



Les infections invasives à méningocoques en France en 2002

Anne Perrocheau, Isabelle Bonmarin, Daniel Levy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des infections caractérisées par un début souvent brutal, qui surviennent chez des personnes en bonne santé et dont une forme clinique, le purpura fulminans, constitue une véritable urgence thérapeutique. Ces infections affectent surtout les jeunes avant 20 ans. Malgré l'amélioration des moyens thérapeutiques, la létalité et le taux de séquelles graves restent élevés.

La surveillance continue des IIM est une des missions de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Elle permet de détecter précocement tout risque épidémique, de décrire l'évolution annuelle de la maladie ainsi que ses principales caractéristiques, et d'évaluer régulièrement les mesures de prévention mises en place.

Cet article présente les résultats de l'analyse descriptive des données de la déclaration obligatoire des IIM recueillies pour l'année 2002.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les IIM sont des maladies à déclaration obligatoire. Tous les cas suspects doivent immédiatement être signalés à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui organise la prévention des cas secondaires le cas échéant. La Ddass transmet à l'Institut de veille sanitaire (InVS) le nombre hebdomadaire de ces cas suspects signalés. Le médecin déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de notification qu'il adresse à la Ddass quand les cas suspects répondent aux critères de définition. Cette fiche, complétée et validée, est transmise à l'InVS.

Définition de cas

Jusqu'au 15 juillet 2002, les critères de notification des cas étaient : isolement de *Neisseria meningitidis* dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou dans le sang, ou présence d'antigènes solubles de *N. meningitidis* dans le LCR, le sang ou les urines [1].

Depuis le 15 juillet 2002, ces critères se sont élargis aux formes cliniques [2] et comprennent :

- isolement de méningocoque dans un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- présence de diplocoque gram négatif à l'examen direct du LCR ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) ET présence d'éléments purpuriques cutanés ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente ET présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente ET PCR positive à partir du LCR ou du sérum ;

- 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).

L'analyse 2002 inclut des cas d'IIM « ancienne définition » jusqu'au 15 juillet 2002, et des cas « nouvelle définition » après cette date.

Les cas liés sont définis par la survenue de 2 cas ou plus parmi des personnes ayant eu des contacts proches ou dans une même communauté.

On distingue :

- les cas co-primaires, survenant dans les 24 heures après un cas index ;
- les cas secondaires précoces survenant dans un délai de 24 heures à 10 jours après le dernier contact avec le cas index ;
- les cas secondaires indirects survenant dans la même communauté plus de 10 jours après le dernier contact avec le cas index ou sans qu'un contact avec le cas index soit identifié.

Depuis 2002, un seuil d'alerte départemental pour les IIM de sérotype C (sérotype courant et pour lequel un vaccin est disponible), défini par la survenue de 5 cas associée à un taux d'incidence de plus de 2 cas pour 100 000 habitants sur les 52 dernières semaines, permet de détecter rapidement les départements d'hyper-endémicité. Une analyse est effectuée hebdomadairement grâce à des tableaux de bord établis en 2002 [3].

Recueil de données et analyse

Les informations analysées sont basées sur les signalements hebdomadaires et les fiches de notification validées. Le taux d'incidence calculé à partir des fiches de notification a été corrigé en tenant compte de la sous-notification. Le taux d'exhaustivité de la notification des IIM en France métropolitaine a été calculé selon la méthode capture-recapture à trois sources décrite en 1996 [4]. Il était de 75 % en 2000 (données non publiées). Les estimations de population en 2002 proviennent de l'Insee. Les proportions ont été comparées en utilisant le test du χ^2 .

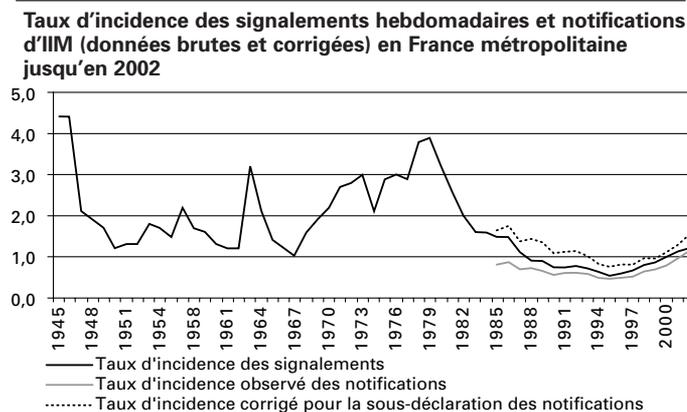
RÉSULTATS

Evolution de l'incidence en France métropolitaine

Le taux d'incidence pour 100 000 habitants des signalements hebdomadaires d'IIM par les Ddass est de 1,21 cas en 2002, en augmentation constante depuis 1995 (figure 1).

Le nombre de cas notifiés par fiche est de 678 : 674 en France métropolitaine et 4 dans les départements d'outre-mer. Le taux d'incidence des notifications en métropole est de 1,14/100 000. Après correction de la sous-notification, le nombre d'IIM en France métropolitaine est estimé à 899, soit une incidence de 1,52. L'augmentation observée en 2002 est de 20 % par rapport à 2001 [3].

Figure 1



Parmi les 678 IIM notifiées, 626 (93 %) correspondent à l'ancienne définition de cas et 52 (7 %) correspondent aux critères ajoutés dans la nouvelle définition de cas. Après exclusion des IIM répondant à ces nouveaux critères, l'augmentation observée entre 2001 et 2002 n'est plus que de 10 %.

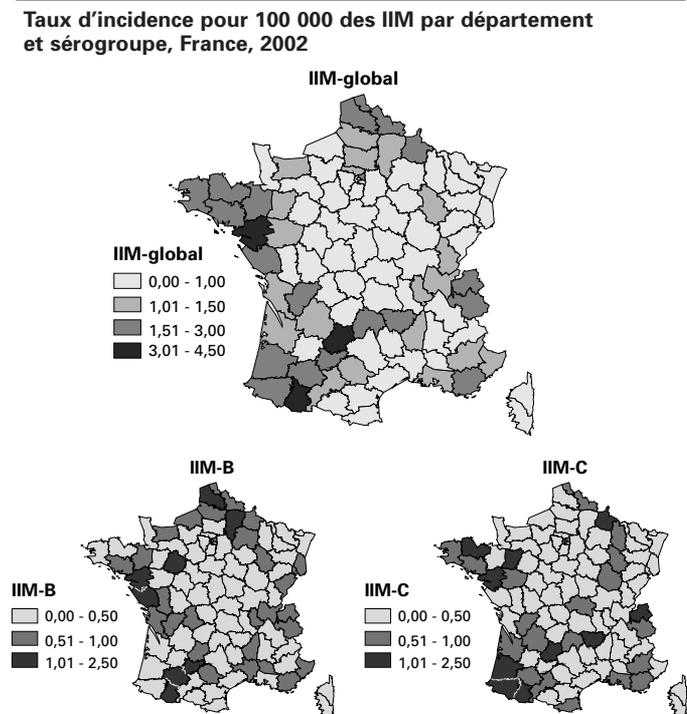
La description épidémiologique suivante porte sur les 678 cas avec fiche de notification validée (métropole et Dom-Tom).

Répartition géographique

Le taux d'incidence pour 100 000 habitants par département varie de 0 dans les Hautes-Alpes, l'Aude et la Creuse à 3,35 en Loire-Atlantique (figure 2). Au total, 5 départements présentent un taux d'incidence supérieur à plus de 2 fois la moyenne nationale (1,14) : les Hautes-Pyrénées (4,49), la Loire-Atlantique (3,35), le Lot (3,12), les Pyrénées-Atlantiques (2,50) et le Tarn et Garonne (2,43).

Pour les IIM de sérotype C, le taux d'incidence national est de 0,41/100 000. Dix départements présentent un taux supérieur à 1, dont les plus touchés sont les Pyrénées-Atlantiques (2,5), les Hautes-Pyrénées (2,25), les Landes (2,14) et le Lot (1,87).

Figure 2



Répartition mensuelle

En 2002, on observe un pic d'incidence en janvier et février au cours desquels 28,5 % (193) des cas ont été déclarés. Ce pic est lié aux IIM de sérotype B. Comme pour les années précédentes, la saisonnalité des IIM, avec un pic en hiver et une nette diminution des cas en été, est moins marquée qu'au cours des années 1990.

Répartition par sexe et par âge

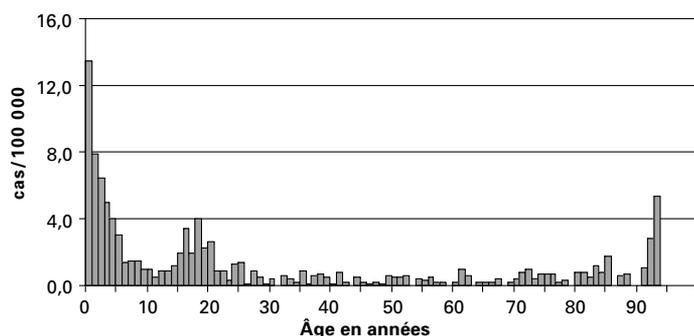
Le sexe ratio H/F est de 1,2. Il est maximum chez les enfants de moins d'un an (1,7) et minimum chez les 25 ans et plus (0,9).

L'âge des patients varie de 17 jours de vie à 93 ans avec une moyenne à 19 ans et une médiane à 12 ans. Les nourrissons de moins d'un an représentent 14 % des cas et l'ensemble des moins de 5 ans, 40 %. Par rapport aux données 2000-2001, la proportion des cas par groupe d'âge est stable sauf pour les moins d'un an où elle diminue de 18 % à 14 % (p = 0,04).

Le taux d'incidence est de 13,5/100 000 chez les moins d'un an (figure 3) ; dans ce groupe on observe une différence d'incidence significative entre garçon et fille, respectivement 16,7 et 10,1 (p < 0.01). Le taux d'incidence diminue progressivement jusqu'à 10 ans puis augmente de nouveau entre 14 et 20 ans. Après 20 ans, le taux d'incidence des IIM ne dépasse pas 1/100 000, sauf après 80 ans.

Figure 3

Taux d'incidence pour 100 000 des IIM par année d'âge en France en 2002



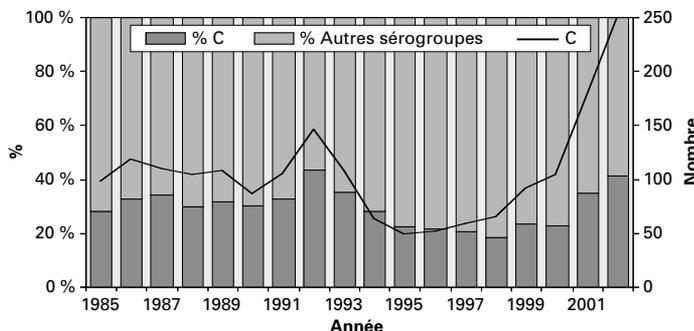
Répartition par sérotype

En 2002, le sérotype est connu pour 89 % (n = 605) des IIM notifiées. Parmi ces IIM, le B représente 48 % (n = 290) des cas, le C 41 % (n = 250) et le W135 7 % (n = 41). Les sérotypes rares, Y (n = 15), A (n = 3) et X (n = 1) totalisent 3 % des cas et les sérotypes non différenciables 1 % des cas (n = 5). Le nombre d'IIM B est stable depuis 1999 alors que celui des IIM C a été multiplié par 2,7. Le nombre d'IIM W135 est stable depuis 2000.

La proportion d'IIM C augmente depuis 2000 (figure 4). Hormis en 1992, la proportion de C est restée stable autour de 30 % de 1985 à 1994, a ensuite baissé jusqu'à 19 % en 1998 et augmente depuis.

Figure 4

Évolution du nombre et de la proportion d'IIM de sérotype C, France, 1985-2002



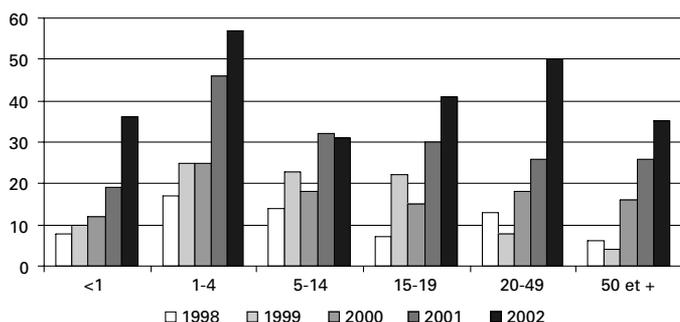
En 2002, la proportion de C varie d'un minimum de 39 % chez les moins d'un an et chez les 1-4 ans, à un maximum de 44 % chez les 15-19 ans (p = 0.5).

Les IIM B et C représentent 95 % des IIM des moins d'un an, et 77 % des IIM des 50 ans et plus. Dans ce dernier groupe, le W135 représente 14 % et le Y 9 % des IIM.

En 2001, l'augmentation des IIM C intéressait surtout les patients entre 1 et 19 ans alors qu'en 2002, l'augmentation est plus importante chez les moins d'un an et les 20-49 ans (figure 5).

Figure 5

Evolution du nombre d'IIM de sérotype C par groupe d'âge, 1998-2002



Clinique et pronostic de la maladie

La proportion d'IIM avec purpura fulminans est de 30 %, supérieure à la moyenne observée de 1985 à 2001, 24 % ($p = 0,003$). Après exclusion de 45 cas confirmés uniquement par la présence de purpura fulminans (nouveau critère de la nouvelle définition de cas), la proportion de purpura fulminans est de 25 %, comparable à la moyenne observée entre 1985 et 2001 ($p = 0,58$). En 2002, le purpura fulminans est plus souvent associé aux IIM C (35 %) qu'aux IIM B (27 %) ($p < 0,01$). L'analyse de 1985 à 2001 montrait déjà cette variation selon le sérotype : 30 % de purpura fulminans pour les IIM C, 21 % pour les IIM B et 23 % pour tous les autres sérotypes.

L'évolution est connue pour 91 % ($n = 617$) des patients : 78 % ($n = 483$) sont guéris, 16 % ($n = 97$) sont décédés et 6 % ($n = 37$) présentent des séquelles. Les séquelles les plus fréquemment citées sont : nécroses cutanées avec ou sans amputation ($n = 9$), troubles neurologiques graves ($n = 8$), troubles auditifs ($n = 7$), troubles visuels ($n = 4$) et troubles cutanés ($n = 3$).

La létalité globale des IIM augmente depuis 2000. Cette augmentation persiste, même quand on retire les purpuras fulminans inclus par la nouvelle définition de cas. La létalité diminue progressivement avec l'âge de 16 % chez les moins d'un an à 9 % chez les 15-19 ans ; elle augmente ensuite et atteint 24 % chez les patients de 50 ans et plus.

Tableau 1

Critères de confirmation des cas d'IIM par ordre hiérarchique décroissant (un seul critère retenu par cas) selon la date d'hospitalisation, 2002

Critères de confirmation	Avant 15/07	Après 15/07
Isolement N.m dans le LCR	270	134
Isolement N.m dans le sang	127	67
Site de prélèvement inconnu	16	6
Antigènes solubles + (avant 15/07/2002)	8	
Diplocoque gram - dans le LCR	1	7
Purpura fulminans	3*	29
Méningite bactérienne associée à :		10
Antigènes solubles positifs		1
PCR positive		4
Taches purpuriques		5
Total	425	253

* Cas notifiés après le 15/07/2002

La létalité est de 18 % pour les IIM C, 14 % pour les IIM B et 21 % pour les autres sérotypes ($p = 0,3$). Elle est pour chaque sérotype en augmentation pour la période 2000-2002 par rapport à la létalité observée pendant la période 1985-1999 et ce, indépendamment des changements de définition de cas ; la différence est statistiquement significative pour les IIM B ($p = 0,01$) et pour les IIM de sérotype autre que B ou C ($p = 0,03$) mais pas pour les IIM C ($p = 0,13$).

En présence d'un purpura fulminans, la létalité est de 35 %, elle est de 6 % en l'absence de purpura fulminans.

L'analyse par sérotype et groupe d'âge montre pour le sérotype B une augmentation significative de la proportion de décès chez les enfants de 1 à 4 ans ($p = 0,003$) ainsi que chez les sujets de 50 ans et plus ($p = 0,005$) et, pour le sérotype C, une augmentation significative de la proportion de décès chez les moins d'un an ($p = 0,01$) (tableau 1).

Tableau 2

Distribution de la létalité (quand évolution clinique connue) des IIM par période de déclaration, groupe d'âge et sérotype B ou C, France, 1985-2002

	Sérotype B				Sérotype C			
	1985-1999		2000-2002		1985-1999		2000-2002	
	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité	Cas	Létalité
< 1 an	511	11 %	166	16 %	92	10 %	65	25 %
1-4	823	8 %	165	15 %	281	8 %	122	9 %
5-14	489	5 %	113	4 %	338	13 %	79	18 %
15-19	347	9 %	120	7 %	229	18 %	82	15 %
20-49	396	9 %	165	9 %	179	21 %	91	19 %
50 et +	163	15 %	62	24 %	73	37 %	69	28 %
Total	2 729	9 %	791	12 %	1 192	15 %	508	18 %

Cas liés

En 2002, 6 foyers confirmés de cas liés ont été déclarés, tous de 2 cas. Il s'agit une fois de cas co-primaires, 2 fois de cas secondaires précoces et 3 fois de cas secondaires indirects. La proportion de cas secondaires est de 0,7 % des IIM déclarées, en baisse par rapport à 2001, 2 % ($n = 13$) ($p = 0,04$). Les 2 cas co-primaires sont des frères de 4 et 8 ans dont un est décédé et implique le sérotype B.

Les foyers avec cas secondaires précoces impliquent :

- un adolescent de 15 ans, élève d'un lycée et une femme de 44 ans enseignante ; seul contact direct retrouvé : une heure de cours dans la semaine précédant l'hospitalisation des cas ;
- deux personnes de 81 et 82 ans, de la même famille ayant participé au même repas de Noël.

Les foyers de cas secondaires indirects impliquent :

- une femme de 46 ans et un adolescent de 16 ans, décédé, ce dernier était dans la même classe que la fille du cas index ;
- deux enfants de 3 mois et 1 an, guéris, habitant le même quartier sans contact direct retrouvé entre eux ;
- deux enfants de 4 et 6 ans, appartenant à une communauté gitane sans contact direct entre eux ; seul lien retrouvé : la tante de l'un résidait dans le camp de l'autre.

Il s'agissait trois fois de méningocoque C, une fois de B et une fois de W135. Au total, tous les cas liés décrits en 2002 sont des cas non évitables par l'application des mesures de chimioprophylaxie telles que décrites dans la circulaire de la Direction générale de la santé (DGS). Il s'agit en effet de contact soit indirect, soit très ponctuel chez des adultes, et la circulaire ne prévoit pas de prophylaxie dans ces situations.

Prévention dans l'entourage d'un cas

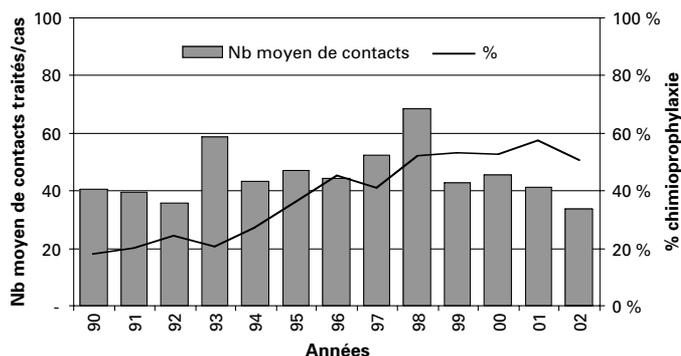
En 2002, la proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale ou collective est réalisée est de 90 % et 50 % respectivement, comparable aux années précédentes. La proportion de cas de sérotype A, C, W135 ou Y pour lesquels une vaccination est rapportée est de 68 % dans l'entourage familial et de 36 % dans la collectivité. Dans l'entourage familial, le nombre moyen de personnes traitées par chimioprophylaxie est de 9, en augmentation constante depuis 1998 et le nombre total de personnes traitées est de 5 751 ; le nombre moyen de personnes vaccinées est de 9, stable depuis 3 ans, et le total de 1 884 personnes vaccinées. Dans la collectivité, le nombre moyen de personnes traitées est de 34, en diminution depuis 2001 (figure 6), et le nombre total de personnes traitées est de 11 405 ; le nombre moyen de personnes vaccinées est de 47, en légère diminution depuis 2001, et le nombre total est de 5 217 personnes vaccinées.

Prévention des décès des IIM avec purpura fulminans

Du 15 juillet au 31 décembre 2002, 26 patients ont reçu un traitement antibiotique par voie parentérale avant l'admission à l'hôpital dont 20 sujets présentant un purpura fulminans selon les recommandations de la DGS [2]. Parmi les 80 cas avec purpura fulminans enregistrés après le 15 juillet, la létalité dans le groupe des 20 personnes ayant reçu une injection préventive d'antibiotique (25 %) est inférieure à celle du groupe des 60 personnes n'en ayant pas reçu (42 %). Le faible nombre de cas ne permet cependant pas de conduire une analyse avec une puissance statistique suffisante.

Figure 6

Évolution de la chimioprophylaxie autour d'un cas d'IIM dans la collectivité, France, 1990-2002



Campagnes de vaccination contre le méningocoque C

En 2002, deux situations d'hyper-endémicité des IIM C ont conduit à la mise en œuvre de campagnes de vaccination localisées, ciblées essentiellement sur les enfants de 2 mois à 20 ans. La première a débuté en janvier 2002 et a concerné Clermont-Ferrand et ses environs, à la suite d'une augmentation de l'incidence des IIMC en 2001 (1,7 cas pour 100 000 habitants sur le département du Puy-de-Dôme comparés à 0,25 pour le reste de la France) [5]. A la fin 2002, une action similaire a été mise en œuvre dans trois départements contigus du Sud-Ouest de la France (Landes, Hautes-Pyrénées et Pyrénées-Orientales), où le taux d'incidence moyen des IIMC atteignait 2,2 cas pour 100 000 habitants pour les 40 premières semaines de 2002 alors qu'il n'était que de 0,26 pour le reste de la France pour une période comparable [6].

DISCUSSION

Le taux d'incidence des IIM augmente progressivement depuis 1996. En 2002, la moitié de l'augmentation est liée à l'inclusion de cas correspondant à de nouveaux critères de définition non enregistrés auparavant. Une amélioration de l'exhaustivité des notifications ne suffit pas à expliquer l'augmentation observée. En effet, le taux d'exhaustivité des notifications des IIM est élevé et évolue lentement ; 62 % en 1996, 73 % en 1999 et 75 % en 2000 (données InVS non publiées). L'augmentation est liée, comme en 2001, à l'évolution du taux d'incidence des cas de sérotype C qui augmente de plus de 40 % en 2002. En 2001, le sérotype C avait augmenté parmi les enfants âgés de 1 à 19 ans alors qu'en 2002, l'augmentation du sérotype C concerne surtout les enfants de moins d'un an et les adultes de 20 à 49 ans. Au 1^{er} juillet 2003, l'augmentation des IIM ne semble pas se poursuivre ; 380 cas d'IIM ont été notifiés, soit une baisse de 6 % par rapport à la même période de 2002. Les IIM de sérotype C représentent 30 % des IIM déclarées et leur incidence a diminué de 36 % en 2003 par rapport à la même période en 2002 (données provisoires non publiées).

En dehors du Sud-Ouest, aucune situation d'alerte n'a été détectée. Le taux d'incidence national des IIM de sérotype C en 2002 reste très en dessous des taux ayant motivé la mise en place d'une vaccination anti-méningocoque C de routine dans plusieurs pays européens, données prise en compte par le ministère de la Santé pour ne pas instaurer une vaccination anti-méningocoque C chez tous les nourrissons ou enfants [7].

La létalité des IIM augmente régulièrement depuis trois ans et n'a jamais été aussi élevée depuis 1985. L'augmentation observée est liée à une augmentation de la létalité chez les enfants de moins de 5 ans atteints d'IIM de sérotype B essentiellement, et dans une moindre mesure de sérotype C. Aucune raison évidente de cette augmentation n'apparaît mais elle pourrait, au moins en partie, être liée à une modification de l'enregistrement de l'évolution clinique des patients. Le recul dont on dispose et le nombre limité d'observations ne permettent pas pour le moment d'évaluer l'impact des mesures instaurées en 2002 pour prévenir les décès en présence de purpura fulminans [8].

En 2000, la redéfinition des sujets à risque d'IIM dans la collectivité a permis de stopper l'augmentation du nombre moyen de personnes recevant inutilement de la rifampicine autour d'un cas [8]. Autour des cas de sérotype A, C, W135, Y, une chimioprophylaxie familiale est réalisée dans 90 % des cas alors que la vaccination familiale est réalisée seulement dans 67 % des cas. L'hypothèse d'un coût trop élevé des vaccins pour les familles est obsolète depuis la décision de la DGS de rembourser l'intégralité des frais de vaccination auprès des familles (circulaire). Il pourrait s'agir au moins en partie d'un mauvais remplissage de cette donnée, la vaccination étant souvent réalisée à distance de la déclaration du cas.

RÉFÉRENCES

- [1] Circulaire DGS/PGE/1C n°79 du 5/2/90. 1990.
- [2] Direction générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. BEH 2002; (39):189-195.
- [3] Bonmarin I, Perrocheau A, Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoques en France en 2001. BEH 2003; (05):29-32.
- [4] Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, editor. 2001.
- [5] 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):74-76.
- [6] InVS. Group C meningococcus vaccination in the southwest region of France. Eurosurveillance weekly 2003; 6(43):5-7.
- [7] Calendrier vaccinal 2003. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 17 janvier 2003. BEH 2003; (06):33-40.
- [8] Direction générale de la santé. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10 mars 2000. BEH 2000; (35):137.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous les cliniciens, biologistes, infirmières et médecins de santé publique qui ont participé aux recueils d'information, et en particulier les Dr J.M. Alonso et M. Kheir-Taha, du Centre national de référence des méningocoques.

Prophylaxie des IIM : où trouver les recommandations utiles ?

La prévention autour d'un cas d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets-contacts et la vaccination de l'entourage (pour les infections dues à un méningocoque C, W135 ou Y). Les modalités concrètes de ces stratégies ont été publiées dans le BEH 39/2002 et sont en permanence accessibles à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr>.

Pour en savoir plus, un dossier sur les infections invasives à méningocoques est en ligne sur le site du ministère de la Santé à l'adresse : <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/infections/sommaire.htm>.

En cas de situation justifiant une information sanitaire aux professionnels, liée par exemple à un ou plusieurs cas de méningite, un message peut être directement adressé par la DGS aux praticiens qui disposent d'un e-mail et d'un numéro Adeli. Pour vous abonner à ce service appelé DGS-urgent, consultez les indications à l'adresse suivante <http://dgs-urgent.sante.gouv.fr/>.