

La **létalité** des IIM était de 10 % en région Midi-Pyrénées comme au niveau national :

Parmi les 3 cas décédés, 1 cas avait moins d'un an, 1 cas avait entre 1 et 4 ans, 1 cas avait plus de 50 ans. 2 cas étaient non vaccinés, l'état vaccinal d'un cas était inconnu. 2 cas sur les 3 avaient bénéficié d'une antibiothérapie précoce. Un *purpura fulminans* avait été diagnostiqué chez 2 des cas, mais un seul avait bénéficié de l'administration d'un traitement antibiotique avant tout prélèvement biologique. Cependant nous ne disposons pas des informations nécessaires nous permettant de déterminer si ce cas était décédé avant d'avoir pu bénéficier d'une antibiothérapie précoce.

CAS LIES ET PREVENTION DANS L'ENTOURAGE PROCHE D'UN CAS

Une **chimioprophylaxie familiale** a été réalisée dans 83,8 % (N=26) des cas déclarés en 2006 en Midi-Pyrénées (92 % en 2005 et 95,7 % en France métropolitaine en 2006).

Une **chimioprophylaxie collective** a été réalisée dans 45 % (N=14) des cas déclarés en 2006 en Midi-Pyrénées (40 % en 2005 et 53 % en France métropolitaine en 2006).

Une **vaccination familiale** a été réalisée dans 13v% (N=4) des cas déclarés en Midi-Pyrénées en 2006 (16 % en 2005, 23 % en France métropolitaine en 2006).

Une **vaccination collective** a été réalisée dans 6,5 % (N=2) des cas déclarés en Midi-Pyrénées en 2006 (8 % en 2005, 53 % en France métropolitaine en 2006).

Une vaccination a été pratiquée dans l'entourage uniquement pour 4 des 6 cas (66 %) pour lesquels une vaccination de l'entourage était indiquée (5 cas du sérotype C, 1 cas du sérotype W135).

Il s'agissait :

- d'1 cas d'IIM de sérotype W135, pour lequel 4 personnes de sa famille et de son entourage proche ont bénéficié d'une vaccination (vaccin MENOMUNE®) ;

- et de 3 cas d'IIM de séro groupe C, pour chacun desquels respectivement 9, 14, et 25 personnes de la famille et de l'entourage proche ont été vaccinés, et pour 2 desquels respectivement 49 et 81 personnes de la collectivité ont été vaccinés.

**** Dans l'entourage familial et amical proche :***

- le nombre moyen de **personnes traitées** par chimioprophylaxie autour d'un cas en 2006 était de 9,5 (médiane : 5) en Midi-Pyrénées et de 9,7 (médiane : 7) en France métropolitaine. En 2005, il était de 11 (médiane : 9) en Midi-Pyrénées.
- le nombre moyen de **personnes vaccinées** autour d'un cas en 2006 était de 13 (médiane : 11,5) en Midi-Pyrénées et de 8 (médiane : 6) en France métropolitaine. En 2005, il était de 2,3 (médiane : 2,5) en Midi-Pyrénées.

**** Dans la collectivité autour d'un cas :***

- le nombre moyen de **personnes traitées** par chimioprophylaxie autour d'un cas en 2006 était de 28,4 (médiane : 9,5) en Midi-Pyrénées et de 25 (médiane : 16) en France métropolitaine. En 2005, il était de 30,5 (médiane : 26,5) en Midi-Pyrénées.
- le nombre moyen de **personnes vaccinées** autour d'un cas en 2006 était de 65 (médiane : 65) en Midi-Pyrénées et de 26,6 (médiane : 15) en France métropolitaine. En 2005, il était de 37,5 (médiane : 37,5) en Midi-Pyrénées.

En 2006, en Midi-Pyrénées, il y a eu **2 cas déclarés dans l'entourage** des cas, soit 6,5 % (en 2005, il n'y en avait pas eu, et il y en a eu 2,3 % en France métropolitaine en 2006). Il s'agissait de **cas liés**.

Les cas liés correspondent à la 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 ou indirects 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.

Les cas liés notifiés en région Midi-Pyrénées en 2006 étaient des cas secondaires précoces impliquant 2 nourrissons, jumeaux, dont l'état vaccinal était inconnu. Le séro groupe n'a pas été déterminé. Une chimioprophylaxie a été réalisée pour 3 personnes de l'entourage et amical proche.

SYNTHESE

L'incidence des IIM en région Midi-Pyrénées a augmenté entre l'année 2005 et l'année 2006, alors qu'elle avait tendance à diminuer depuis 2002. En France métropolitaine, l'incidence est stable depuis 2002 (1,21 en 2005 pour 1,15 en 2006).

En 2006, la répartition des cas déclarés par âge et par sexe au niveau régional était globalement similaire à celle observée au niveau national : les hommes étaient plus atteints que les femmes (sexe ratio de 1,4 en région Midi-Pyrénées et 1,1 en France métropolitaine), et la majorité de cas avait moins de 20 ans. On observe plus particulièrement un pic d'incidence chez les 0 – 4 ans, comme en national, alors que la tendance était depuis 1997 à la diminution de cette proportion ($p < 0,05$) avec une augmentation récente de la proportion de cas déclarés dans cette tranche d'âge.

Le séro groupe B était prédominant (58 % des cas), suivi du C (16 % des cas). Après une tendance à la diminution, le nombre d'IIM de **séro groupe B** a fortement augmenté en 2006 avec une incidence estimée à

0,65 pour 100 000 habitants, tandis que le nombre d'IIM de **sérogroupe C** poursuit sa décroissance avec une incidence de 0,2 pour 100 000 habitants.

Les mesures préventives en région Midi-Pyrénées en 2006 nécessitent un renforcement, comme en témoignent les mesures de **chimioprophylaxie** dans l'entourage d'un cas : une chimioprophylaxie n'a été réalisée dans l'entourage familial et amical proche dans seulement 84 % des cas, et dans la collectivité dans 45 % des cas. Quant à la **vaccination**, elle n'a été pratiquée que pour 4 des 6 cas pour lesquels cette vaccination était indiquée. Il y a eu 2 cas déclarés dans l'entourage des cas, soit 6,5 % (2,3 % en France métropolitaine), alors qu'il n'y avait pas eu de cas déclarés dans l'entourage des cas en 2005. Il s'agissait ici de 2 cas liés appartenant à la même fratrie. Les circonstances d'application ou non des mesures préventives n'étant pas connus, aucune conclusion ne peut être tirée de ces chiffres quant à l'efficacité de la prise en charge des sujets contacts.

Le signalement de tout cas d'IIM doit être immédiat pour que les mesures préventives puissent être rapides (<48h pour la mise en route d'une chimioprophylaxie, <10jours pour la vaccination).

Les souches bactériologiques doivent être envoyées au CNR pour typage de sorte qu'une éventuelle vaccination puisse être appliquée.

La proportion d'IIM avec **purpura fulminans** déclarée en Midi-Pyrénées en 2005 a diminué (19,4 % des cas déclarés en 2006 versus 44 % en 2005). Toutefois la possibilité d'une sous-déclaration de la présence de **purpura fulminans** reste possible.

L'administration d'un traitement antibiotique précoce avant tout prélèvement biologique a concerné deux tiers des cas avec **purpura fulminans**, proportion plus importante qu'en 2005, sans pour autant atteindre le résultat attendu de 100 %.

La létalité des IIM en région Midi-Pyrénées était de 10 % en 2006 (comme au niveau national), alors qu'aucun **décès** n'a été déclaré en 2005 en Midi-Pyrénées. Parmi les 3 cas décédés, 2 cas avaient présenté un **purpura fulminans**, mais un seul d'entre eux avait bénéficié d'une antibiothérapie précoce.

*Toute suspicion de **purpura fulminans** doit bénéficier de l'injection d'antibiotiques avant tout prélèvement à visée bactériologique (ceftriaxone 50 à 100 mg/kg max 1g chez l'enfant ou à défaut amoxicilline 25 à 50 mg/kg max 1g chez l'enfant à répéter 2 heures plus tard, au mieux par voie IV sinon par voie IM).*

REFERENCES

1. Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2006. Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D. BEH N°51-52/2007 : 437-441. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
2. Circulaire N° DGS/5C/2006/458 du 23 Octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/circulaire_231006.pdf
3. Rapport InVS A. Perrocheau. Les infections invasives à méningocoques. Guide d'investigation devant une augmentation d'incidence ou des cas groupés, rapport InVS. Septembre 2006. http://www.invs.sante.fr/publications/2006/guide_iim/guide_iim.pdf
4. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000. Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à 3 sources. (23 février 2006). http://www.invs.sante.fr/publications/2006/iim_france_2000/iim_france_2000.pdf
5. Etude de la couverture vaccinale suite à la campagne de vaccination contre le méningocoque C dans les Landes, les Pyrénées-Atlantiques et les Hautes-Pyrénées en 2002. Rapport InVS, août 2004. http://www.invs.sante.fr/publications/2004/vaccination_meningocoque_c_2002/vaccination.pdf
6. Direction générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. BEH N°39/2002 : 189-95. http://www.invs.sante.fr/beh/2002/39/beh_39_2002.pdf