

Table ronde : Méningocoque : « l'épidémie normande »

## Hyperendémie des infections à méningocoque en Seine-Maritime. Évolution de l'épidémiologie liée à la souche B:14: P1.7,16

### Increased incidence of invasive meningococcal disease in Seine-Maritime. The evolving epidemiology due to the B:14:P1.7,16 strain

I. Parent du Châtelet<sup>a,\*</sup>, M.-K. Taha<sup>b</sup>, C. Sesboué<sup>c</sup>, P. Rouaud<sup>d</sup>, A. Perrocheau<sup>a</sup>, D. Lévy-Bruhl<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut de veille sanitaire, 92, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France

<sup>b</sup> Centre national de référence des méningocoques, Paris, France

<sup>c</sup> Direction départementale des affaires sociales de Seine-Maritime, Rouen, France

<sup>d</sup> Cellule interrégionale d'épidémiologie de Haute-Normandie, Rouen, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 05 avril 2007

*Mots clés* : Méningocoque ; Épidémie

*Keywords*: Meningococcal infections; Outbreaks; *Neisseria meningitidis* serogroup B

L'infection invasive à méningocoque (IIM) est une maladie redoutée du fait de sa survenue brutale, le plus souvent chez des jeunes enfants ou des adolescents, d'une létalité élevée, du risque de séquelles graves et du potentiel épidémique lié à certaines souches. Entre 700 et 1000 cas, surviennent chaque année en France, principalement des méningites et des méningococcémies. La létalité globale est d'environ 12 % [1]. Les cas sont majoritairement sporadiques et comme dans la plupart des pays industrialisés, sont liés à différents génotypes de *Neisseria meningitidis* parmi lesquels prédominent les sérogroupes B, C et W135. Sur les 10 dernières années, le taux d'incidence global des IIM est passé de 0,8 à 1,5 cas pour 100 000 habitants (avec un pic en 2003, en partie lié à l'élargissement de la définition de cas [1]) et le séro groupe B est responsable, selon les années, de 50 à 75 % des cas.

Début 2003, l'Institut de veille sanitaire (InVS) était alerté par une augmentation d'incidence des IIM en Seine-Maritime. Une situation similaire avait déjà fait l'objet d'une investigation spécifique en 1997 [2]. Le taux d'incidence annuel moyen

des IIM en Seine-Maritime, qui était de 0,8 pour 100 000 habitants avant 1996, est passé de 1,2 sur la période 1997–2002 à 3,0 sur la période 2003–2006, taux près de 2 fois plus élevé que pour le reste de la France. Cette situation d'hyperendémie est liée à une augmentation significative des IIM de séro groupe B et plus particulièrement à la circulation d'une souche de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16 appartenant au complexe clonal ST-32.

Les caractéristiques épidémiologiques récentes (2003–2006) des IIM, et particulièrement celles liées à la souche B:14:P1.7,16, dans le département de Seine-Maritime et les autres départements en France sont présentées ci-après.

#### 1. Méthode

La surveillance nationale des infections invasives à méningocoque repose sur l'analyse par l'InVS des données démographiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques issues de la déclaration obligatoire (DO) complétée par la caractérisation microbiologique des souches invasives par le Centre de référence des méningocoques (CNR).

Au niveau local, cette surveillance implique l'ensemble des acteurs au niveau du département, les cliniciens, les biologistes

\* Auteur correspondant. Association pour l'aide à la médecine préventive, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15, France.

Adresse e-mail : [iparent@aamp.org](mailto:iparent@aamp.org) (I. Parent du Châtelet).

tes, la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui met en œuvre les mesures de prévention autour des cas [3] ainsi qu'au niveau de la région (cellule interrégionale d'épidémiologie [Cire] de Haute-Normandie).

### 1.1. Définition des cas

Un cas d'IIM est défini par la présence d'au moins 1 des critères suivants :

- isolement de méningocoques d'un site normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien (LCR), liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- présence de diplocoques Gram négatifs à l'examen direct du LCR ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé à des éléments purpuriques cutanés, la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines et/ou une PCR positive ;
- présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* extensif avec au moins 1 élément nécrotique de plus de 3 mm de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre cause) ;
- depuis novembre 2006, la seule présence d'une PCR positive pour le méningocoque à partir d'un site normalement stérile.

En Seine-Maritime, les cas d'IIM liés de manière certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16, ont été définis comme suit :

- cas confirmé : cas d'IIM de sérotype B, de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16 (CNR) ;
- cas possible : cas d'IIM B de sérotype ou sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B:14:P1.7,16 ou cas d'IIM de sérotype inconnu.

### 1.2. Caractérisation des souches invasives

Le CNR réalise un phénotypage complet (sérotype ; séro- sous-type) 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 *N. meningitidis* par MLST (Multi Locus Sequence Typing).

### 1.3. Analyse des données

Le calcul des taux d'incidence prend en compte l'évolution avec le temps des critères de déclaration et le taux de participation des cliniciens et biologistes à la DO [1]. Les chiffres de population utilisés sont ceux des estimations de l'Insee. Les proportions ont été comparées en utilisant le test du  $\chi^2$ . Pour la Seine-Maritime, sont pris en compte les cas résidant de façon permanente ou occasionnelle dans le département. Les données pour 2006 sont provisoires.

## 2. Résultats

De janvier 2003 à décembre 2006, le nombre total de cas d'IIM survenus en Seine-Maritime et déclarés à la Ddass était de 147 (32 en 2003, 28 en 2004, 42 en 2005 et 45 en 2006). Le taux d'incidence moyen annuel est passé de 2,4 en 2003–2004 à 3,5 pour 100 000 en 2005–2006. Sur les mêmes périodes, il était de 1,6 et 1,5 pour 100 000 sur le reste de la France.

En 2006, 3 départements avaient un taux d'incidence supérieur à 2,5 cas pour 100 000 : la Seine-Maritime (3,6), les Alpes de Haute Provence (3,6) et le Pas-de-Calais (2,6).

### 2.1. Répartition par sérogroupes

En Seine-Maritime, le sérotype était connu pour 127 cas et parmi eux, la proportion d'IIM appartenant au sérotype B est de 87 % en 2003, 82 % en 2004 et 89 % en 2005. Ces proportions ont toujours été plus élevées que les proportions nationales durant les mêmes années. En 2006, la proportion d'IIM B était plus faible (65 %) car le début d'année a été caractérisé par une augmentation du nombre d'IIM liées au sérotype C. Le seuil départemental d'alerte (2 cas pour 100 000 en 52 semaines avec au moins 5 cas) fixé par le conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) pour les IIM C n'a pas été franchi.

Jusqu'en 1996, le taux d'incidence des IIM B était autour de 0,5 cas pour 100 000, taux comparable à la moyenne nationale. Il a augmenté et atteint 1,4 en 1997, incidence près de 3 fois supérieure à celle calculée pour le reste de la France (0,5 pour 100 000). L'incidence des IIM B a par la suite diminué puis réaugmenté en 2003 et en 2005 atteignant un taux d'incidence de 2,7 cas pour 100 000, taux 3 fois supérieur à la moyenne dans les autres départements (0,8 cas pour 100 000) (Fig. 1).

### 2.2. Caractérisation des souches

Parmi les 101 cas d'IIM de sérotype B déclarés à la Ddass de Seine-Maritime au cours de la période 2003–2006, 74 (74 %) ont conduit à l'isolement d'une souche de *N. meningitidis* pour laquelle un phénotypage a été réalisé au CNR. On a retrouvé le phénotype 14:P1.7,16 pour 48 (65 %) d'entre elles alors que sur le reste de la France ce phénotype a été identifié pour 5 % des souches typées.

La proportion de souches B:14:P1.7,16 qui ont été isolées en Seine-Maritime par rapport au nombre total en France était de 43 % en 2003, 53 % en 2004, 32 % en 2005 et de 30 % en 2006.

L'ensemble des souches B:14:P1.7,16 typées par MLST, en France, appartiennent au même complexe clonal ST-32.

### 2.3. Caractéristiques des cas

Entre 2003 et 2006, le nombre total de cas d'IIM à B:14:P1.7,16, confirmés et possibles survenus en Seine-Maritime a été respectivement de 48 et 46, correspondant à

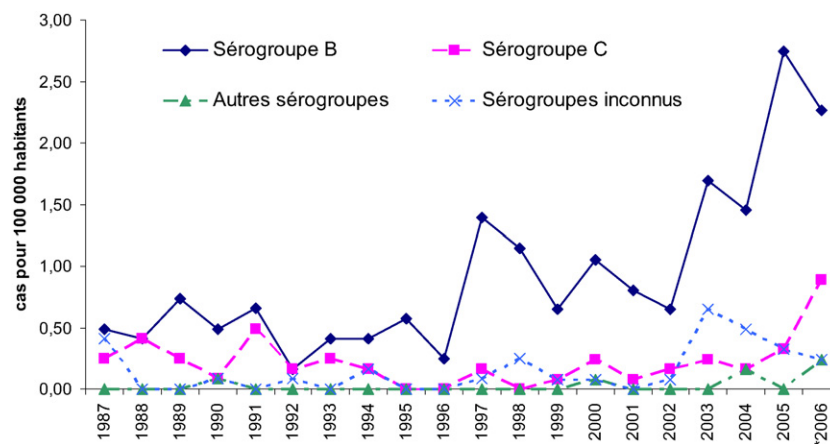


Fig. 1. Taux d'incidence des IIM en Seine-Maritime par année et par sérotype (\*données provisoires 2006).

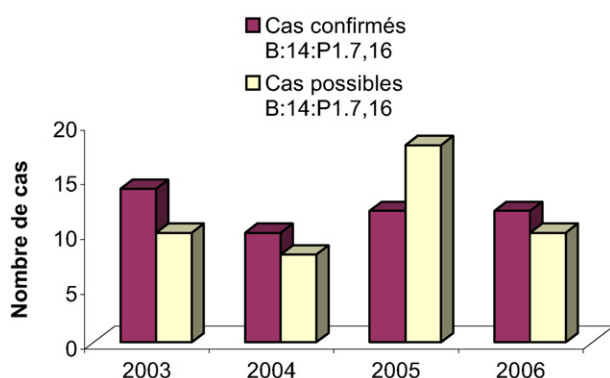


Fig. 2. Nombre de cas liés de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 en Seine-Maritime (2003–2006).

des taux d'incidence moyens annuels de 0,9 cas pour 100 000 (Fig. 2).

### 2.3.1. Répartition géographique

Depuis 2003, 42 % des cas confirmés ou possibles sont survenus chez des personnes résidant de façon permanente ou occasionnelle, dans une zone regroupant 6 cantons comprenant la ville de Dieppe et des communes environnantes (84 500 habitants). Dans ce secteur, l'incidence moyenne annuelle des cas confirmés et possibles d'IIM à B:14:P1.7,16 est de 11,5 pour 100 000, près de 10 fois supérieure à la celle dans le reste du département (1,2 pour 100 000).

### 2.3.2. Âges

Parallèlement à l'augmentation d'incidence des IIM de groupe B en Seine-Maritime, la proportion de cas âgés de moins de 5 ans est passée de 54 % en moyenne avant 2002 à 36 % sur la période 2003–2006 ( $p < 0,05$ ).

Entre 2003 et 2006, 34 % des cas liés de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 étaient âgés de moins de 5 ans, et 84 % de moins de 20 ans.

Sur Dieppe entre 2003 et 2006, les taux moyens annuels les plus élevés observés concernaient les enfants âgés de

1–4 ans (75,4/100 000), les moins de 1 an (46,4/100 000) et les adolescents de 15–19 ans (37,2/100 000).

### 2.3.3. Sévérité des cas

La létalité des IIM de sérotype B en Seine-Maritime sur la période 2003–2006 est de 17 % (17/101) alors qu'elle était de 8,5 % pour le reste de France ( $p = 0,01$ ). La proportion d'IIM B avec *purpura fulminans* était de 43 contre 23 % pour le reste de la France ( $p < 0,001$ ).

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2003, la proportion de cas confirmés B:14:P1.7,16 pour lesquels la notion de *purpura fulminans* était rapportée par les cliniciens était de 49 %, le nombre de décès de 10 soit une létalité de 21 % (Tableau 1). La létalité dépasse 40 % chez les enfants de moins de 5 ans.

### 2.4. Situation dans les départements voisins

Le nombre de souches invasives B:14:P1.7,16 a augmenté en 2005 et 2006 dans d'autres départements français principalement localisés dans le nord-ouest : Pas-de-Calais, Calvados, Somme et Nord. L'ensemble de ces départements compte 43 % des souches B:14:P1.7,16 isolées en France en 2005–2006 et 8 % de la population française.

Même si on observe une augmentation d'incidence des IIM B dans le Calvados (0,5 en 2003 à 1,5 en 2006), les taux d'incidence des IIM B ne dépassent pas à 1,5 cas/100 000 dans les 4 départements et les taux d'incidence des cas confirmés B:14:P1.7,16 en 2006 sont inférieurs à celui de la Seine-Maritime (1,0) : Calvados (0,5), Pas de Calais (0,4), Somme (0,4), Nord (0,2).

Tableau 1  
Présence de *purpura fulminans* et létalité des cas confirmés d'IIM B:14:P1.7,16 par groupes d'âges (2003–2006)<sup>a</sup>

	Nombre de cas	<i>Purpura fulminans</i>	Létalité
Moins de 5 ans	16	9 (56)	7 (44)
5 à 14 ans	14	6 (43)	0 (0)
15 à 19 ans	12	6 (50)	2 (17)
20 ans et plus	6	2 (33)	1 (17)
Total	48	23 (48)	10 (21)

<sup>a</sup> Effectifs et pourcentages entre parenthèses.

### 3. Conclusion

Une hyperendémicité des IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 appartenant au complexe clonal ST32 persiste en Seine-Maritime, essentiellement sur Dieppe et ses environs. Elle affecte plus particulièrement les nourrissons, les enfants de 1–4 ans et les adolescents. Le seuil épidémique [2] (survenue de 3 cas ou plus en moins de 3 mois associée à une incidence supérieure ou égale à 10 cas/100 000, en l'absence de contact direct entre les cas) n'a jamais été franchi à ce jour.

On retrouve la notion d'épidémies prolongées liées à des souches proches appartenant au même complexe clonal en Norvège ou en Grande Bretagne [4,5], épidémies caractérisées par des taux d'incidence élevée chez les adolescents et une forte proportion de formes graves.

En Seine-Maritime, la létalité et la proportion élevée de cas avec notion de *purpura fulminans* traduisent la virulence de la souche. Cette situation génère une inquiétude importante dans la population et nécessite le maintien de la vigilance des professionnels de santé. Des campagnes d'information du grand public pour une détection précoce des cas sont régulièrement réalisées par les partenaires locaux.

Il n'existe pas de vaccin polysidique capsulaire contre le méningocoque B comme il en existe contre les groupes A, C, W135, Y. Au vu des données épidémiologiques et des études d'immunité croisée réalisées en collaboration au CNR et au National Institute of Public Health d'Oslo [6], le conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé l'utilisation d'un vaccin fabriqué en Norvège (MenBvac<sup>®</sup>) à partir de vésicules de membranes externes contre une souche de phénotype proche B:15:P1.7,16 [7,8] pour une vaccination des 1–19 ans en Seine-Maritime. La campagne a démarré en juin 2006 sur 3 cantons du secteur de Dieppe auprès des 1–5 ans. Le schéma de vaccination repose sur 3 doses administrées à 6 semaines d'intervalle suivi d'un rappel 10 mois après. La campagne s'élargira vers les tranches d'âges supérieures et sur

le reste du département en fonction de la disponibilité des lots de vaccin.

La circulation de la souche B:14:P1.7,16 n'est pas limitée à la Seine-Maritime et concerne, dans une moindre mesure, des départements principalement localisés dans le Nord et Nord-Ouest de la France (Pas-de-Calais, Somme, Calvados, Nord). L'installation de la souche B:14:P1.7,16 dans ces 4 départements est assez récente et entraîne à ce jour, une augmentation limitée de l'incidence des IIM de séro groupe B. La vaccination est également recommandée pour les contacts des cas confirmés B:14:P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national [9].

En Seine-Maritime, la surveillance épidémiologique renforcée des IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 impliquant la Ddass, la Cire, l'InVS, et le CNR est maintenue.

### Références

- [1] Parent du Châtelet I, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2005. Bull Epidemiol Hebd 2005;49:383–7.
- [2] Étude de l'augmentation du nombre d'infections à méningocoque — Département de Seine-Maritime. Rapport InVS septembre 1998.
- [3] Direction générale de la santé. Circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques.
- [4] Cartwright KAV, Stuart JM, Noah ND. An outbreak of meningococcal disease in Gloucestershire. Lancet 1986;ii:558–61.
- [5] Bjorn EK, Birger S, Bjarne B, et al. An outbreak of group B meningococcal disease: tracing the causative strain of *Neisseria meningitidis* by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1986;23:764–7.
- [6] Taha MK, Zarantonelli ML, Alonso JM, et al. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. Vaccine; 2006 [Epub ahead of print].
- [7] Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccines against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991;38:1093–6.
- [8] Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. Vaccine 2003;21:734–7.
- [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.