



Les infections à méningocoque en France en 2001

Isabelle Bonmarin, Anne Perrocheau, Daniel Levy-Bruhl

Institut de veille sanitaire

INTRODUCTION

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des maladies à notification obligatoire. Dans un premier temps, tous les cas suspects doivent être signalés sans retard à la Ddass pour permettre la mise en place rapide des mesures de contrôle dans l'entourage. La Ddass transmet à l'Institut de veille sanitaire (InVS) le nombre hebdomadaire de ces signalements. Dans un second temps, le médecin déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de notification qu'il adresse à la Ddass. Une fois complétée et après validation, la Ddass la transmet à l'InVS. Les informations collectées à travers ces deux circuits font fonction d'alerte et permettent ensuite de décrire l'épidémiologie de la maladie et d'étudier ses tendances au fil du temps.

Cet article présente les résultats de l'analyse descriptive des données recueillies pour l'année 2001.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Définition de cas

Jusqu'en 2001 inclus, les critères de notification et de signalement des cas étaient l'isolement de *Neisseria meningitidis* dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et/ou le sang, ou la présence d'antigènes solubles de *N. meningitidis* dans le LCR, le sang ou les urines (décret n° 86-770 du 10/06/1986).

En 2001, cette définition de cas s'est étendue aux patients présentant un purpura fulminans pour les signalements uniquement. L'analyse des données de notification 2001 n'inclut pas ce nouveau critère.

Les cas reliés sont définis par la survenue de 2 cas ou plus dans une même communauté ou parmi des personnes ayant eu des contacts proches. 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 tardifs survenant plus de 10 jours après le dernier contact avec le cas index.

Recueil de données et analyse

Les informations ont été recueillies à partir des signalements hebdomadaires et des fiches de notification validées (version informatique disponible depuis 1985).

Les données d'incidence calculées à partir des fiches de notification ont été corrigées en tenant compte de la sous-notification. Le taux d'exhaustivité a été calculé selon la méthode capture-recapture à trois sources utilisée en 1996 [1]. Il était de 73 % en France métropolitaine en 1999. Les taux d'incidence ont été calculés en utilisant comme dénominateur les estimations de population de l'Insee pour l'année 2001.

Les formules antigéniques des souches ont été fournies par le Centre national de référence (CNR) des méningocoques de l'Institut Pasteur.

Les proportions ont été comparées en utilisant le test du χ^2 .

RÉSULTATS 2001

Évolution de l'incidence en France (figure 1)

Le nombre de signalements d'IIM a été de 679 : 671 en France métropolitaine et 8 dans les départements d'outre-mer. Le taux d'incidence des signalements d'IIM en France métropolitaine était de 1,12 pour 100 000 habitants en 2001, en augmentation depuis 1995.

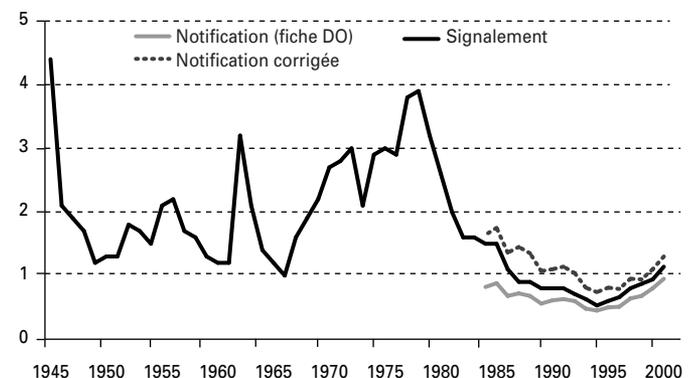
Le nombre de cas notifiés était de 575 : 563 en France métropolitaine et 12 dans les départements d'outre-mer. En France métropolitaine, le taux d'incidence des notifications était de 0,94 pour 100 000 habitants en 2001. Ce taux est en augmentation de 16 % par rapport à 2000 [2].

Après correction de la sous-notification, le nombre d'IIM en France métropolitaine est estimé à 771, soit un taux d'incidence des notifications corrigé de 1,29 cas pour 100 000 habitants.

La description épidémiologique suivante porte sur les 575 cas avec fiche de notification validée.

Figure 1

Taux d'incidence des signalements hebdomadaires et des notifications d'IIM (données brutes et corrigées) en France métropolitaine jusqu'en 2001



Répartition géographique

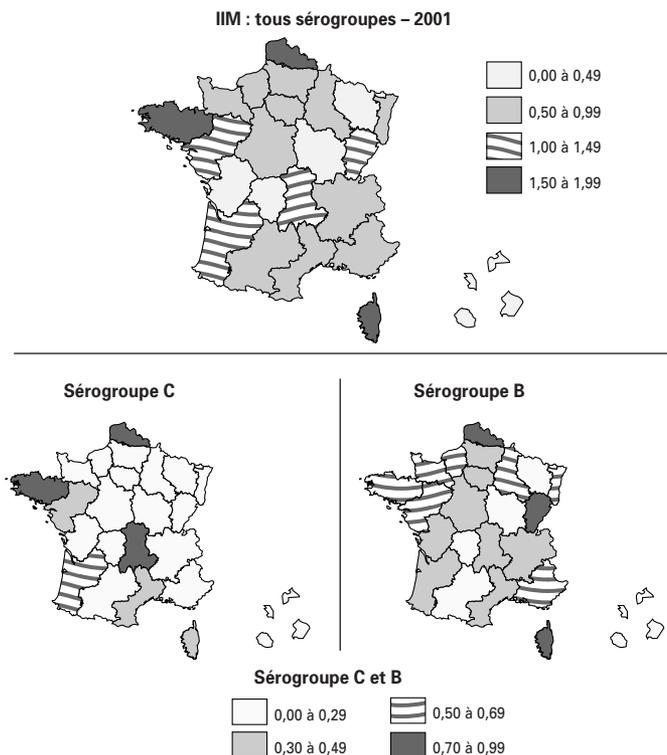
L'analyse des données régionales, tous sérogroupes confondus, montre que les régions les plus touchées, présentant un taux d'incidence supérieur ou égal à 1,5/100 000, sont la Corse, la Bretagne, l'Auvergne et le Nord-Pas-de-Calais. L'analyse des données régionales pour les IIM de séro groupe C montre que les régions les plus touchées, montrant un taux d'incidence supérieur ou égal à 0,7/100 000, sont l'Auvergne, la Bretagne et le Nord-Pas-de-Calais (figure 2).

Les taux d'incidence sont très variables d'un département à l'autre et s'échelonnent entre 0,0 et 2,5/100 000 tous sérogroupes confondus, les départements à plus forte incidence étant la Corse du Sud (2,5/100 000), les Côtes-d'Armor (2,5/100 000) et le Morbihan (2,4/100 000).

Pour les IIM de sérotype C, le taux d'incidence varie de 0,0 à 1,5/100 000, les départements à plus forte incidence étant le Puy-de-Dôme (1,5/100 000), les Côtes-d'Armor (1,3/100 000) et le Morbihan (1,1/100 000).

Figure 2

Taux d'incidence par région pour 100 000 des IIM et distribution régionale des IIM de sérotype B et C en 2001

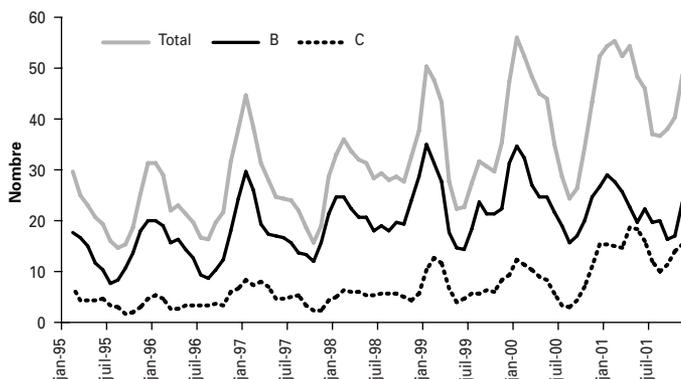


Répartition par mois

En 2001, 38 % des cas sont survenus entre janvier et avril. Depuis 1995 et d'une année sur l'autre, on observe une augmentation du nombre de cas ainsi qu'une baisse d'activité durant l'été moins prononcée, surtout en 2001 (figure 3). En 2001, l'élargissement du pic était lié essentiellement à un rebond du nombre d'IIM de sérotype C en mai, suivi d'une augmentation des IIM de sérotype B en juillet.

Figure 3

Distribution mensuelle des IIM, moyenne sur trois mois, janvier 1995-décembre 2001



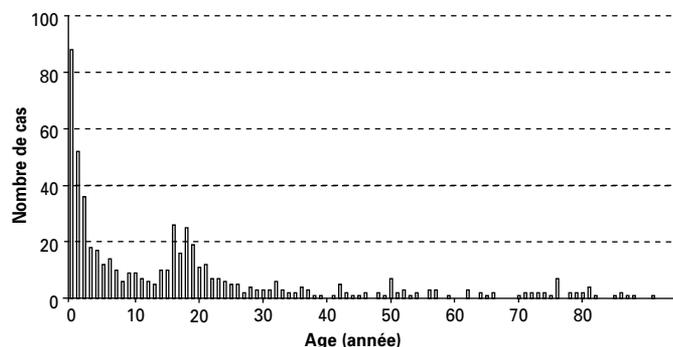
Répartition par sexe et âge

Le sexe ratio H/F était de 1,3. Il est le plus élevé chez les 10-14 ans (2,4) et les 15-19 ans (1,8).

Le nombre de cas par année d'âge et le taux d'incidence sont particulièrement élevés chez les nourrissons de moins de 1 an. Puis, ils baissent de manière importante pour augmenter de nouveau au moment de l'adolescence. Après 25 ans, les incidences sont très faibles et les IIM affectent pareillement toutes les années d'âge (figure 4 et tableau 1).

Figure 4

Distribution par âge des cas d'IIM en 2001



En 2001, 38 % des cas d'IIM sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans et 70 % avant 20 ans. La distribution par classe d'âge en 2001 était tout à fait comparable à celle des six dernières années (tableau 1).

Parmi les 90 enfants de moins de 1 an, 7 étaient âgés de moins de 1 mois, le plus jeune ayant 7 jours de vie.

Tableau 1

Comparaison des distributions des cas d'IIM par âge pour la période 1995-2000 et 2001 et taux d'incidence pour 100 000 en France métropolitaine en 2001

Année d'âge	1995-2000		2001		Incidence
	n	%	n	%	
< 1	327	18 %	90	16 %	12,2
1-4	447	23 %	124	22 %	4,1
5-9	180	10 %	51	9 %	1,4
10-14	148	8 %	37	6 %	0,9
15-19	290	15 %	97	17 %	2,5
20-24	146	8 %	43	7 %	1,1
25 et +	352	19 %	133	23 %	0,3
Total	1 890	100 %	575	100 %	0,9

Répartition par sérotype

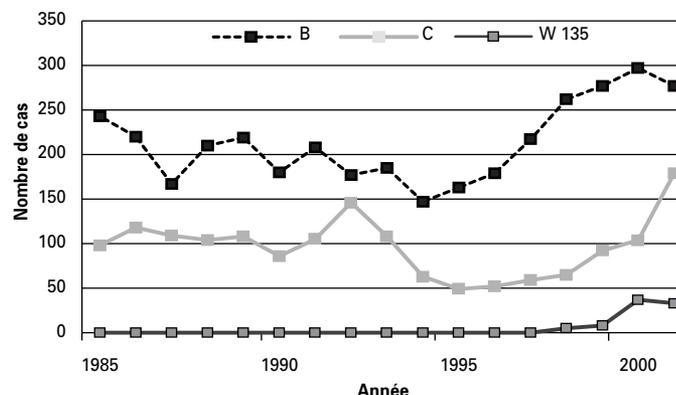
En 2001, le sérotype était connu pour 90 % (n = 507) des IIM notifiées.

Parmi les sérotypes identifiés, le sérotype B était le plus fréquent, représentant 54 % (n = 277) des cas. Il était suivi par le sérotype C avec 35 % (n = 179) des IIM et le sérotype W135 avec 6 % (n = 33). Les sérotypes rares, Y (n = 14), A (n = 9) et X (n = 1) totalisaient 5 % et les sérotypes non groupables moins de 1 % des cas (n = 2).

Les IIM de sérotype B restent prépondérantes en France. Depuis 1995, leur nombre a augmenté fortement jusqu'en 2000 puis baissé en 2001 (figure 5). Les IIM de sérotype C ont également augmenté mais de façon moindre de 1995 à 2000. En 2001, l'augmentation s'est en revanche accélérée. Les IIM de sérotype W135 ont augmenté en 2000 suite à l'épidémie liée au retour des pèlerins de la Mecque et restent à un niveau proche en 2001.

Figure 5

Evolution du nombre de IIM de sérotype B, C et W135 de 1985 à 2001



Répartition par phénotype

En 2001, le CNR a confirmé les sérogroupes chez 396 des 507 patients pour qui un sérotype était connu. La formule antigénique a été établie chez 375 d'entre eux.

Parmi les 140 souches de sérotype C, il existait 26 formules différentes dont les plus fréquentes étaient C : 2a : P1 : 5 (n = 48-34 %), C : 2a : P1-2,5 (n = 12-9 %) et C : 2b : P1-2,5 (n = 22-16 %).

Depuis 1998, si on considère l'ensemble des souches reçues par le CNR, la proportion, parmi les souches C, de souches de formules antigéniques 2a : P1-5 ou 2a : P1-2,5, qui appartiennent au même complexe clonal ET-37, varie de 15 % à 43 % sans tendance particulière. Elles représentent en moyenne 30 % des souches C. Dans les trois régions les plus touchées par le sérotype C, la proportion de ces formules antigéniques pour la période 1998-2001 était de 54 % en Auvergne (7/13), 18 % dans le Nord-Pas-de-Calais (10/55) et 28 % en Bretagne (12/43). La proportion de souches C : 2b : P1-2,5 varie de 12 % à 25 % sans qu'une tendance se dessine.

Parmi les 212 souches de sérotype B, il existait plus de 50 formules différentes dont les plus fréquentes étaient B : 4 : P1-4 (n = 35-17 %) et B : 4 : NST (n = 20-9 %). Depuis 1998, si on considère l'ensemble des souches reçues par le CNR, la proportion parmi les souches B de souches de formule antigénique 14 : P1-7, 16 ou 15 : P1-7,16 qui appartiennent au même complexe clonal ET-5 a baissé de 9 % en 1999 à 1 % en 2001.

Confirmation du diagnostic

En 2001, le lieu d'isolement du méningocoque était connu dans 94 % (n = 539) des cas. La bactérie a été isolée pour 60 % (n = 321) des cas à partir du LCR, 27 % (n = 146) à partir d'hémocultures, 13 % (n = 72) à partir du LCR et des hémocultures.

Par ailleurs, 24 % (n = 135) des malades avaient des antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR. Dans 2 % (n = 13) des cas, le diagnostic s'est fait uniquement sur la présence d'antigène soluble.

Formes cliniques et pronostic de la maladie

En 2001, 25 % (n = 135) des cas présentaient un purpura fulminans, proportion stable depuis 1985. Le purpura fulminans n'était statistiquement pas plus fréquent pour les IIM de sérotype C (28 %) que pour celles de sérotype B (23 %) (p = 0,3).

Au total, 81 % (n = 418) des 520 malades dont l'évolution était connue ont guéri, et 5 % (n = 26) ont présenté des séquelles parmi lesquelles : nécroses cutanées avec ou sans amputation (n = 5), hypoacousie uni ou bilatérale (n = 3), syndromes neurologiques (n = 3), arthralgies (n = 1), atteinte des séreuses (n = 2). Les séquelles étaient plus fréquentes chez les sujets ayant présenté un purpura fulminans (6 % - 8/127) que chez ceux qui n'en avaient pas (5 % - 18/359) sans que la différence soit statistiquement significative (p = 0,6).

La létalité était de 15 % (n = 76) en 2001. Depuis 1985, cette proportion varie entre 9 % et 15 % et augmente depuis 2000. Pour la période 1985-1998, la létalité était de 11 % et pour la période 2000-2001 de 14 % (p = 0,01). Pour ces deux périodes, la létalité due aux IIM de sérotype C change peu (15 % et 16 %) et la différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,7). En 2000-2001, elle est plus élevée pour les IIM de sérotype B (11 % (n = 59) versus 9 % ; p = 0,07), pour les IIM de sérotype W135 (24 % (n = 16) versus 8 % ; p = 0,2) et pour les autres sérotypes rares X, Y ou non groupable (25 % (n = 7) et 15 % ; p = 0,2). La létalité chez les moins de 1 an est plus élevée en 2000-2001 (18 %) que dans la période précédente (11 %) et la différence est statistiquement significative (p = 0,01). Cette augmentation résulte essentiellement d'une létalité plus élevée dans cette tranche d'âge pour les sérotypes B et C en 2000-2001. Dans les autres groupes d'âge, la différence est de l'ordre de 1 % et non statistiquement significative. En 2001, la létalité était maximum dans les groupes d'âge extrêmes avec 15 % chez les moins de 5 ans et 23 % chez les 25 ans et plus. Elle était de 4 % en l'absence de purpura fulminans et de 39 % en sa présence. La létalité était de 17 % pour les IIM de sérotype C et de 12 % pour les IIM de sérotype B (p = 0,1).

Cas reliés

En 2001, 12 foyers de cas reliés ont été signalés : 2 de 3 cas et 11 de 2 cas. On distinguait 2 foyers de cas co-primaires, 5 foyers de cas secondaires précoces et 5 foyers de cas secondaires tardifs.

La proportion de cas secondaires était de 2 % des cas déclarés et comparable avec celle des années antérieures. Selon les sérotypes, le pourcentage de cas secondaires était de 1 % (4/273) parmi les B, 4 % (7/176) parmi les C et 11 % parmi les A (1/9).

Les foyers de cas co-primaires sont survenus en milieu familial (mère et fils, IIM de sérotype W135) et en milieu scolaire (classe de neige, IIM de sérotype B et purpura fulminans non confirmé biologiquement).

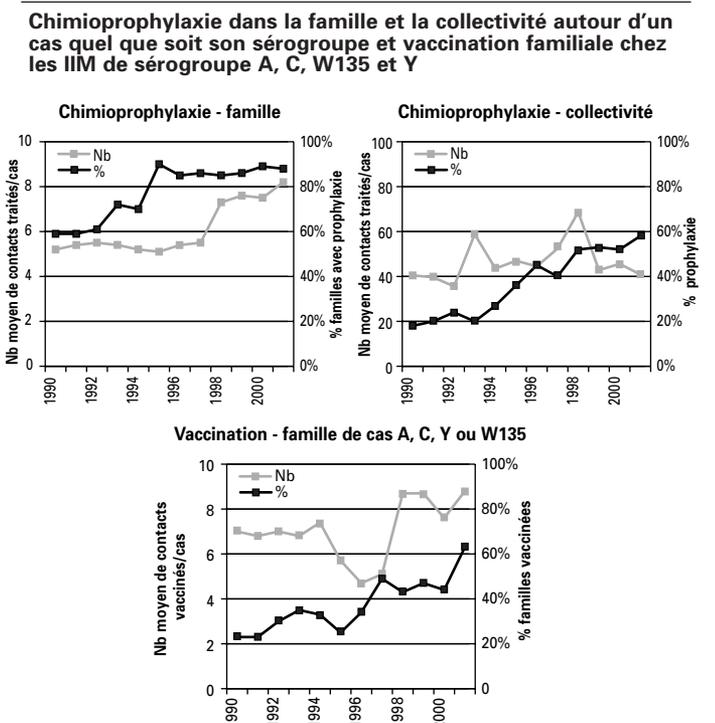
Parmi les foyers de cas secondaires précoces, 3 sont apparus dans le milieu familial, entre amis ou dans le milieu scolaire. Les 2 autres foyers ont partagé soit le même camping, soit un même soir la même discothèque. Seul 1 des 5 foyers secondaires précoces pourrait être imputé à une prophylaxie non reçue. Dans les autres cas, l'information n'était pas disponible ou incomplète.

Parmi les 5 foyers de cas secondaires tardifs, le contact était indirect à deux reprises, directs dans 2 autres foyers et inconnu dans le cinquième. Dans 1 cas, le cas secondaire tardif avec contact indirect concernait la fille d'une femme ayant présenté un purpura fulminans. Elle était aussi l'ami d'un patient qui a eu un IIM de sérotype C. Cette jeune fille n'avait pas pris correctement sa chimioprophylaxie. Dans l'autre cas, les enfants fréquentaient deux écoles maternelles à 500 mètres de distance. Tous deux ont eu un IIM de sérotype C et les formules antigéniques ne sont pas disponibles. Un des foyers avec cas secondaires tardifs avec contact direct impliquait une fillette qui a déclaré un IIM de sérotype C respectivement 9 et 8 mois après son cousin et sa sœur. Elle aurait été vaccinée quand sa sœur était hospitalisée pour IIM. L'autre foyer s'est déclaré dans une même communauté : un des amis du cas index, bien qu'identifié comme contact proche, n'avait pas reçu de chimioprophylaxie et a été à son tour malade. Il s'agissait de la même souche C : 2a P1-2,5. Ces 2 cas, tout comme le foyer de cas secondaires précoces ayant fréquenté la même discothèque, habitaient Clermont-Ferrand où un épisode de cas groupés a été identifié en 2001. En effet, en 2001, 10 cas d'IIM de sérotype C ont été notifiés dans le Puy-de-Dôme : 5 sont survenus au cours des sept dernières semaines de l'année, 7 habitaient à Clermont-Ferrand, les souches appartenaient à deux complexes clonaux dont le complexe ET 37. En 2000, seul un cas d'IIM de sérotype C était survenu dans le département. Cet épisode a abouti en début 2002 à une vaccination avec le vaccin conjugué de la population de moins de 20 ans à Clermont-Ferrand et son voisinage [3].

Prévention dans l'entourage d'un cas

En 2001, les proportions de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale et collective a été réalisée étaient de 88 % et 58 % respectivement. La proportion de cas pour lesquels une

Figure 6



chimioprophyllaxie familiale a été faite a augmenté au début des années 1990 et est stable depuis 1995 (figure 6). En revanche, la proportion de cas pour lesquels une chimioprophyllaxie dans une collectivité a été organisée continue à augmenter.

La proportion de cas pour lesquels une vaccination a été rapportée dans l'entourage familial des cas de séro-groupe A, C, Y ou W135 était de 63 %. Cette proportion est en augmentation (figure 6).

Dans l'entourage familial, lorsqu'une prophylaxie a été rapportée sur la fiche de notification, le nombre moyen de personnes traitées par chimioprophyllaxie était de 8 en 2001 et le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas de A, C, Y ou W135 était de 9 en 2001. Ces chiffres sont stables depuis 1995.

En collectivité, le nombre moyen de personnes recevant une chimioprophyllaxie autour d'un cas a été de 41 en 2001. Hormis 1998 où il était monté à 64, ce nombre oscille entre 41 et 52 depuis 1995, avec une moyenne à 46.

CONCLUSION

En 2001, le taux d'incidence des infections à méningocoques continue à augmenter : le taux corrigé pour la sous-notification est comparable à ce qu'il était en début des années 1990 sans pour autant rejoindre les forts taux d'incidence des années 1980. L'augmentation est particulièrement marquée cette année pour les IIM de séro-groupe C.

L'évolution du méningocoque reste imprévisible, comme le montre l'évolution des incidences depuis 1945 bien qu'on puisse rattacher une partie des fluctuations à des données peu fiables avant les années 1980 et la baisse notée ensuite en partie à un meilleur contrôle des cas secondaires. L'augmentation observée depuis 1995 ne peut s'expliquer seulement par une meilleure notification des cas. Le taux d'exhaustivité est passé de 62 % en 1996 à 73 % en 1999 et a pu continuer à augmenter. Pour autant, l'amélioration de la notification n'expliquerait de toute façon pas l'augmentation plus importante des IIM de séro-groupe C.

L'augmentation des IIM en 2001 ne peut pas non plus s'expliquer par le changement de définition des cas devant être notifiés car, en 2001, la notification se faisait sur les mêmes critères que les années précédentes. En revanche, depuis juillet 2002, la définition des cas s'est élargie au purpura fulminans sans confirmation biologique et au LCR évocateur de méningite bactérienne lorsqu'il est associé à au moins un des trois critères suivants : taches purpuriques, PCR positive ou présence d'antigènes solubles. Cette nouvelle définition entraînera une augmentation des cas notifiés en 2002. Une double analyse prenant en compte les anciens et nouveaux critères devra être réalisée pour permettre une comparaison avec les années antérieures.

En 2001, la distribution géographique a été très hétérogène d'un département à l'autre avec cependant trois régions plus affectées pour les IIM de séro-groupe C, à savoir la Bretagne, le Nord-Pas-de-Calais et l'Auvergne. En Auvergne, le complexe clonal ET-37 représentait 62 % des souches C pour la période 1998-2001, quasiment le double des moyennes nationales.

La saison épidémique du méningocoque semble s'étaler dans le temps et la baisse d'activité estivale est moindre. La proportion de purpura fulminans est comparable en 2001 avec celle des années antérieures. En revanche, la létalité semble augmenter, en particulier chez les enfants de moins de 1 an pour les séro-groupes B et C.

La proportion de familles ayant reçu une chimioprophyllaxie est élevée et stable depuis 1995. Elle n'est pas de 100 % car en premier lieu, cette information est souvent mal renseignée. La proportion de familles vaccinées est probablement davantage sous-estimée car une partie des fiches de notification est envoyée avant que la vaccination ne soit réalisée. De plus, l'identification parfois tardive d'un séro-groupe couvert par le vaccin rend inutile la vaccination. Le pourcentage de cas pour lesquels une chimioprophyllaxie en collectivité a été faite augmente également. En l'absence de données sur le nombre de collectivités qui auraient du bénéficier d'une chimioprophy-

llaxie, l'évolution de ce pourcentage est difficile à interpréter : amélioration ou excès de protection autour d'un cas ? Il en va de même dans l'interprétation du nombre moyen de contacts traités ou vaccinés par cas. Rien ne permet de corréliser leur nombre avec la pertinence de l'action menée. Cependant, la proportion de cas secondaires est stable depuis 1990 alors que la prévention autour d'un cas touche plus de monde ; il semblerait donc que cette augmentation de sujets traités soit inutile. C'est pour limiter ce nombre que la circulaire diffusée en 2001 spécifiait les situations pour lesquelles une chimioprophyllaxie n'était pas recommandée. Les données 2001 ne montrent pas encore de tendance à la baisse.

Une augmentation de l'incidence des IIM de séro-groupe C a également été notée depuis quelques années dans plusieurs pays européens et a conduit cinq pays à introduire le nouveau vaccin conjugué, utilisable chez les nourrissons, dans le calendrier vaccinal de routine et à mener de larges actions de vaccination de rattrapage chez les enfants plus âgés. Il s'agit de la Grande-Bretagne, l'Irlande, l'Espagne, la Belgique et les Pays-Bas. Ces pays avaient une incidence d'IIM de séro-groupe C qui s'échelonnait entre 1,9 et 4,0/100 000 au moment où ils ont décidé l'introduction du vaccin. En France, le taux d'incidence national, estimé à 0,40 en 2001 et à 0,47/100 000 fin 2002, reste très inférieur à celui observé dans ces pays et l'introduction du nouveau vaccin conjugué dans le calendrier de vaccination n'a pas été recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) [4].

En revanche, ce vaccin conjugué a été utilisé début 2002 dans le Puy-de-Dôme pour contrôler un épisode de cas groupés. Il a été de nouveau utilisé en octobre 2002 pour faire baisser l'incidence élevée des IIM de séro-groupe C dans trois départements du Sud-Ouest et ce, avant l'hiver, saison de recrudescence des IIM.

Avec l'évolution du méningocoque de séro-groupe C et l'arrivée de ces nouveaux vaccins conjugués, la surveillance s'est renforcée. En plus du système d'alerte très réactif que constitue la transmission hebdomadaire par les Ddass du nombre de cas qui leur ont été signalés, des tableaux de bord ont été mis en place à partir des fiches de notification. Ce système permet de suivre chaque semaine le nombre et l'incidence des IIM de séro-groupe C par département. A partir des expériences du Puy-de-Dôme et des trois départements du Sud-Ouest, l'InVS a proposé un seuil d'alerte au niveau départemental d'au moins 5 cas associés à un taux d'incidence d'au moins 2/100 000 sur les 52 dernières semaines. Ce seuil franchi entraînerait une discussion au sein de la cellule d'aide à la décision, constituée de représentants du Comité technique des vaccinations (CTV), de la Direction générale de la santé (DGS), de l'InVS, du CNR, des Ddass et des CIRE (Cellule interrégionale d'épidémiologie d'intervention) concernées et d'un expert référent clinicien infectiologue sur l'opportunité d'une vaccination. Ces critères ont été validés par le CSHPF. Ils devront être rediscutés en fonction de l'évolution de l'épidémiologie future des IIM de séro-groupe C tout comme la recommandation concernant l'introduction du vaccin dans le calendrier de routine.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous les cliniciens, biologistes, infirmières et médecins de santé publique qui ont participé aux recueils d'information ainsi que le CNR des méningocoques pour ses données et commentaires.

RÉFÉRENCES

- [1] Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoque en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, 2001
- [2] Bonmarin I, Perrocheau A, Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en France, évolution en 2000 et 2001. BEH 25/2002
- [3] Levy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, Taha M-K, 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). Eurosurveillance 2002 ; 7 : 74-5. (<http://www.eurosurveillance.org>)
- [4] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section des maladies transmissibles du 15 novembre 2002 sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C. <http://www.sante.gouv.fr>