

Epidémiologie des infections invasives à méningocoques en France

Synthèse de la surveillance 2001-2003

Source : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de santé publique

Synthèse réalisée par : Anne Perrocheau

Mots-clés : épidémiologie, surveillance, infections invasives à méningocoques, France.

Courriel : a.perrocheau@invs.sante.fr

Points essentiels

- Augmentation de 20 % des cas déclarés suite à l'introduction des nouveaux critères de définition en 2002
- Augmentation globale de 60 % des cas en 2001-2003 par rapport à 1998-2000
- Pic d'incidence du méningocoque C en 2002
- Augmentation de la létalité en 2001-2003
- Stabilité du nombre de cas de sérogroupe W135

1. Introduction

Les infections invasives à méningocoques (IIM) affectent essentiellement les enfants et les adultes jeunes. Le taux de décès varie autour de 10 % et 6 % des cas gardent des séquelles graves. En France, la majorité des cas surviennent de manière sporadique mais des flambées de cas peuvent survenir. La surveillance continue, par la déclaration obligatoire (DO), des IIM permet de détecter les situations à risque épidémique, de suivre l'évolution de l'incidence et des principaux déterminants de la maladie, et d'évaluer indirectement l'impact des mesures de contrôle mises en place.

Cet article présente les résultats de l'analyse des données de la déclaration obligatoire des IIM recueillies de 2001 à 2003.

2. Matériel et méthodes

Définition de cas pour la surveillance :

De 1985 à juillet 2002 : tout patient avec un isolement de *N. meningitidis* dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou avec une recherche d'antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR positive.

A partir de juillet 2002 [1], tout patient répondant à l'un des 4 critères suivants :

- 1) isolement de *N. meningitidis* d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique
- 2) présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du LCR
- 3) présence d'un purpura fulminans.
- 4) LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé à l'un des éléments suivants :

- a. la présence d'éléments purpuriques cutanés
- b. la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines
- c. une PCR positive à partir du LCR ou du sérum.

Recueil de données

Les IIM sont des maladies à déclaration obligatoire depuis 1902. Toute suspicion d'IIM doit être signalée le plus rapidement possible à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du département de résidence du patient. Les Ddass transmettent quotidiennement à l'InVS les signalements. Le déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de notification qu'il adresse à la Ddass. Ces fiches, complétées et validées, sont centralisées et analysées à l'InVS

Evaluation quantitative de la surveillance

L'exhaustivité (nombre de cas déclarés par le système divisé par le nombre de cas total estimé à partir de plusieurs systèmes de surveillance) de la DO des IIM confirmées biologiquement a été estimée par la méthode capture-recapture en 1990, 1996 et 2000 [2, 3, 4]. En 2000, l'exhaustivité de la DO était estimée à 72 % (IC à 95 % : 69 %-77 %). En émettant l'hypothèse que les cas sans confirmation biologique étaient déclarés de la même manière que les cas confirmés biologiquement, et en tenant compte de l'amélioration progressive de l'exhaustivité, nous avons utilisé un taux d'exhaustivité de 75 % pour redresser les données d'incidence de la période 2001-2003 (cas observés/exhaustivité = cas estimés).

Pour la période 2001-2003, les résultats seront présentés sous 2 formes : les cas correspondant uniquement à la définition de cas de 1985 (définition de cas constante de 1985 à 2003) et les cas correspondant à la définition de 2002 (les cas de la définition de 1985 + les cas correspondants aux nouveaux critères introduits en 2002, dits « cas nouveaux critères »).

3. Résultats

Evolution de l'incidence des IIM en France

En 2001, 575 cas ont été déclarés ; en 2002, 678 cas ont été déclarés dont 619 correspondant aux anciens critères et 59 aux nouveaux critères ; en 2003, 803 cas ont été déclarés dont 650 correspondant aux anciens critères et 153 aux nouveaux critères. Parmi les 2056 cas déclarés en 3 ans, 23 résidaient dans les départements d'outre-mer. Le nombre de cas déclarés a augmenté de 60% par rapport à 1998-2000 (1284 cas). En tenant compte de l'amélioration de l'exhaustivité de la déclaration entre 1998 et 2003 l'augmentation d'incidence était de 50 % ; en gardant une définition de cas constante, l'augmentation entre les deux périodes était de 47 %. Le taux d'incidence des IIM, corrigé pour la sous-déclaration et à définition constante, a augmenté de 1/100 000 en 2000 à 1,5/100 000 en 2003 (1,78 avec la nouvelle définition). Malgré cette forte augmentation, l'incidence en 2003 avec la définition de 1985 restait inférieure à celle observée dans les années 80 en France (figure 1).

Impact du changement de définition des cas d'IIM déclarés en France à partir de juillet 2002 sur la surveillance des IIM :

- inclusion de 59 cas en 2002 et de 153 cas en 2003 répondant uniquement aux nouveaux critères de définition, soit un accroissement de 9 % et de 19 % du nombre de cas pour ces deux années
- augmentation de la proportion de cas sans séro groupe déterminé : 10 % en 2001 et 17 % en 2003. Parmi les cas répondant uniquement aux nouveaux critères seuls 37 % ont eu séro groupe déterminé soit par PCR soit par antigènes solubles.
- augmentation des cas sans souche isolée
- inclusion de plus de formes graves confirmées uniquement par la présence de purpura fulminans : 32 en 2002 et 77 en 2003.

Distribution géographique

Les cartes des taux d'incidence par département indiquaient que l'incidence varie d'un département à l'autre et d'une année à l'autre (figure 2). On observait des zones d'incidences élevées : le Nord où le séro groupe B était prédominant ; la Bretagne et la Vendée où le séro groupe B prédominait sauf en Loire-Atlantique et dans les Côtes-d'Armor où en 2003 le B et le C étaient équivalents ; le Sud-ouest où le séro groupe C a été responsable d'une augmentation importante des taux d'incidence en 2002 ; et le sud-est où le B était prédominant. En 2002 et 2003, on a assisté à une augmentation des cas déclarés dans les départements de Savoie et Haute-Savoie pendant les mois d'hiver.

Le nombre de départements avec un taux d'incidence supérieur à 2 / 100 000 a augmenté de 4 en 2001 à 7 en 2002 (9 en incluant les cas correspondant aux nouveaux critères), et à 8 en 2003 (16 en incluant les cas nouveaux critères). Au cours des 3 années, le taux le plus élevé a été observé dans les Hautes-Pyrénées en 2002 : 4,5 /100 000 et était lié au séro groupe C.

En 2003, le département de Seine-Maritime était en situation d'hyper endémie avec 21 cas (34 cas en incluant les cas nouveaux critères) survenus chez des personnes résidant dans le département, soit un taux d'incidence de 1,7 / 100 000 (ou 2,6 en incluant les cas nouveaux critères). Dans le bassin d'habitation de Dieppe, l'incidence a atteint 12/100 000 habitants. Sur les 21 souches de séro groupe B isolées, 14 (66 %) étaient caractérisées par le phénotype B14:P1.7, 16, appartenant au complexe clonal ST32-ET5 [5].

Distribution selon l'âge

Par rapport à la période 1985-2000, et à définition constante, les proportions des cas âgés de 1 à 14 ans ont diminué en 2001-2003 ($p < 0,001$) ; les proportions des cas de 15-19 ans, et des groupes d'âge au-delà de 25 ans ont augmenté significativement ($p < 0,001$) (tableau 1). Les proportions de cas âgés de moins de 1 an et d'adultes jeunes (20-24 ans) sont restées stables entre les deux périodes.

Distribution des principaux sérogroupes

Les IIM dues au séro groupe C (IIM C) ont augmenté progressivement de 1996 à 2000 et brutalement en 2001 et 2002 (augmentation de 130 % entre 2000 et 2002, les nouveaux critères n'étaient responsables que de 12 cas en 2002 et 14 cas en 2003) (figure 3). Après correction pour la sous déclaration, on estimait le nombre de cas de C à 144 en 2000, 220 en 2001, 333 en 2002 et 287 en 2003. En 2003, les cas d'IIM C ont diminué en nombre absolu et en proportion. Pendant la période 2001-2003, la proportion de C (36 %) était supérieure à celle observée en 1998-2000 (28 %) ($p < 0,001$).

Les IIM B ont augmenté progressivement depuis 1995, sauf en 2001 et 2002. Entre 2002 et 2003, l'augmentation était de 36 %. Le séro groupe W135, dont l'incidence avait brusquement augmenté en 2000 était stable autour de 40 cas par an [6]. Sur la période 2001-2003, parmi les 109 cas d'IIM W135 déclarés, 50 % étaient âgés de plus de 24 ans.

Formes graves, décès et séquelles

A définition de cas constante, la proportion de cas présentant un purpura fulminans a augmenté de 23% en 2001 à 27 % en 2002 et a diminué en 2003 à 23 % (p global non significatif). Avec la définition de 2002, ces proportions étaient de 30 % en 2002 et 28 % en 2003 (figure 4).

Pendant la période 2001-2003, la proportion de purpura fulminans était la plus élevée chez les enfants de 2 à 14 ans (35 %) et la plus faible chez les adultes de plus de 25 ans (22 %) ($p < 0,001$). Le purpura fulminans était associé au séro groupe C ($p < 0,001$).

En 2001-2003, Le taux de létalité (nombre de décès/ nombre de cas signalés) était de 14% quelque soit la définition utilisée (1985 ou 2002). Par rapport à la période 1998-2000, on observait une augmentation de la proportion de décès, sans rapport avec le changement de définition des cas ($p < 0,0001$). En présence d'un purpura fulminans, le taux de létalité était de 34 %, très supérieur à celui observé en l'absence de purpura fulminans ($p < 0,001$) (tableau 2). En présence d'un purpura fulminans le taux de létalité était maximum chez les patients de plus de 24 ans puis chez les moins de 2 ans (p global $< 0,001$) et il n'existait pas de différence selon le séro groupe (p global = 0,08). En l'absence de purpura fulminans, le taux de létalité était maximal chez les adultes de plus de 24 ans et minimal chez les enfants de moins de 2 ans (p global $< 0,001$). Il était plus élevé pour les cas de séro groupe C, W135 et autres que pour le séro groupe B (p global = 0,002).

Prévention des décès des IIM avec purpura fulminans

En 2002-2003, 115 (38 %) des 298 patients avec un purpura fulminans ont reçu des antibiotiques par voie parentérale avant l'hospitalisation ; parmi eux 29 sont décédés (25 %). Parmi les 183 patients avec purpura fulminans qui n'ont pas reçu d'injection d'antibiotiques avant l'hospitalisation, 65 sont décédés (35 %). L'analyse ne met pas en évidence de différence entre les taux de létalité des patient avec purpura fulminans ayant reçu ou non une injection d'antibiotique avant l'hospitalisation ($\chi^2 = 3,13$, $p = 0,07$).

Cas groupés d'IIM et mesures de prévention exceptionnelles

Chimioprophylaxie élargie

Suite à la survenue d'un 4^e cas d'IIM B s'ajoutant à une grappe de 3 cas liés à un lycée internat à Nantes juste avant le début des vacances scolaires, une chimioprophylaxie a été recommandée à l'ensemble des élèves de la section des 3 élèves contacts, dans le but de limiter la diffusion de la souche dans la population à l'occasion des vacances des élèves [7].

Une grappe de 7 cas d'IIM B est survenue sur une période de 18 jours, chez des enfants de 1 à 13 ans, d'une même famille ou résidant dans un quartier de Metz [7]. Le cas index, scolarisé en maternelle, n'avait pas été déclaré. Le taux d'incidence des cas sans contact direct entre eux était de 17/100 000 (seuil d'alerte fixé par la DGS = 10 / 100 000) [1] et une chimioprophylaxie de l'ensemble des personnes résidant dans le quartier (8 000 personnes) a été réalisée 20 jours après la survenue du premier cas. Aucun nouveau cas n'a été déclaré à ce jour parmi les résidents du quartier.

Campagnes de vaccination contre les IIM C

Dans le Puy de Dôme, une campagne de vaccination a été réalisée en 2002, visant 100 000 individus âgés de 2 mois à 20 ans, suite à l'augmentation rapide de l'incidence des IIM C fin 2001 (incidence de 1,7 / 100 000 dans le département comparé à 0,25 / 100 000 pour le reste de la France) et à la proportion élevée de cas avec purpura fulminans [8].

A la fin de 2002, une action similaire a été mise en œuvre dans 3 départements contigus du sud-ouest de la France où le taux d'incidence moyen des IIM C atteignait 2,2 / 100 000 habitants [9]. L'incidence des IIM C a chuté très rapidement après le début de la campagne et reste basse à ce jour.

Il n'a pas été observé d'augmentation anormale de l'incidence des IIM de séro groupe B dans les quatre départements où ont eu lieu les campagnes de vaccination.

4. Discussion

En ne considérant que les cas répondant à la définition de 1985, le taux d'incidence des IIM a augmenté significativement en 2002 et très modérément en 2003. L'augmentation observée en 2002 était liée à l'augmentation des IIM de séro groupe C.

La nouvelle définition de cas introduite sur les fiches de DO à partir de juillet 2002 permet de tenir compte des cas sans confirmation biologique en incluant les cas qui ont reçu des antibiotiques en pré-hospitalisation, ou dont l'état clinique ne permettait pas la réalisation d'une ponction lombaire. Cette définition permet d'avoir une vision plus réaliste des cas d'IIM en France et permettra de mieux décrire les différentes formes cliniques de la maladie.

Les IIM font partie des maladies à déclaration obligatoire les mieux déclarées en France. Les études répétées de l'exhaustivité de la DO ont permis de différencier l'augmentation réelle des cas de l'augmentation des cas déclarés. La dernière étude réalisée en 2003 a montré que 20 à 25 % des cas n'étaient pas déclarés aux autorités sanitaires (données non publiées) alors que la majorité des cas surviennent chez des enfants et adolescents fréquentant une communauté scolaire. En l'absence de déclaration, la Ddass ne peut réaliser la prévention dans l'entourage du patient. La survenue à Metz de 6 cas secondaires en 18 jours, tous liés à un cas index élève d'une école maternelle et pour lequel

aucune mesure de prévention n'avait été mise en place illustre l'importance de la prophylaxie autour d'un cas dans les collectivités d'enfants.

En 2003, le seuil d'alerte pour les IIM B a été dépassé 1 fois à Metz. Les taux d'incidence départementaux des IIM de séro groupe C en 2003 sont restés en dessous des seuils d'alerte pour les IIM C [10]. Le taux d'incidence national des IIM C qui avait augmenté en 2002, a diminué en 2003 et reste toujours très inférieur aux taux observés dans les pays européens ayant mis en place une vaccination anti-méningocoque C systématique des nourrissons [11].

Les données de la DO 2002-2003 n'ont pas permis de mettre en évidence un impact de l'antibiothérapie parentérale en pré-hospitalisation en cas de suspicion de purpura fulminans sur la létalité. Cependant la même analyse réalisée avec l'ensemble des données 2002, 2003 et les données préliminaire de 2004 (au 1^{er} octobre 2004) montre qu'il existe une association significative entre l'injection d'antibiotiques en pré-hospitalisation et la réduction de la létalité en cas de purpura fulminans.

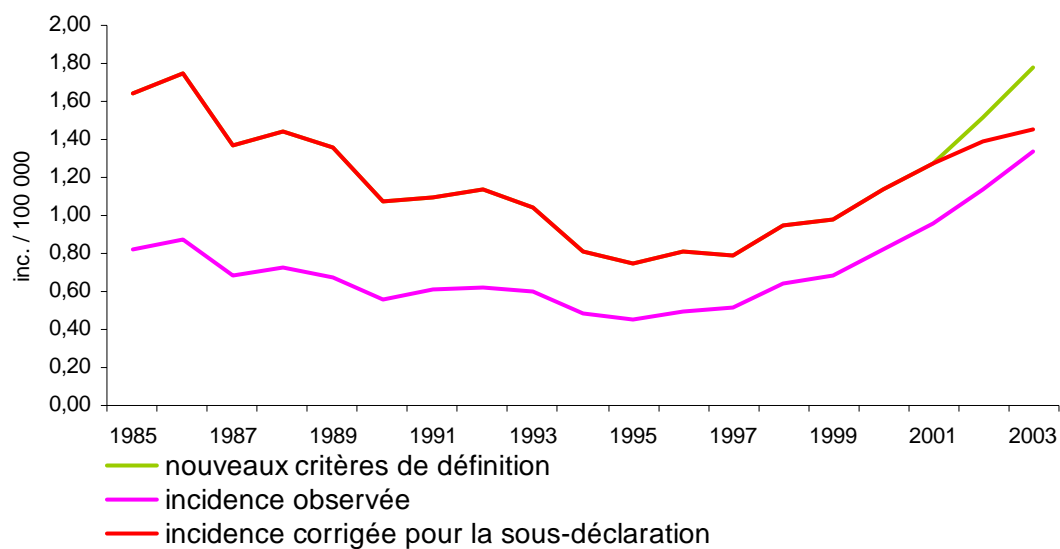
Nous tenons à remercier les cliniciens, biologistes, infirmières et médecins de santé publique qui ont participé au recueil des données de la DO, Catherine Maine et les internes qui ont participé à la validation des données.

Références

1. Direction générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. BEH 2002;(39):189-195.
2. Hubert B, Desenclos JC. Evaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et 1990. Rev Epidém Santé Publ 1993; 41: 241-9.
3. Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, editor. 2001.
4. Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 2000 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, à paraître en 2005.
5. Perrocheau A, Guibourdenche M, Geffroy B et al. Infections à méningocoques en Seine Maritime : étude de l'augmentation des cas déclarés en 1997. BEH 1999 ;(20) :79-80.
6. Matsika-Claquin MD, Perrocheau A, Taha MK, et al. Epidémie d'infections à méningocoques W135 liée au pèlerinage de la Mecque de 2000. Presse Med 2001; 30:1529-1534.
7. Perrocheau A. Les infections à méningocoques en France en 2003. BEH 2003 ; (46) :217-220.
8. Levy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, et al. Vaccination campaign following an increase in incidence of serogroup C meningococcal diseases in the department of Puy-de-Dome (France). Euro Surveill 2002; 7(5):74-76.
9. InVS. Group C meningococcus vaccination in the southwest region of France. Eurosurveillance weekly 2003; 6(43):5-7.
10. Direction générale de la santé. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif aux critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les infections invasives à méningocoques C. Séance du 15 novembre 2002.
11. European Union Invasive Bacterial infections Surveillance Network. Invasive Neisseria meningitides in Europe, 2002. <http://www.euibis.org/>.

Figures et tableaux

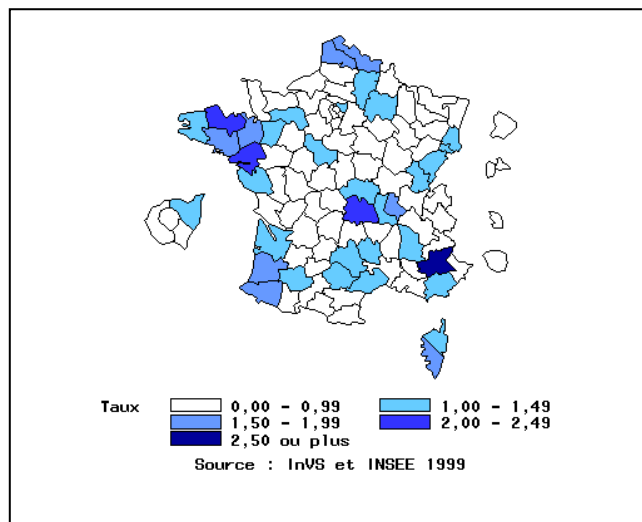
Figure 1 - Evolution du taux d'incidence des IIM en France de 1985 à 2003



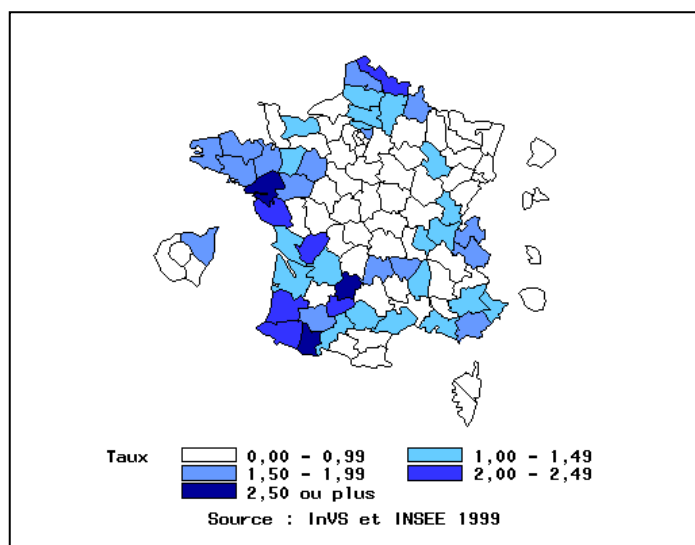
Source : DO

Figure 2 - Taux d'incidence pour 100 000 par département, infections invasives à méningocoques en France, en 2001, 2002, 2003

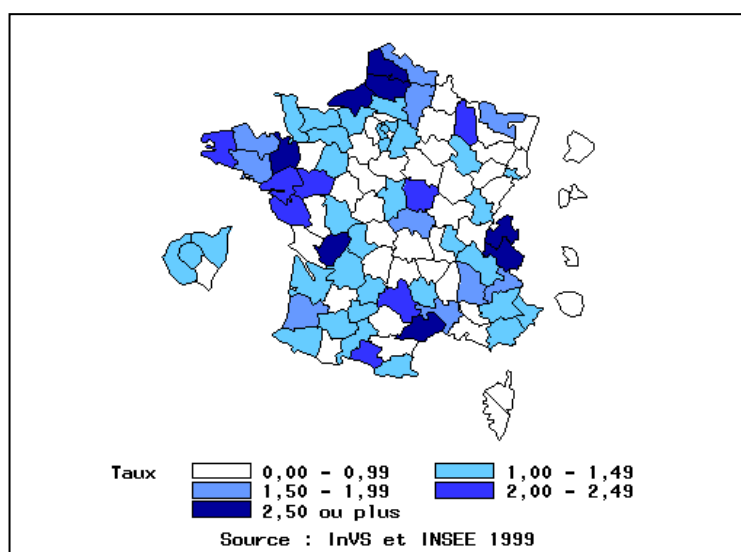
2001



2002

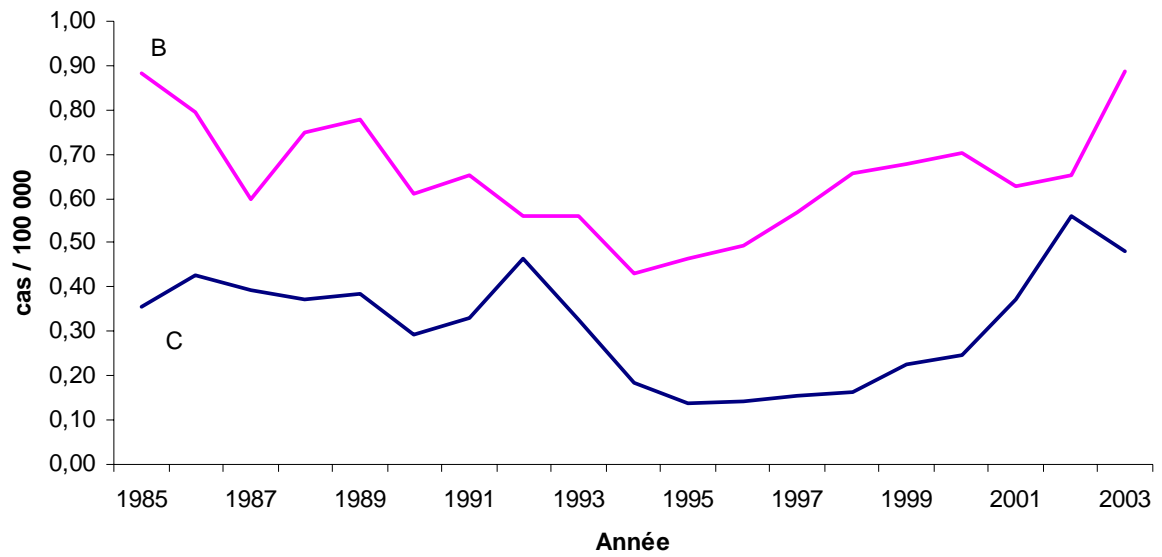


2003



Source DO

Figure 3 - Taux d'incidence corrigé pour l'évolution de la sous déclaration des IIM B et C, 1985-2003



Source DO

Tableau 1 - Comparaison des cas d'IIM selon l'âge, le sexe, la forme clinique, l'évolution, et le sérotype, 1985-2000 et 2001-2003 (Source DO)

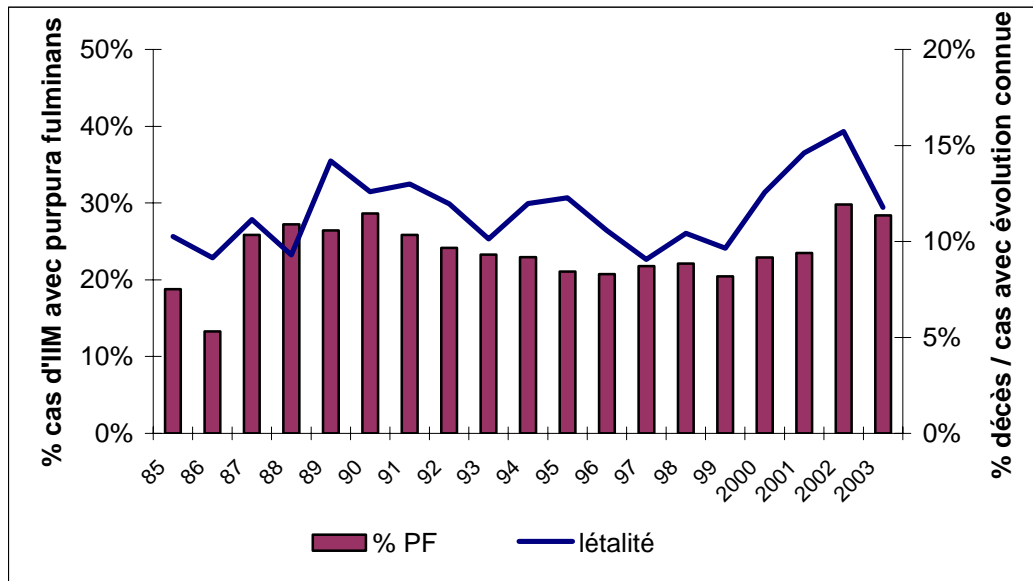
Groupe d'âge	1985-2000		2001-2003		2001-2003	
	définition 1985		définition 1985		définition 1985 + 2002	
	n	%	n	%	n	%
<1	908	15,3	268	14,6	297	14,5
1-4	1 527	25,8	411	22,3	474	23,1
5-9	760	12,8	159	8,6	187	9,1
10-14	484	8,2	114	6,2	138	6,7
15-19	874	14,7	309	16,8	335	16,3
20-24	427	7,2	148	8,0	155	7,6
25-49	513	8,7	208	11,3	232	11,3
50 et +	433	7,3	223	12,1	234	11,4
Total	5 926	100,0	1 840	100,0	2 052	100,0
Sérotype						
B	3 351	65,4	912	53,6	962	53,8
C	1 466	28,6	618	36,3	644	36,0
W135	50	1,0	103	6,1	109	6,1
Y	46	0,9	46	2,7	48	2,7
Autres	214	4,2	23	1,4	25	1,4
Total	5 127	100,0	1 702	100,0	1 788	100,0
Evolution clinique						
Guéri	4 409	83,9	1367	80,8	1 530	80,8
guérison avec séquelles	268	5,1	93	5,5	101	5,3
décès	580	11,0	231	13,7	262	13,8
Total	5 257	100,0	1 691	100,0	1 893	100,0
Purpura fulminans						
oui	1 347	22,6	456	24,7	565	27,5
non	4 608	77,4	1 388	75,3	1 491	72,5
Total	5 955	100,0	1 844	100,0	2 056	100,0

Source : DO

Tableau 2 - Nombre de cas et létalité des IIM selon la présence de purpura fulminans, par groupe d'âge et sérotype, 2001-2003 (Source DO)

Groupe d'âge	Avec purpura fulminans			Sans purpura fulminans		
	cas	décès	létalité	cas	décès	létalité
	n	n	%	n	n	%
<2	131	56	42,7	263	5	1,9
2-14	189	51	27,0	337	8	2,4
15-24	128	31	24,2	280	8	2,9
25-99	87	45	51,7	292	35	12,0
Total	535	183	34,2	1 172	56	4,8
Sérotype						
B	219	74	33,8	580	16	2,8
C	183	68	37,2	358	29	8,1
W135	19	12	63,2	66	5	7,6
Autres	14	5	35,7	42	4	9,5
Total	435	159	36,6	1 046	54	5,2

Figure 4 - Evolution de la proportion de cas d'IIM avec purpura fulminans et de la létalité en France, 1985-2003



Source : DO