

p.383 **Les infections invasives à méningocoques en France en 2005** / *Invasive meningococcal disease in France, 2005*

p.388 **Hospitalisations causées par des événements indésirables liés aux soins, résultats de l'étude Eneis dans les établissements de santé français, 2004** / *Admissions to hospital caused by healthcare associated adverse events. Results of the ENEIS study conducted in 2004 in French public and private hospitals*

Les infections invasives à méningocoques en France en 2005

Isabelle Parent du Châtelet (i.parent@invs.sante.fr)¹, Muhamed-Kheir Taha²

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

Résumé / Abstract

En France, le suivi épidémiologique des infections invasives à méningocoques (IIM) repose sur l'analyse des données de signalement et de déclaration obligatoire (DO) complétée par les données de caractérisation microbiologique des souches invasives.

En 2005, 748 cas d'IIM ont été notifiés ce qui correspond, après correction de la sous-notification, à un taux d'incidence de 1,5 cas pour 100 000 habitants. En 2005, 68 % des cas étaient âgés de moins de 20 ans. Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés chez les moins de 1 an (19,6 pour 100 000), les 1-4 ans (5,2 pour 100 000) et les 14-19 ans (2,8 pour 100 000). Parmi les IIM pour lesquelles le sérotype était connu, 66 % appartenaient au groupe B, 25 % au groupe C, 5 % au groupe W135. Le nombre d'IIM B a augmenté de 16 % entre 2004 et 2005. Le nombre d'IIM C diminue depuis 2003. La présence d'un *purpura fulminans* était indiquée pour 29 % des cas. La létalité globale (11 %), stable depuis 2003, était plus élevée en présence (26 %) qu'en l'absence (4 %) de *purpura fulminans* ($p < 0,001$). La létalité la plus élevée était observée chez les plus de 50 ans pour les IIM B (19 %), chez les moins de 1 an pour les IIM C (20 %). L'analyse des données depuis 2002 a montré un impact positif sur la létalité de l'injection d'antibiotique avant hospitalisation devant une suspicion de *purpura fulminans* (24 % versus 33 %, $p = 0,02$).

On a trouvé la notion de méningite [isolement du méningocoque dans le LCR, diplocoque gram négatif à l'examen direct, ou critères associés à un LCR évocateur de méningite bactérienne (pétéchies cutanées, antigènes solubles ou PCR positive)] chez 588 patients (78 %). La notion de bactériémie (isolement du méningocoque ou PCR positive dans le sang) ou de *purpura fulminans* a été également retrouvée chez 232 d'entre eux.

Au total, après avoir progressivement augmenté entre 1996 et 2003, puis baissé en 2004, l'incidence des IIM a faiblement augmenté en 2005. Cette augmentation est essentiellement liée au sérotype B alors qu'une diminution de l'incidence du sérotype C est observée depuis 2003.

Invasive meningococcal disease in France, 2005

In France, epidemiological follow-up of invasive meningococcal disease (IMD) is based on mandatory notification and microbiological characterization of invasive strains.

In 2005, 748 IMD cases were notified. This corresponds to an incidence rate, corrected for under-reporting, equal to 1.5 per 100,000 population. In 2005, 68% of cases were under 20 of age or less. The highest incidence rates were observed in the <1 year age group (19.6 per 100,000), the 1-4 years old (5.2 per 100,000) and in the 14 - 19 years old (2.8 per 100 000).

Amongst the IMD cases with known serogroup, 66% belonged to serogroup B, 25% to serogroup C and 5 % to serogroup W135. The number of serogroup B IMD cases increased by 16% between 2004 and 2005 while a decrease of serogroup C IMD cases is observed since 2003.

Severe clinical pictures, mainly characterized by the presence of purpura fulminans, represent 29% of total cases. Case fatality ratio (CFR) was 11% in 2005 and has been stable since 2003. CFR is higher in the presence of signs of purpura fulminans (26%) than in its absence (4%, $p < 0.001$). The highest CFR were observed in the 50+ age group for serogroup B IMD (19%) and in the <1 year age group for serogroup C IMD (20%). The 2002-2006 data analysis showed that prehospital parenteral antibiotics given when a purpura fulminans is suspected reduce case fatality (24% versus 33%, $p = 0.02$).

Meningitis characterized by isolation of Neisseria meningitidis from CSF, demonstration of gram-negative diplococci or signs associated to CSF aspect of bacterial meningitis (petechiae, positive PCR or detection of N. meningitidis antigens), was found for 588 patients (78%). Among those cases, meningococemia characterized by isolation of N. meningitidis, positive PCR in blood or purpura fulminans, was found for 232 patients.

In all, after a gradual increase between 1996 and 2003, followed by a decrease in 2004, IMD incidence increased slightly again in 2005. This increase is mainly linked to serogroup B, a decrease of serogroup C IMD incidence being observed since 2003.

Mots clés / Key words

Surveillance, infections invasives à méningocoques, France / *Surveillance, invasive meningococcal disease, France*

Introduction

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des infections graves, affectant le plus souvent des personnes jeunes. La surveillance des IIM permet de détecter les situations épidémiques 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 (CNR) des méningocoques réalise le phénotypage et 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 descriptive des cas d'IIM déclarés en 2005 en France.

Matériel et méthodes

L'IIM est une maladie à déclaration obligatoire. 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 des cas secondaires. La Ddass transmet le signalement à l'InVS qui réalise une synthèse hebdomadaire des signalements reçus (www.invs.sante.fr/surveillance/iim). Le médecin déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de déclaration qu'il adresse à la Ddass. Les fiches, complétées et validées, sont centralisées et analysées à l'InVS.

Critères de signalement et notification en 2005

Tout patient répondant à l'un des critères suivants (en italique : nouveaux critères de définition introduits en juillet 2002) doit être signalé [1] :

- 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.

Définitions

On entend par grappe de cas, 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 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

L'analyse a été effectuée à partir des 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 en 1996 et 2000 par la méthode capture-recapture à trois sources [2]. Ces données et les résultats d'analyses réalisées par la suite en 2002, 2003 et 2004 (non publiées) ont conduit à considérer un taux d'exhaustivité de la DO en 2005 de 80 %. Les chiffres de population utilisés sont issus des estimations localisées de population (ELP) et pour l'année 2005 du bilan démographique provisoire (sources : Insee). Les proportions ont été comparées en utilisant le test du Chi².

Résultats

Évolution de l'incidence en France métropolitaine

Le nombre de cas notifiés en 2005 a été de 748 dont 741 en France métropolitaine (FM) et 7 dans les départements d'outre-mer (DOM). L'incidence

des cas notifiés est de 1,21 pour 100 000 habitants en FM. Après correction de la sous-notification, le nombre d'IIM en FM est estimé à 872, soit une incidence de 1,52 pour 100 000 habitants. L'incidence des IIM avait progressivement augmenté entre 1996 et 2003 où un pic, en partie lié à l'élargissement de la définition de cas en juillet 2002, avait été observé. Après une baisse en 2004 [3], l'incidence a augmenté de 7 % en 2005 (figure 1).

Répartition par séro groupe

Parmi les 748 cas notifiés en 2005, le séro groupe est connu pour 631 cas soit 84 %. Parmi ces cas, 418 sont du séro groupe B (66 %), 159 du C (25 %) et 33 (5 %) du W135. D'autres sérogroupe, Y (17 cas), A (3 cas) et 29E (1 cas) totalisent 3 % des cas.

Le nombre d'IIM B a augmenté de 16 % entre 2004 et 2005. Cette augmentation, moindre qu'entre 2002 et 2003 (figure 2), concerne plus spécifiquement les moins de 1 an (37 %), les 1-4 ans (28 %) et les 20-49 ans (33 %). Le nombre de cas étant resté stable pour les autres tranches d'âges. Le nombre de cas déclarés d'IIM B en 2005 a été plus élevé qu'en 2003 mais les taux d'incidence pour 100 000 habitants corrigés pour la sous-déclaration sont comparables (0,85 et 0,87 respectivement). La proportion du groupe B est passée de 48 % en 2002 à 65 % en 2005 ($p < 0,001$). Elle reste cependant inférieure à celle observée entre 1995 et 1998 (figure 2).

On a observé une baisse du nombre d'IIM C de 36 % par rapport à 2002, cette baisse concernant toutes les tranches d'âges mais ayant été la moins marquée chez les 5-14 ans (13 %). Le W135 est stable depuis 2000.

Répartition géographique par département de résidence (figure 3)

En 2005, le département ayant le taux d'incidence (TI) le plus élevé est la Seine-Maritime (3,4 pour 100 000), situation liée à une hyperendémicité des IIM B (voir plus loin). Cinq départements n'ont pas déclaré de cas (Charente, Côte-d'Or, Gers, Hautes-Pyrénées, Tarn-et-Garonne).

Pour les IIM B, le TI national non corrigé est de 0,67 pour 100 000. Sept départements ont un taux au moins deux fois supérieur : Seine-Maritime

Figure 1 Taux d'Incidence des infections invasives à méningocoque corrigé pour la sous-déclaration, France, 1985-2005 | Figure 1 Incidence rate of invasive meningococcal disease corrected for under-reporting, France, 1985-2005

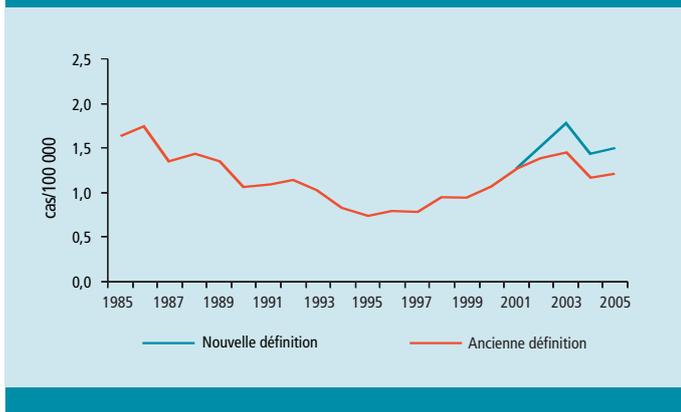
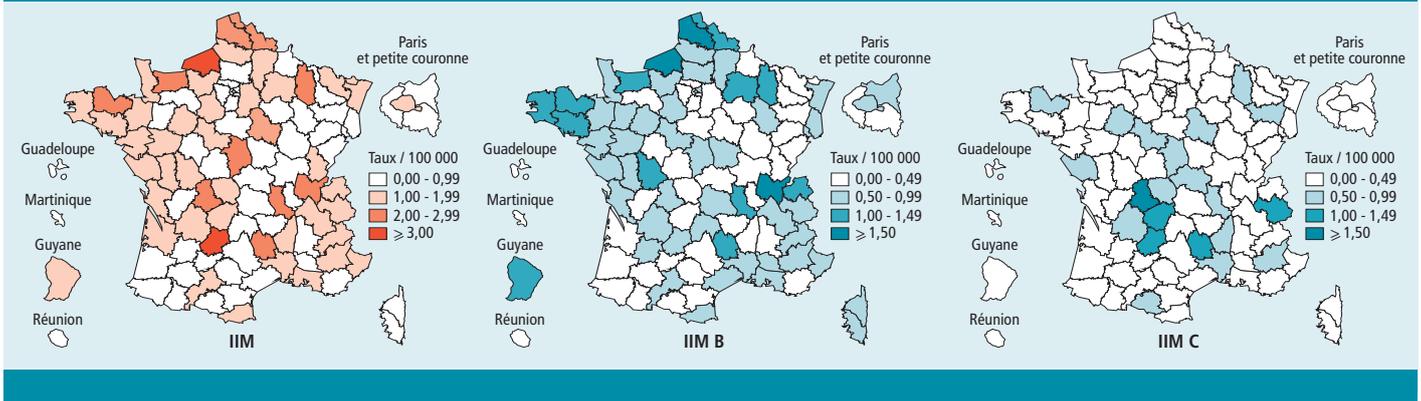


Figure 2 Cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, C et W135 et proportion du séro groupe B, France, 1985-2005 | Figure 2 Cases of serogroup B, C and W135 invasive meningococcal disease and proportion of serogroup B, France, 1985-2005



Figure 3 Incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoques par département et par séro groupe, France, 2005
 Figure 3 Incidence (per 100,000 population) of invasive meningococcal disease by district and serogroup, France, 2005



(2,57), Ain (1,65), Pas-de-Calais (1,59), Morbihan (1,48), Nord (1,44), Côte d'Armor (1,43) et Loire (1,37). Dix-sept départements n'ont pas déclaré de cas.

Pour les IIM C, le taux d'incidence national non corrigé est de 0,26 cas pour 100 000. Quatre départements ont un taux au moins quatre fois supérieur : Haute-Vienne (1,97), Lozère (1,33), Corrèze (1,28) et Lot (1,20). Trente-deux départements n'ont pas déclaré de cas.

Les quatre départements (Landes, Pyrénées-Atlantiques, Hautes-Pyrénées, Puy-de-Dôme) dans lesquels une forte incidence des IIMC avait conduit à des campagnes de vaccination en 2002 ont des taux entre 0 et 0,16 cas pour 100 000 [4,5].

Répartition mensuelle

Au cours de la saison hivernale 2004-2005, le nombre de cas a commencé à augmenter en janvier 2005 avec un pic observé en février, c'est-à-dire plus tardivement que celui de la saison 2003-2004 qui avait été observé en décembre 2003 (ce qui explique la baisse apparente des cas en 2004 lors de l'analyse annuelle) (figure 4). Le pic 2005 a été suivi d'une baisse du nombre de cas jusqu'en août.

Répartition par sexe et âge

Le sexe ratio H/F était de 1,0, maximum chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (1,3) et minimum chez les plus de 50 ans (0,7).

Le nombre de cas d'IIM chez des nourrissons de moins de 1 an était de 121 soit 16 % des cas. Il était de 507 chez les moins de 20 ans soit 68 % des cas.

L'incidence corrigée pour la sous-notification est de 19,6 pour 100 000 chez les moins de un an, elle diminue progressivement jusqu'à 10 ans (0,8) puis augmente jusqu'à 19 ans (4,3). Le TI est de 5,2 pour 100 000 chez les 1-4 ans et de 2,8 chez les 14-19 ans. Après 25 ans, l'incidence ne dépasse pas 1,5 pour 100 000 sauf après 85 ans (figure 5).

Parmi les cas pour lesquels le séro groupe est connu, la proportion la plus élevée d'IIM due au séro groupe B s'observe chez les moins de 1 an (77 %), celle due au séro groupe C chez les 5-14 ans (34 %) et celles dues aux sérogroupes W135 et autres (Y) chez les personnes de 50 ans et plus (respectivement 15 % et 14 %) (figure 6).

Confirmation du diagnostic

Parmi les 748 cas notifiés, on a trouvé la notion de méningite chez 588 patients (79 %) (isolement du méningocoque dans le LCR, diplocoque Gram-négatif à l'examen direct, ou LCR évocateur de méningite bactérienne purulente associé à un purpura, une PCR positive ou la présence d'antigènes solubles). On a trouvé la notion de méningococcémie pour 381 patients (51 %) (isolement de méningocoque ou PCR positive dans le sang ou notion de purpura fulminans) parmi lesquels 232 patients présentaient une méningite associée.

Si on classe les critères de confirmation du diagnostic d'IIM par ordre de spécificité décroissante, ces critères étant mutuellement exclusifs, la répartition des cas d'IIM selon ces critères était la suivante :

- isolement de *N. meningitidis* dans le LCR : 417 (56 %) ;
- isolement dans le sang : 160 (21 %) ;
- isolement dans d'autres sites (cutané, articulaire, péricardique) : 18 (2 %) ;
- présence de diplocoques Gram-négatif dans le LCR : 26 (4 %) ;
- purpura fulminans : 78 (10 %) ;
- 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 : 49 (7 %).

Clinique et pronostic de la maladie

La présence de purpura (tâches cutanée ou purpura fulminans) a été rapportée pour 451 patients (60 %). Le nombre de patients avec purpura fulminans était de 220 soit 29 %. La proportion de purpura fulminans était de 26 % en 2005 pour les IIM B, stable depuis 2002. Elle était de 30 % pour les IIM C, un peu plus basse qu'en 2004 (39 %, p=0,09). Elle était 12 % pour les IIM W135.

L'évolution est connue pour 735 patients soit 98 % : 615 (84 %) ont guéri, 84 (11 %) sont décédés et 36 (5 %) ont présenté des séquelles (précoces et rapportées sur la fiche de DO).

Figure 4 Évolution mensuelle des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque (moyennes mobiles sur 3 mois), France, 1995-2005
 Figure 4 Number of invasive meningococcal disease cases per month (mobile average over 3 months), France, 1995-2005

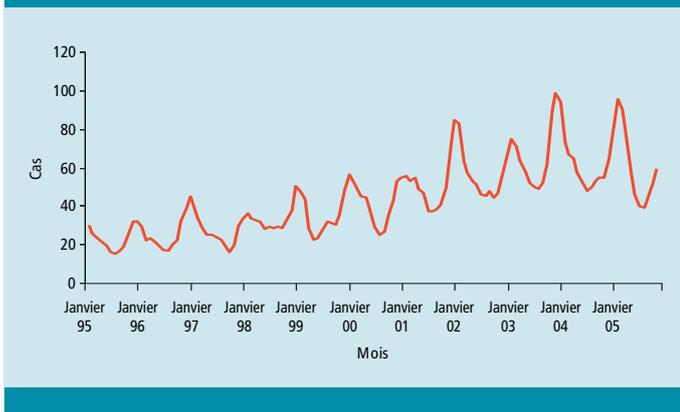


Figure 5 Taux d'incidence pour 100 000 des infections invasives à méningocoque par année d'âge, France, 2005 / Figure 5 Incidence rates of invasive meningococcal disease according to age, France, 2005

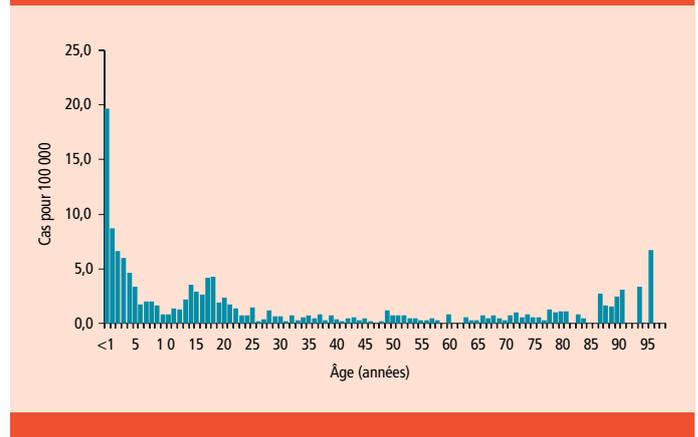


Figure 6 Distribution des cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe et âge, France, 2005 / **Figure 6** Percentage of serogroup- and age-specific distribution of invasive meningococcal disease, France, 2005

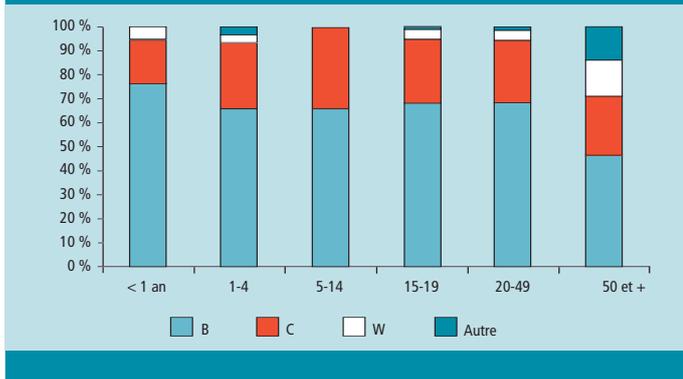
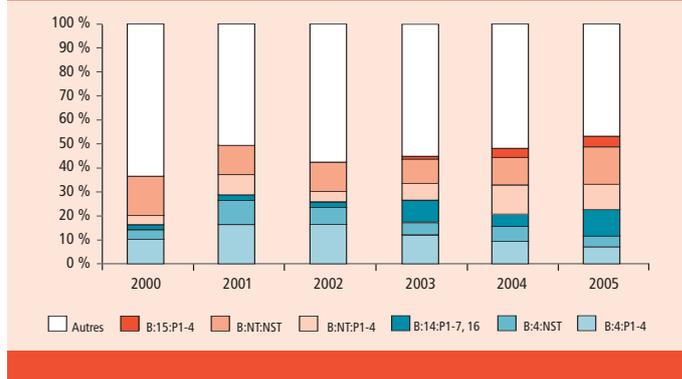


Figure 7 Distribution des phénotypes de méningocoques du groupe B, France, 2000-2005 (source CNR) / **Figure 7** Distribution of meningococcal phenotypes associated with serogroup B, France, 2000-2005 (source=NRC)



Les séquelles les plus fréquemment citées sont : nécroses cutanées avec ou sans amputation (11), troubles neurologiques graves (11), troubles auditifs (11), troubles visuels (2), troubles cutanés (1) et signes divers (6).

Après avoir augmenté entre 1999 et 2002 en passant de 10 à 16 %, la létalité globale des IIM est stable depuis 2003 entre 11 et 12 %. La létalité est plus élevée en présence (26 %) qu'en l'absence (4 %) de *purpura fulminans* ($p < 0,001$).

En 2005, la létalité était de 10 % chez les moins de 1 an (12 décès) et les 1-4 ans (16 décès), de 8 % chez les 5-14 ans (9 décès), de 13 % chez les 15-19 ans (15 décès), de 9 % chez les 20-49 ans (13 décès) et de 20 % chez les patients de 50 ans et plus (19 décès).

Elle était de 10 % pour le séro groupe B, de 12 % pour le séro groupe C et de 16 % pour le séro groupe W135. Elle atteignait les 20 % chez les moins de 1 an pour le séro groupe C et était de 19 % et 18 % chez les plus de 50 ans pour le séro groupe B et C respectivement (tableau 1). Si on compare les données de 2005 avec celles de 2002-2004, on voit que pour le séro groupe C, la létalité a diminué (12 % versus 19 %, $p = 0,04$). Cette baisse est confirmée après ajustement sur la présence d'un *purpura fulminans* et l'âge ($p = 0,04$).

Prévention des décès des IIM avec *purpura fulminans*

En 2005, 214 (29 %) patients avaient reçu un traitement antibiotique avant leur hospitalisation. Pour 136 patients, il s'agissait d'une injection d'antibiotique pour suspicion de *purpura fulminans* selon les recommandations de la DGS [1], et pour 93 de ces 136 patients la présence d'un *purpura fulminans* avait été notée sur la fiche de DO.

L'analyse compilant les données 2002-2005 figurant sur les fiches de DO montre que parmi 518 patients présentant un *purpura fulminans* qui n'auraient pas reçu d'injection d'antibiotique en pré-hospitalisation la létalité était de 33 % alors que parmi les 350 patients avec *purpura fulminans* qui auraient reçu une injection d'antibiotique en pré-hospitalisation, elle était de 24 % ($p = 0,006$). Cette différence reste significative après ajustement sur l'âge ($p = 0,02$).

Caractérisation des souches circulantes en France par le CNR

En 2005, le CNR a reçu 355 souches invasives du séro groupe B dont 294 souches correspondant à des cas d'IIM B ayant fait l'objet d'une DO. La distribution des formules antigéniques de méningocoques a montré une grande hétérogénéité avec 40 phénotypes différents observés parmi les souches invasives du séro groupe B dont 3 phénotypes représentant 22 % des souches : 14:P1.7,16 (10 %), 4 : P1.4 (7 %), 15 : P1.4 (5 %). Cependant, la majorité des souches (42 %) sont non-typables (NT) et/ou non sous-typables (NST). Cela est dû à l'expression de nouveaux variants des protéines correspondantes et plus rarement à l'absence de l'expression de ces protéines (figure 7). En 2004 et 2005, la proportion de souches typables et/ou sous-typables était respectivement de 89 % et de 85 %. Le nombre de souches NT:NST reçues au CNR pour des cas déclarés à l'InVS est passé de 27 à 43 entre 2004 et 2005. Le nombre de souches B : 14 : P1.7,16 est passé de 15 (isolées dans 6 départements) à 32 (isolées dans 13 départements) et parmi ces dernières, 10 provenaient de Seine-Maritime (31 %), 5 du Pas-de-Calais (16 %) et 4 du Nord (12 %). Le CNR a reçu 145 souches invasives du séro groupe C dont 120 cas d'IIM C ayant fait l'objet d'une DO. Le sérotype prédominant est 2a (48 %) suivi de 2b (21 %). Cependant, 27 % des souches invasives du séro groupe C ne sont pas typables (NT). Parmi 147 souches analysées au CNR par MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) pour des cas déclarés en 2005, 28 % étaient du complexe clonal ST-41/44 (majoritairement séro groupe B), 20 % étaient du complexe clonal ST-11 (majoritairement séro groupe C), 19 % étaient du complexe clonal ST-32 (sérogroupe B). D'autres complexes clonaux mineurs ont été également détectés.

La surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques a montré que les 535 souches invasives étudiées au CNR en 2005 étaient sensibles au céfotaxime, à la ceftriaxone, à la ciprofloxacine et que 44,5 % étaient de sensibilité réduite à la pénicilline G ($0,125 \text{ mg/L} \leq \text{CMI} \leq 1 \text{ mg/L}$). Le mécanisme responsable de ce phénotype est l'altération du gène *penA* codant pour la protéine liant la pénicilline 2 (PLP2). Ce pourcentage doit donc être contrôlé par l'étude des altérations de ce gène. Cinq souches étaient résistantes à la rifampicine (3 B et 2 C) sans lien direct entre ces cas et 2 résistantes à la spiramycine.

Grappes de cas

En 2005, 9 grappes de cas ont été identifiées. Il s'agit pour 9 grappes de la survenue de 2 cas co-primaires impliquant le séro groupe B (4 fois), le C (1 fois) et le W135 (1 fois). Les 3 grappes avec cas secondaires précoces ont impliqué : 1 IIM B chez deux enfants avec un sujet contact commun, 1 IIM B chez une mère et sa fille, 1 IIM C chez deux adolescents internes dans le même lycée. Dans ces 3 grappes, la survenue du second cas était très précoce (entre 24 et 48 heures). La proportion de cas secondaires parmi les IIM déclarées a été de 0,4 %.

Prévention dans l'entourage d'un cas

En 2005, la proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale ou collective a été réalisée était de 94 % et 50 % respectivement. La proportion de cas de séro groupe A, C, W135 ou Y pour lesquels une vaccination a été rapportée dans l'entourage familial et dans la collectivité était de 69 % et 30 % respectivement. Ces proportions sont comparables à celles de 2004.

Dans l'entourage familial, le nombre total de personnes traitées par chimioprophylaxie a été de 7 996, le nombre moyen autour d'un cas de 11 (écart-type=10) et la médiane de 8. Le nombre total de personnes vaccinées a été de 1 446, le nombre moyen autour d'un cas de 9 (écart-type = 8) et la médiane de 6.

Dans la collectivité, le nombre total de personnes traitées par chimioprophylaxie était de 11 752, le nombre moyen autour d'un cas de 32 (écart-type = 40), stable depuis 2002 et la médiane de 22. Le nombre total de personnes vaccinées était de 1 523, le nombre moyen autour d'un cas de 23 (écart-type = 18) et la médiane de 18.

Situation d'hyper-endémie des IIM en Seine-Maritime (données Cellule interrégionale d'épidémiologie Haute-Normandie et Ddass 76)

L'hyper-endémicité des IIM B observée en Seine-Maritime depuis l'année 2003 s'est poursuivie au cours de l'année 2005 [6] avec un total de 34 cas en 2005 (pas de fiche de DO pour 2 cas) soit un taux d'incidence de 2,7 pour 100 000 habitants. Le taux d'incidence sur le secteur de Dieppe était de

Tableau 1 Distribution de la létalité des IIM de séro-groupe B et C par groupes d'âges, France, 2002-2005
Table 1 Distribution of case fatality rates associated to serogroup B and C IMD by age groups, France, 2002-2005

	IIM B 2002-04		2005		IIM C 2002-04		2005	
	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité
< 1 an	167	10 %	83	7 %	70	21 %	20	20 %
1 – 4 ans	216	16 %	81	11 %	123	17 %	33	6 %
5 – 14 ans	139	4 %	52	6 %	116	10 %	27	7 %
15 – 19 ans	181	4 %	66	12 %	119	14 %	26	12 %
20 – 49 ans	175	8 %	88	10 %	122	21 %	28	11 %
≥ 50 ans	94	14 %	42	19 %	79	34 %	22	18 %
Total	972	9 %	412	10 %	629	19 %	156	12 %

9,5 cas pour 100 000, 12 fois supérieur à la moyenne nationale hors Seine-Maritime. Cette situation est liée à la circulation de la souche B : 14 : P1.7,16 appartenant au complexe clonal ST32/ET5. En 2005, 12 cas confirmés B :14 :P1.7,16 et 18 cas possibles (séro-groupe inconnu ou séro-groupe B de sérotype ou de sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B :14 :P1.7,16) sont survenus dans le département. Le phénomène a progressé sur l'ensemble du département et parmi les 12 cas liés à la souche, 6 sont survenus chez des patients résidant en dehors de la zone de Dieppe. La létalité dans le département des IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 était de 25 % (3/12) et la proportion de cas avec un *purpura fulminans* était particulièrement élevée, 42 % (5/12) pour la Seine-Maritime et 50 % à Dieppe (3/6), ce qui traduit la gravité des cas liés à cette souche.

Discussion

En France, le taux d'exhaustivité des notifications des IIM est élevé (supérieur à 70 % depuis 2000). Une analyse capture-recapture à deux sources en 2005 laisse penser qu'il dépassait les 80 % en 2005 mais dans l'attente d'une confirmation de ce résultat par une analyse à trois sources, nous avons conservé le taux estimé pour 2004.

Le taux d'incidence nationale des IIM, après correction de la sous-notification, est de 1,5 pour 100 000 habitants. Après avoir progressivement augmenté entre 1996 et 2003, l'incidence des IIM tous séro-groupe confondus avait baissé en 2004 (baisse en partie liée au fait que les pics saisonniers sont survenus fin 2003 et début 2005) et a faiblement ré-augmenté en 2005. Cette augmentation est essentiellement liée au séro-groupe B qui a augmenté de 16 % en 2005 alors qu'une diminution de l'incidence du séro-groupe C est observée depuis 2003. L'augmentation des IIM du séro-groupe B concerne surtout les moins de cinq ans et les adultes entre 20 et 49 ans. Sur les six premiers mois de l'année 2006, l'augmentation des IIM B ne semble pas se poursuivre ; 225 cas ont été notifiés, soit une baisse de 10 % par rapport à la même période de 2005. Le seuil épidémique de 10 cas pour 100 000 en moins de trois mois fixé par la DGS [1] n'a été dépassé dans aucun département en 2005. Par contre, une augmentation d'incidence des IIMC en Haute-Vienne a fait l'objet d'une alerte en 2005.

Le TI des IIM C avait atteint en juin 2,3 pour 100 000 avec survenue de 8 cas en moins de 52 semaines, dépassant le seuil d'alerte de 2 pour 100 000 en 52 semaines, avec au moins 5 cas, fixé pour les IIM C. Les souches appartenaient au complexe clonal ST11/ET37. Devant l'absence de gravité (aucun décès et proportion attendue de *purpura fulminans*) et la dispersion géographique des cas, la cellule d'aide à la décision a recommandé au moment de l'alerte une information spécifique des professionnels de santé mais n'a pas recommandé la vaccination du département. La surveillance renforcée mise en place a permis de montrer une baisse progressive du taux d'incidence, calculé sur les 52 dernières semaines, qui était à 1,7 pour 100 000 en décembre 2005 et à 0,3 en septembre 2006.

Le taux national des IIM C était en 2005 toujours très inférieur aux taux observés dans certains pays européens avant qu'ils ne mettent en place une vaccination anti-méningocoque C conjuguée systématique des enfants. Ce TI se trouve proche de la moyenne observée dans les pays européens qui, comme la France, n'ont pas introduit le vaccin dans le calendrier vaccinal [7]. La baisse d'incidence observée depuis 2003 dans tous les groupes d'âges est en relation probable avec le cycle naturel de la maladie. Le rôle de la vaccination avec un vaccin conjugué anti-C nécessiterait une évaluation spécifique mais la proportion d'enfants vaccinés au niveau national dans toutes les tranches d'âges au dessous de 15 ans, estimée à moins de 10 % à partir des données de prescriptions médicales, n'est probablement pas en faveur d'un impact du vaccin sur l'incidence des IIM C (Source IMS Health).

La létalité des IIM est stable depuis 2003 notamment celle des IIM B. Elle a baissé en 2005 pour les IIMC mais reste élevée à 20 % chez les moins de 1 an. 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 ce qui renforce les recommandations de la circulaire sur la conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique d'un *purpura fulminans* [1].

Le nombre moyen de personnes traitées par chimio-prophylaxie dans l'entourage proche du malade avait augmenté jusqu'en 2002 et semble stable depuis 2003. Cependant il paraît élevé au regard des recommandations de la circulaire [1].

L'analyse des phénotypes et génotypes pour le séro-groupe C, montre que le sérotype 2a est prédominant et que la plupart des souches appartenaient au complexe clonal ST11 connu pour regrouper les souches les plus virulentes.

Pour le séro-groupe B il existe une grande diversité des phénotypes circulants, une grande majorité appartenant au complexe clonal ST41/42 (43 %) et ST32 (31 %), ce dernier étant le plus impliqué dans les épidémies d'IIM B.

Parmi les souches B :14 :P1-7,16, appartenant au complexe clonal ST32, 30 % sont isolées en Seine-Maritime. Dans ce département, la situation d'hyper-endémicité des IIM B liée à cette souche n'est plus seulement localisée sur Dieppe puisque l'incidence a augmenté dans le reste du département. L'analyse des données a été régulièrement présentée aux experts de la cellule d'aide à la décision de la DGS qui ont proposé des stratégies d'utilisation d'un vaccin fabriqué en Norvège (MenBvac™) à partir de vésicules de membranes externes contre une souche de phénotype proche B :15 :P1.7,16 [8]. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé la vaccination des 1-19 ans en Seine-Maritime et une campagne a démarré en juin 2006 sur le secteur de Dieppe auprès des 1-5 ans. Elle s'élargira, vers les tranches d'âges supérieures et sur le reste du département en fonction de la disponibilité des lots de vaccin. La vaccination a également été recommandée pour les contacts des cas confirmés B :14 :P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national [9].

Remerciements

Nous remercions les cliniciens, biologistes, infirmières et médecins de santé publique qui ont participé au recueil d'information, les internes de santé publique pour le suivi des notifications à l'InVS et Mme Catherine Maine pour la saisie de l'ensemble des données.

Références

- [1] Direction générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. Bull. Epidemiol Hebd 2002; (39):189-95
- [2] Perrocheau A. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000 : évaluation quantitative par la méthode capture-recapture à 3 sources. Rapport InVS, 2006.
- [3] Parent du Châtelet I, Perrocheau A, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2004. Bull. Epidemiol Hebd 2006; (10):74-6.
- [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] Étude 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 2004.
- [6] Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, Sesboué C, Forgues A, Parent du Châtelet I, Levy-Bruhl D. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. Euro Surveill 2006; 11(7).
- [7] European Union Invasive bacterial Infections Surveillance Network. Neisseria meningitidis surveillance network 2003-2004 report. www.euibis.org.
- [8] Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK et al. Effect of outer membrane vaccine vesicle against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991; 338:1093-96.
- [9] Direction générale de la santé. Circulaire du 8 juin 2006 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B:14:P1-7,16.