



## Les infections invasives à méningocoques en France, évolution en 2000 et 2001

I. Bonmarin, A. Perrocheau, D. Levy-Bruhl, Institut de veille sanitaire

### INTRODUCTION

Les infections invasives à méningocoque (IIM) font partie des maladies dont la transmission aux autorités de santé est obligatoire. Dans un premier temps, tous les cas suspects doivent être signalés sans retard à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (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 transmet cette fiche de notification à l'InVS. Les informations collectées permettent chaque année de décrire la maladie et d'étudier ses tendances au fil du temps.

Cet article reprend les points essentiels de l'analyse descriptive des données 2000 qui sera publiée prochainement par l'InVS dans « Surveillance nationale des maladies infectieuses : 1998-2000 », et les premiers éléments qui se détachent des données provisoires de 2001.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

#### Définition de cas

La circulaire du 8 novembre 2001 étendait les critères de définition de cas d'infections invasives à méningocoques aux conditions suivantes :

- 1) isolement bactériologique 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 ;
- 2) présence de diplocoque à Gram négatif à l'examen microscopique du LCR ;
- 3) LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence soit d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type, soit d'antigène soluble méningococcique dans le LCR, le sang ou les urines ;
- 4) présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Les signalements des cas se font déjà à partir de ces nouveaux critères. En revanche, les fiches de notification actuellement utilisées n'en tiennent pas compte et ne sont remplies que dans les cas suivants : isolement de *Neisseria meningitidis* dans le 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 juin 1986).

Une prochaine circulaire devrait permettre de fixer le contenu de nouvelles fiches de notification ; les critères seront ceux proposés par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 16 mai 2002, à savoir les critères déjà utilisés lors des signalements auxquels s'ajoute le critère suivant : PCR (Polymerase Chain Reaction) positive dans le sang ou le LCR, associée à un liquide évocateur de méningite bactérienne purulente (voir note p. 125).

Les cas reliés sont définis par la survenue de deux cas ou plus dans une même communauté ou parmi des personnes ayant eu des contacts proches. On distingue :

- les cas coprimaires, survenant dans les 24 heures après un cas index ;

- les cas secondaires directs survenant dans un délai de 24 heures à 15 jours après le dernier contact avec le cas index ;

- les cas secondaires indirects survenant plus de 15 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.

Les données d'incidence calculées à partir des fiches de notification ont été redressées en tenant compte du taux d'exhaustivité. Ce taux, estimé par méthode capture-recapture à trois sources en France métropolitaine, a été calculé selon la méthode utilisée en 1996 [1] et était de 73 % en 1999. Les incidences sont calculées en utilisant comme dénominateur les données de population du recensement 1999.

Les proportions ont été comparées en utilisant la méthode du  $\chi^2$ .

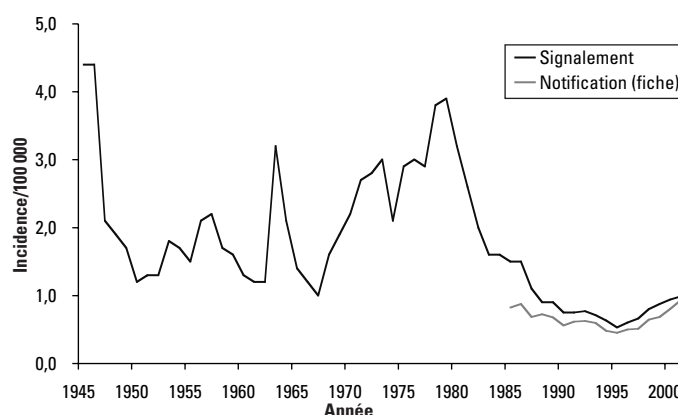
### DONNÉES 2000

#### Évolution de l'incidence en France métropolitaine

L'incidence des signalements d'IIM hebdomadaires par les Ddass était de 0,99 pour 100 000 habitants en 2000, en augmentation depuis 1995 (figure 1).

Figure 1

Incidence des signalements hebdomadaires et notifications d'IIM en France métropolitaine jusqu'en 2000 et données provisoires 2001, au 2 mai 2002



L'incidence des notifications d'IIM par fiche était de 0,80 pour 100 000 habitants en 2000, soit une augmentation de 19 % par rapport à 1999 [2]. Après application du taux d'exhaustivité pour corriger la sous-notification, le nombre d'IIM estimé à partir des fiches de notification passe de 480 à 658, donnant une incidence de 1,10 cas pour 100 000 habitants.

La description épidémiologique suivante porte sur tous les cas avec fiche de notification validée (métropole et DOM-TOM), soit 489 fiches en 2000.

#### Répartition par mois

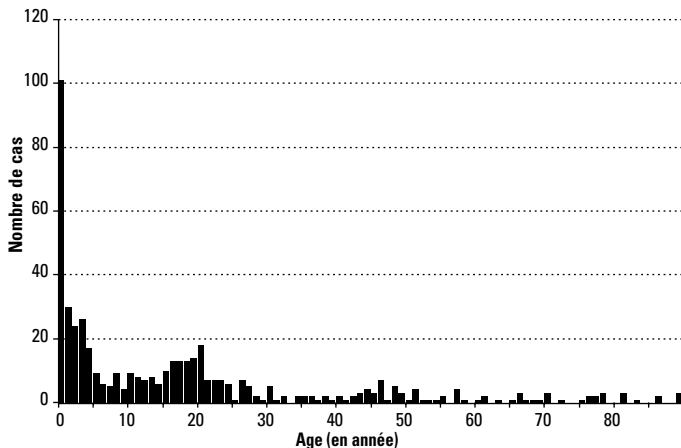
52 % des cas sont survenus entre janvier et avril. Leur nombre a ensuite baissé pendant l'été pour remonter à partir d'octobre.

## Répartition par sexe et âge

Le sexe ratio H/F était de 1,2. En 2000, 41 % des cas d'IIM sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans et 70 % avant 20 ans (figure 2).

Figure 2

Distribution par âge des cas d'IIM en 2000



La distribution par classe d'âge a significativement changé en 2000 comparée aux années 1996-99 ( $p < 10^{-3}$ ), avec une augmentation de proportion chez les enfants de moins d'un an et chez les adultes de 25 ans et plus. En revanche, la proportion de cas a diminué chez les enfants entre un et neuf ans (tableau 1).

Parmi les 101 enfants de moins d'un an, six étaient âgés de moins d'un mois, le plus jeune ayant trois jours de vie.

Tableau 1

Distribution des cas d'IIM par âge : 1996-1999 et 2000

Année d'âge	1996-1999		2000	
	n	%	n	%
< 1	226	16	101	21
1-4	350	25	97	20
5-9	147	10	33	6
10-14	110	8	38	8
15-19	227	16	63	13
20-24	101	7	45	9
25 et +	240	17	112	23
<b>Total</b>	<b>1 401</b>	<b>100</b>	<b>489</b>	<b>100</b>

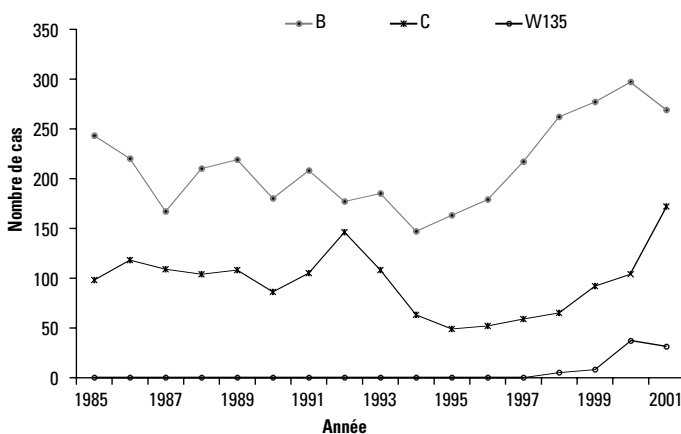
## Répartition par sérotype

En 2000, le sérotype était connu pour 93 % (456) des IIM notifiées. Le sérotype B était encore le plus fréquent avec 65 % (297) des cas. Il était suivi par le sérotype C avec 23 % (104) et le sérotype W135 avec 8 % (37). Les sérotypes rares, Y (7 cas), A (5 cas) et X (1 cas) totalisaient 3 % et les sérotypes non différenciés 1 % des cas (5 cas).

Le sérotype W135 a augmenté de 8 à 37 cas entre 1999 et 2000 en raison d'une épidémie liée au pèlerinage de la Mecque 2000 [3] (figure 3).

Figure 3

Évolution du nombre de cas de sérotype B, C et W135 : 1985-2000 et données provisoires 2001 (au 2 mai 2002)



## Confirmation du diagnostic

En 2000, 60 % (294) des cas ont été confirmés par isolement du méningocoque à partir du LCR, 22 % (105) à partir d'hémocultures, et 13 % (65) à partir du LCR et des hémocultures. Au total, 24 % (119) des cas avaient des antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR et 5 % (24) des cas ont été confirmés uniquement par la présence d'antigènes solubles.

## Clinique et pronostic de la maladie

En 2000, 23 % (112) des cas présentaient un *purpura fulminans*, proportion stable depuis 1985. Le *purpura fulminans* n'était pas plus fréquent pour les IIM de sérotype B (21 %) que pour celles de sérotype C (29 %) ( $p = 0,09$ ).

Au total, 84 % (392) des malades dont l'évolution était connue ont guéri, et 4 % (19) ont présenté des séquelles : nécroses cutanées avec ou sans amputation (7 cas), hypoacousie uni ou bilatérale (3 cas), syndromes neurologiques non systématisés (5 cas), arthralgies (1 cas), atteinte des séreuses (3 cas). La létalité était de 13 %. Cette proportion est stable depuis 1985. Elle était maximum dans les groupes d'âge extrêmes avec 18 % chez les moins de un an et 25 % chez les 50 ans et plus. La létalité était de 5 % en l'absence de *purpura fulminans* et de 35 % en sa présence. La létalité était de 16 % pour le méningocoque de sérotype C et de 9 % pour le B ( $p=0,05$ ). La différence de létalité entre le sérotype B et C n'était pas statistiquement différente qu'il y ait ou non un *purpura fulminans* (respectivement 3 et 8 % sans *purpura fulminans* versus 34 et 37 % avec).

## Cas reliés

En 2000, 10 foyers de cas reliés ont été signalés : deux de trois cas et huit de deux cas. On distinguait deux fois deux cas coprimaires, cinq cas secondaires directs et cinq cas secondaires indirects. La proportion de cas secondaires était de 2 % des cas déclarés et comparable avec celle des années antérieures.

Les cas coprimaires sont survenus en milieu familial (deux cousins âgés de quatre ans, IIM de sérotype B et d'évolution favorable) et en milieu scolaire (deux adolescentes d'un même lycée et de différentes classes, IIM de sérotype C, d'évolution fatale pour l'une d'entre elles).

Les cas secondaires directs sont apparus dans le milieu familial (deux cas), entre amis intimes (un cas), et en milieu scolaire (deux cas) chez des enfants fréquentant des classes différentes. Il s'agissait trois fois de méningocoque B et deux fois de C. Pour les deux cas survenus en milieu familial, le traitement prophylactique n'avait pas été prescrit dans le délai de 48 heures séparant le dernier contact et le début de la maladie du cas index ; dans la grappe entre amis intimes, le cas secondaire avait reçu une chimioprophylaxie le jour de l'hospitalisation du cas index et une vaccination le jour du début de sa maladie (quatre jours après l'hospitalisation du cas index).

Parmi les cinq cas secondaires indirects, il s'agissait quatre fois de contacts en milieu scolaire : maternelle une fois (classes différentes, groupe B), primaire une fois (classes différentes, groupe B), et secondaire deux fois (classes différentes, groupe C), et une fois d'un contact ponctuel lors d'un mariage (groupe C).

En 2000, une épidémie liée à une souche de sérotype W135 a entraîné 24 cas dans les semaines qui ont suivi le retour du pèlerinage de la Mecque...

## Prévention dans l'entourage d'un cas

En 2000, la proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale ou collective était de 90 % et 55 % respectivement, comparables aux années précédentes (seuls les cas âgés deux à 21 ans ont été pris en compte pour les calculs de couverture en collectivités). La proportion de cas pour lesquels une vaccination est rapportée dans l'entourage familial des cas de sérotype A ou C était de 45 %. En 2000, suite à l'apparition de nombreux cas de W135, une vaccination avec le vaccin polysaccharidique quadrivalent A-C-W135-Y a été proposée à l'entourage des cas de W135 ou de Y, à partir du mois de juillet 2000.

Dans l'entourage familial, lorsqu'une prophylaxie est rapportée sur la fiche de notification, le nombre moyen de personnes traitées par chimioprophylaxie était de 7,5 en 2000 (cinq en 1995) et le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas de A ou C était de neuf en 2000 (six en 1995).

Dans la collectivité, le nombre moyen de personnes recevant une chimioprophylaxie autour d'un cas a augmenté de 40 en 1993 à 47 en 2000 et le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas de A ou C a augmenté de 42 à 60 pendant la même période.

## DONNÉES PROVISOIRES 2001

Les données provisoires de 2001 au 2 mai 2002 font état de 677 signalements hebdomadaires (nouveaux critères) et de 558 fiches de notification reçues (anciens critères). L'incidence brute des notifications d'IIM confirmées par une fiche est de 0,94 et l'incidence corrigée de 1,28 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 14 % par rapport à 2000 (figure 1).

La saison épidémique s'est prolongée d'un peu plus d'un mois par rapport à 2000 avec 49 % des cas survenus avant fin mai.

La distribution des âges est comparable à la période 1996-1999 et ne confirme pas les changements observés en 2000, sauf pour la classe d'âge des 25 ans et plus qui, comme l'année précédente, représente 23 % des cas en 2001.

La proportion de sérogroupe B, bien que toujours la plus élevée (54 %), a baissé et celle de sérogroupe C est passée de 23 % en 2000 à 34 % en 2001 ( $p < 10^{-2}$ ). La proportion de sérogroupe W135 a légèrement diminué comparée à 2000 et reste très au-dessus des valeurs enregistrées précédemment avec 6 % des IIM dont le groupe est connu (figure 3).

La proportion de *purpura fulminans* était de 25 % comparable aux années précédentes et la létalité de 14,5 % légèrement plus élevée qu'en 2000 ( $p = 0,06$ ).

## CONCLUSION

Le taux d'incidence des infections à méningocoques augmente progressivement depuis 1996 mais reste bien en dessous des taux enregistrés dans

les années 1980. Cette augmentation est due, en partie, à une meilleure notification par les praticiens, le taux d'exhaustivité étant passé de 62 % en 1996 à 73 % en 1999 [1]. Elle est également le reflet d'une augmentation réelle du nombre de cas.

La létalité est stable. Le nombre de personnes recevant une chimioprophylaxie autour d'un cas continue d'augmenter depuis 1995 alors que la proportion de cas reliés est constante depuis dix ans. Le sérogroupe B représente toujours le sérogroupe dominant. Le sérogroupe W135 a augmenté très fortement en 2000 et est toujours présent en 2001. La proportion de sérogroupe C était comparable en 2000 aux années précédentes mais les données provisoires de 2001 indiquent une forte augmentation.

Il convient donc de rester vigilant quant à l'évolution épidémiologique des méningocoques, notamment ceux de sérogroupe C afin d'adapter au mieux la politique vaccinale et d'y inclure, si nécessaire, le vaccin conjugué contre le méningocoque C récemment commercialisé.

## RÉFÉRENCES

- [1] Perrocheau A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, 2001
- [1] A. Perrocheau, D. Levy-Bruhl. Les infections à méningocoques en France en 1998 et 1999. *BEH* 51/2000
- [1] Matsika-Claquin MD, Perrocheau A, Taha MK, Levy-Bruhl D, Renault P, Alonso JM et al. Epidémie d'infections à méningocoques W135 liée au pèlerinage de la Mecque de 2000. *Presse Med* 2001 ; 30(31 Pt 1) : 1529-1534

# Note de la Direction générale de la santé (DGS) et de l'Institut de veille sanitaire (InVS) relative à la définition de cas d'infections invasives à méningocoque et à leur notification

La circulaire n° DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque incluait une nouvelle définition de cas d'infections invasives à méningocoque devant conduire à un signalement sans délai à l'autorité sanitaire et à la mise en œuvre d'une prophylaxie dans l'entourage. Cependant cette circulaire, même si elle fait référence à la définition de cas selon l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10 mars 2000, maintenait pour la notification des cas la définition de l'ancienne fiche jusqu'à la parution d'un arrêté fixant le contenu de la nouvelle fiche.

La modification de cette fiche était prévue à l'occasion de la mise en œuvre des mesures renforcées de protection de l'anonymat prévues par l'article L.3113-1 du code de la santé publique et définies par les décrets du 6 mai 1999 et du 16 mai 2001. Ces mesures, qui incluent l'anonymisation des données individuelles et concernent toutes les maladies à notification obligatoire, seront mises en place fin 2002.

Cependant, le contexte d'augmentation importante des infections invasives à méningocoque en 2001 par rapport à 2000, notamment celles liées au sérogroupe C, justifie aujourd'hui la mise en œuvre d'une surveillance renforcée. Cette surveillance renforcée doit permettre en particulier de dépister rapidement les situations pour lesquelles des investigations complémentaires sont nécessaires, pouvant éventuellement aboutir à la mise en œuvre de mesures de prévention exceptionnelles. L'application de la nouvelle définition de cas, permettant une estimation plus précise de la situation épidémiologique, constitue un outil du renforcement de cette surveillance.

Par ailleurs, la définition de cas, telle que définie dans l'avis du 10 mars 2000, a été à nouveau modifiée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France dans un avis émis le 16 mai 2002. L'aide apportée par la Polymerase Chain Reaction (PCR) au diagnostic d'une infection méningococcique, particulièrement dans le cas d'un échec de la culture, y a été intégrée.

Dans ce contexte, une nouvelle fiche de notification intermédiaire, incluant la nouvelle définition de cas, sera diffusée très prochainement, pour application immédiate, sans attendre l'aboutissement de la procédure en cours d'anonymisation des données individuelles.

(\*) Centre national de référence des méningocoques, Institut Pasteur - Dr Jean-Michel Alonso - tél. : 01 45 68 83 30 - fax : 01 40 61 30 34 - email : jmalonso@pasteur.fr  
Dr Muhamed-Kheir Taha - tél. : 01 45 68 84 38 - fax : 01 40 61 30 34 - email : mktaha@pasteur.fr

La nouvelle définition de cas, qui figurera dans cette fiche de notification sera donc la suivante :

**est considéré comme cas d'infection invasive à méningocoque tout cas remplissant l'une au moins des conditions suivantes :**

1. isolement bactériologique 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 ;
2. présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen microscopique du LCR ;
3. LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) **et**
  - soit présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type ;
  - soit présence d'antigène soluble méningococcique dans le LCR, le sang ou les urines ;
  - **soit PCR positive à partir du LCR ou du sérum ;**
4. présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

La technique de diagnostic des infections méningococciques par PCR, mise au point par le Centre national de référence (CNR) des méningocoques, est utilisable par tout laboratoire disposant des compétences et installations pour le diagnostic par PCR. **Cependant, la PCR ne peut être proposée comme alternative à la culture car cette dernière demeure indispensable à la réalisation de l'antibiogramme, aucune technique génotypique ne permettant actuellement de prédire le niveau de résistance aux différents antibiotiques.** Des informations sur les modalités de mise en œuvre de la PCR ou de transmission de prélèvements au CNR pour sa réalisation peuvent être obtenues auprès du CNR (\*).

Une circulaire incluant cette nouvelle définition des cas devant faire l'objet d'un signalement sans délai à l'autorité sanitaire et dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur sera diffusée très prochainement. Elle comportera en annexe la nouvelle fiche intermédiaire de notification obligatoire des infections invasives à méningocoque.