

Maladies à 6 prévention vaccinale

RENACOQ : surveillance de la COQUELUCHE à l'hôpital en 2000

Sources : laboratoires de bactériologie et pédiatres hospitaliers, Centre National de Référence des Bordetelles, Institut Pasteur Paris

Synthèse réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (I. Bonmarin, E. Laurent) et le CNR (N. Guiso, P. Gueirard, E. Njamkepo)

Mots clés : coqueluche, vaccination, CNR, nourrisson, réseau

E-mail : i.bonmarin@invs.sante.fr

1. Introduction

Avec une couverture vaccinale à plus de 95 % depuis 1994 mais aussi un effet protecteur du vaccin de moins de 10 ans, l'épidémiologie de la coqueluche change, affectant principalement les enfants de moins d'un an, les adolescents et les adultes jeunes. Un réseau hospitalier pédiatrique, RENACOQ, a été créé en avril 1996.

Les résultats de l'année 2000 sont présentés et comparés à ceux des 4 années précédentes.

2. Objectifs et modalités du système de surveillance

2.1. Objectifs

Les objectifs du réseau sont le suivi des tendances évolutives des cas de coqueluches sévères, et l'évaluation de l'introduction des vaccins acellulaires et de la dose de rappel à 11-13 ans mise en place en 1998.

2.2. Définition de cas

- **Coqueluche clinique :** toux \geq 21 jours avec quintes, associées à une reprise inspiratoire difficile, un chant du coq, une apnée, un accès de cyanose, des vomissements après les quintes ou une hyperlymphocytose.
- **Coqueluche confirmée au laboratoire :**
 - isolement de *Bordetella pertussis* ou *parapertussis* sur la culture de l'aspiration nasopharyngée,
 - ou identification par PCR sur l'aspiration nasopharyngée,
 - ou ascension ou baisse des anticorps anti-toxine de pertussis sur 2 sérums prélevés à 1 mois

d'intervalle en l'absence de vaccination récente (< 6 mois),

- **coqueluche confirmée épidémiologiquement :** toux avec quintes \geq 8 j **et** contact avec un cas confirmé au laboratoire.

2.3. Fonctionnement du réseau

Le réseau est constitué d'hôpitaux répartis sur 21 régions administratives de France métropolitaine. Le recueil de l'information se fait à 2 niveaux :

- **auprès des laboratoires hospitaliers** qui notifient trimestriellement les demandes de culture et de PCR sur les aspirations nasopharyngées et leurs résultats.
- **auprès des pédiatres hospitaliers** qui notifient à l'aide d'une fiche descriptive les cas hospitalisés ou vus en consultation.

Une recherche active auprès du clinicien est entreprise pour les cas confirmés biologiquement non documentés par la fiche pédiatrique. La moyenne des taux de réponse par trimestre des cliniciens et bactériologistes permet d'évaluer le fonctionnement du réseau.

Les souches prélevées par les laboratoires sont envoyées au Centre National de Référence pour les Bordetelles (CNR) pour un suivi génotypique et phénotypique. Deux techniques ont été utilisées pour l'analyse des isolats collectés : l'électrophorèse en champs pulsé (ECP), technique analysant le nombre et la taille des fragments d'ADN obtenus après coupure de tout le chromosome par des enzymes de restriction, et le séquençage des gènes codant la sous-unité S1 de la toxine de pertussis et celui codant la pertactine.

LES POINTS ESSENTIELS :

6

● **Augmentation globale des cas en 2000 (n=642).**

● **Augmentation des cas confirmés : 87 % des cas documentés.**

● **43 % des cas âgés de moins de 3 mois.**

● **9 décès de nourrissons trop jeunes pour avoir été vaccinés.**

● **Augmentation de la proportion de patients vaccinés chez les 2-5 ans.**

2.4. Estimation au niveau national

Une extrapolation nationale du nombre de cas de coqueluches hospitalisés est calculée en multipliant le nombre N de cas hospitalisés dans le réseau par l'inverse du taux de représentativité « t » du réseau (t = nombre total d'admissions en pédiatrie dans le réseau / nombre total d'admissions en pédiatrie dans l'ensemble des hôpitaux publics français). L'intervalle de confiance à 95 % de l'extrapolation est calculé par approximation normale de la Loi de Poisson [$IC = 1 / t (N \pm 1,96 \sqrt{N})$].

2.5. Participation

En 2000, 44 hôpitaux ont participé à la surveillance. Ce nombre est stable depuis 1996 et permet la comparaison d'une année sur l'autre.

Le taux de réponse des bactériologistes se maintient autour de 90 % mais celui des pédiatres est passé de 86 % en 1996 à 72 % en 2000. Cette baisse ne remet pas en cause les tendances analysées mais pose le problème de la viabilité du réseau à long terme.

2.6. Représentativité

Le réseau actif en 2000 comportait 17 centres hospitaliers ou hôpitaux généraux (CH) et 27 centres hospitaliers régionaux ou universitaires (CHR), dont 6 établissements de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Ce réseau couvrait l'ensemble des régions de France métropolitaine à l'exception de la Corse, avec cependant une moins bonne couverture dans le sud. Il représentait 29 % de l'hospitalisation pédiatrique publique en France (en hospitalisation complète, données SESI 1998).

3. Principales caractéristiques épidémiologiques

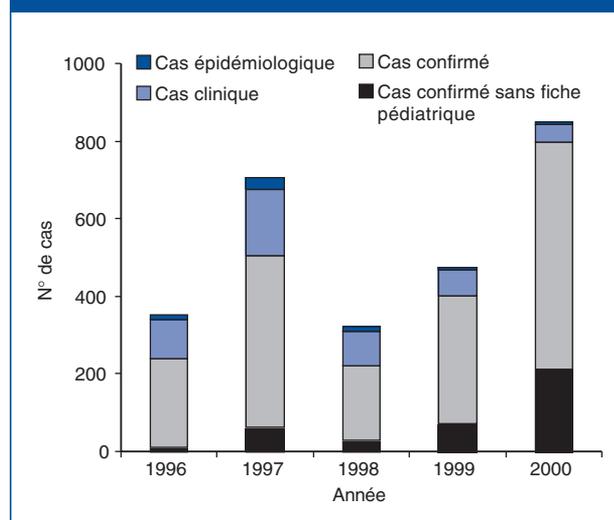
3.1. Nombre de cas

En 2000, 2185 suspicions de coqueluche ont été vues dans les hôpitaux du réseau et 642 (29 %) répondaient aux définitions de cas. Ce nombre de cas de coqueluche étaient du même ordre que celui recensé en 1997, considérée comme une année épidémique. Une fiche de recueil documentait 415 cas (65 %), qui ont été retenus pour l'analyse.

3.2. Description microbiologique

Trois cent cinquante neuf cas (87 %) ont été confirmés au laboratoire par un ou plusieurs examens. Cette proportion de cas confirmés biologiquement augmente depuis 1996 (Figure 1). L'utilisation de la PCR a augmenté de 51 % à 87 % ($p < 10^{-6}$) en 5 ans au détriment de la culture et de la sérologie.

Figure 1 : Cas de coqueluche par définition de cas RENACOQ, 1996-2000



La proportion de résultats positifs pour chacun des tests diagnostics reste stable depuis 1996, hormis le pourcentage de séroconversion qui est passé de 59 % en 1996 à 79 % en 2000 ($p=0.05$) (Tableau 1).

Au total, en 2000, 164 isolats de *Bordetella* isolées à partir d'aspirations naso-pharyngées provenant des laboratoires du réseau RENACOQ ont été transmis au CNR. *Bordetella pertussis* a été la seule bactérie identifiée. Tous les isolats exprimaient les facteurs de virulence : l'adényl-cyclase hémolysine, la toxine de pertussis, la pertactine et l'hémagglutine filamenteuse. L'ECP a permis de classer les isolats en cinq groupes majeurs. Le séquençage a montré que tous les isolats circulant actuellement exprimaient la même toxine de pertussis mais pouvaient exprimer des pertactines différentes. La plupart du temps les types de pertactine étaient corrélées avec les groupes d'ECP.

Tableau 1 Diagnostic microbiologique des cas de coqueluche documentés du réseau RENACOQ, 1996-2000		1996		1997		1998		1999		2000	
N		339		588		270		332		415	
Cultures demandées		254	75 %	471	80 %	192	71 %	212	63 %	221	54 %
% culture positive			34 %		36 %		33 %		34 %		35 %
PCR demandées		172	51 %	307	52 %	146	54 %	254	76 %	359	87 %
% PCR positive			90 %		86 %		79 %		88 %		90 %
Sérologies demandées		86	26 %	123	23 %	67	27 %	59	19 %	52	14 %
% positive			59 %		55 %		69 %		67 %		79 %

	1996		1997		1998		1999		2000	
N	339		588		270		335		415	
Âge										
< 3 mois	108	32 %	194	33 %	108	40 %	112	33 %	179	43 %
< 1 an	210	62 %	388	66 %	205	76 %	212	63 %	307	74 %
Hospitalisé	241	72 %	440	77 %	209	79 %	224	68 %	319	79 %
Décès	2	0,6 %	5	0,9 %	1	0,4 %	3	0,9 %	9	2,2 %
Contaminateur connu	177	52 %	264	45 %	118	44 %	152	45 %	179	43 %
% parents / contaminateur	36 %		42 %		48 %		45 %		46 %	
% fratrie / contaminateur	34 %		36 %		26 %		31 %		35 %	
% autre / contaminateur	30 %		21 %		26 %		24 %		18 %	

3.3. Répartition par âge et par sexe

Parmi les 415 cas documentés par une fiche pédiatrique, 307 (74 %) étaient âgés de moins de 1 an et 179 (43 %) avaient moins de 3 mois (Tableau 2). Ces proportions en 2000 sont significativement plus élevées que celles observées depuis le début du fonctionnement du réseau en 1996 ($p < 10^{-2}$).

Le sexe ratio H/F des cas était de 1,0.

3.4. Description clinique

Sur 317 observations renseignées, 292 enfants (90 %), ont toussé plus de 21 jours avec : reprise inspiratoire difficile (73 %), chant du coq (26 %), vomissements après les quintes (62 %), épisodes de cyanose (58 %), apnées (27 %), et hyperlymphocytose $> 10\ 000/mm^3$ (53 %).

En 2000, 319 cas ont été hospitalisés, donnant une estimation de 1 071 coqueluches hospitalisées en France [IC 95 % : 952-1 189]. La proportion d'hospitalisation parmi les cas documentés est de 79 % et varie peu depuis 1996.

Le lieu d'hospitalisation est connu pour 312 des 319 enfants hospitalisés ; 245 (79 %) patients ont été hospitalisés en pédiatrie et 67 (21 %) en réanimation dont 27 (41 %) ont nécessité une assistance ventilatoire.

Neuf décès, tous biologiquement confirmés et survenus chez des nourrissons âgés de moins de quatre mois, ont été rapportés, soit une létalité de 4 % dans ce groupe d'âge. La source de contamination a été identifiée pour 4 de ces enfants et il s'agissait de la mère à 3 reprises. Aucun de ces enfants n'était complètement vacciné contre la coqueluche du fait de leur jeune âge. Seul un avait reçu une première injection alors que 5 âgés au moins de 2 mois auraient également pu la recevoir.

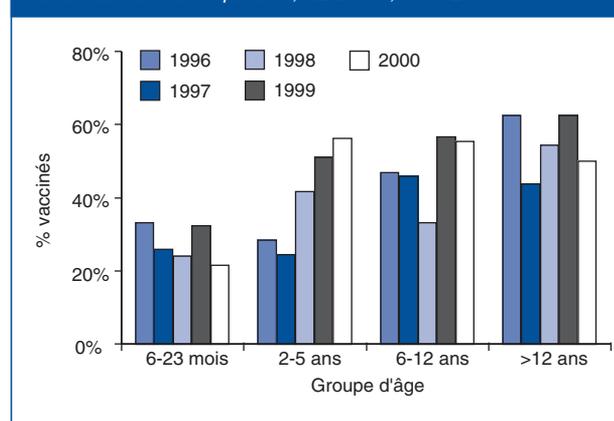
3.5. Statut vaccinal

Le statut vaccinal, connu pour 382 enfants (92 %), a été vérifié par le carnet de santé chez 314 (82 %) d'entre eux : 248 (65 %) n'avaient reçu aucun vaccin contre la coqueluche dont 102 (42 %) étant trop jeunes (< 2 mois) pour être vaccinés, et 48 (13 %) étaient correctement vaccinés (≥ 3 doses pour les 6-23 mois et ≥ 4 doses chez les plus de 23 mois).

Parmi les 51 enfants âgés de 3 mois, seuls 13 (27 %) avaient reçu une première dose de vaccin.

Le pourcentage de vaccinés parmi les cas augmente avec l'âge (Figure 2). Cette proportion augmente significativement depuis 1996 dans le groupe d'âge 2-5 ans ($p=0.02$) sans que le calcul d'efficacité vaccinale par la « méthode rapide » (1) puisse mettre en évidence une baisse de la durée de protection du vaccin depuis 1996. Les effectifs dans ce groupe d'âge s'échelonnent entre 16 et 61 cas selon les années et étaient de 22 en 2000.

Figure 2 : Proportion d'enfants ayant reçu une vaccination complète (≥ 3 doses pour les 6-24 mois, ≥ 4 doses pour les > 2 ans), parmi les cas documentés de coqueluche, RENACQ, 1996-2000



En 2000, 5 % (6/102) des enfants ont reçu un vaccin acellulaire en dernière injection contre 0 % les années précédentes ; ce vaccin correspondait à une primo-vaccination pour 5 des enfants et à un second rappel pour le sixième.

3.6. Cas dans l'entourage

Dans 56 % des cas (188/339), il existait d'autres cas dans l'entourage. L'origine de la contamination, connue pour 179 enfants, était essentiellement un des parents (46 %) ou un membre de la fratrie (35 %). L'âge moyen du contaminateur était de 20 ans (0 à 86 ans, médiane 16 ans).

Depuis 1997, les parents sont devenus la première source d'infection. L'âge moyen des contaminateurs a augmenté de 2 ans depuis 1996 sans que la différence soit significative.

4. Discussion

En 2000, une augmentation des cas de coqueluche recensés par le réseau RENACOQ a été observée en France. Cette augmentation est confirmée par le nombre de souches reçues au CNR (+ 63 % par rapport à 1999) et le nombre de tests sérologiques effectués par Pasteur-Cerba (+ 57 % par rapport à 1999) (2). Elle s'inscrit dans le cycle épidémique trisannuel de la maladie.

La baisse du taux de participation des pédiatres et la diminution du pourcentage de cas documentés contribuent à la sous-estimation du nombre de cas.

Le nombre de décès était particulièrement élevé en 2000. Une étude menée dans les services de réanimation pédiatrique a montré que la coqueluche arrive comme troisième cause de décès (3 décès en 1999 et 10 en 2000) par infection bactérienne après les méningites à *streptococcus pneumoniae* et les infections à méningocoque (3).

L'augmentation du nombre des cas chez les enfants vaccinés rend nécessaire l'évaluation de la durée de protection vaccinale lors des investigations de cas groupés. Les médecins et biologistes doivent être encouragés à les signaler à la DDASS pour que cette évaluation soit réalisée.

Près des 2/3 des enfants de 3 mois n'ont pas bénéficié d'une vaccination précoce à 2 mois. Or le respect du calendrier vaccinal et l'administration rapide d'antibiotique aux cas et à leur entourage sont aujourd'hui les seuls moyens de lutte contre les formes sévères et la diffusion de l'infection aux nourrissons trop jeunes pour être vaccinés.

Il est très important de poursuivre la culture afin de continuer l'analyse fine des isolats qui circulent (2,4) En effet, grâce à la technique ECP qui semble plus discriminante que le séquençage des deux gènes, le CNR a pu montrer que la majorité des isolats circulant en France depuis 1994 pouvait être divisée en deux sous-groupes, l'un composé d'isolats ayant circulés de 1993 à 1997 et un autre composé d'isolats circulant depuis 1997, suggérant une continue évolution de la population des isolats de *B. pertussis*. Pour l'instant, cette variabilité des isolats ne semble pas entraîner une baisse de l'efficacité du vaccin à germes entiers en France chez les enfants âgés de 6 à 23 mois. Les expériences réalisées à l'aide d'un modèle murin ne mettent pas non plus en évidence de perte de l'efficacité.

Le réseau RENACOQ est essentiel pour surveiller l'impact des stratégies vaccinales et de leur évolution. Il est actuellement le principal outil de surveillance épidémiologique et microbiologique de la maladie. Tous les participants doivent être remerciés de leur collaboration et encouragés à la poursuivre.

Le réseau RENACOQ regroupe les laboratoires et services de pédiatrie des hôpitaux suivants :

Centre Hospitalier de Dunkerque ; Centre Hospitalier Régional de Lille, hôpital Calmette ; Centre Hospitalier Régional d'Amiens, hôpital Nord ; Centre Hospitalier de Compiègne ; Centre Hospitalier de Fécamp ; Centre Hospitalier Régional de Rouen, hôpital C. Nicolle ; Centre Hospitalier de Lisieux ; Centre Hospitalier Régional de Caen ; Centre Hospitalier de Saint-Brieuc ; Centre Hospitalier Régional de Brest, hôpital Morvan ; Centre Hospitalier Régional de Nantes, hôpital Mères-Enfants ; Centre Hospitalier Régional d'Angers ; Centre Hospitalier de Cholet ; Centre Hospitalier du Mans ; Centre Hospitalier Régional d'Orléans ; Centre Hospitalier Régional de Tours, hôpital Clocheville ; Centre Hospitalier de La Rochelle ; Centre Hospitalier Régional de Bordeaux, hôpital Pellegrin ; Centre Hospitalier de Pau ; Centre Hospitalier Régional de Toulouse, hôpital Purpan ; Centre Hospitalier Régional de Montpellier, hôpital A. de Villeneuve ; Centre Hospitalier Régional de Marseille, hôpital La Timone ; Centre Hospitalier d'Avignon ; Centre Hospitalier Régional de Clermont-Ferrand, hôpital Hôtel-Dieu ; Centre Hospitalier Régional de Limoges, hôpital Dupuytren ; Centre Hospitalier Régional de Lyon, hôpital E. Herriot ; Centre Hospitalier Régional de Grenoble ; Centre Hospitalier de Nevers ; Centre Hospitalier Régional de Dijon ; Centre Hospitalier de Reims ; Centre Hospitalier Régional de Cahors ; Centre Hospitalier Régional de Besançon ; Hôpitaux Civils de Colmar, Clinique Médico-chirurgicale Le Parc ; Centre Hospitalier Régional de Strasbourg, hôpital Hautepierre ; Centre Hospitalier de Neufchâteau ; Centre Hospitalier Régional de Nancy ; Centre Hospitalier de Charleville-Mézières ; Hôpital Intercommunal de Créteil ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : hôpital R. Debré, hôpital A. Trousseau, hôpital Necker-Enfant Malades, hôpital St Vincent de Paul, hôpital Jean Verdier à Bondy, hôpital Louis Mourier à Colombes.

5. Référence

- (1) FARRINGTON C.P. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1993 ; 22 : 742-6.
- (2) Rapport annuel d'activités pour 2000. Centre National de référence pour les *Bordetella* (coqueluche), Institut Pasteur, Paris.
- (3) FLORET D. Les décès par infection bactérienne communautaire. *Arch Pediatr.* 2001 ; 4 : 705s-711s.
- (4) WEBER C., BOURSAX-UEDE C., CORALIE G., CARO V., GUISSO N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J. Clin. Microbiol* 2001 ; 39(12) : 4396-4403.

La diphtérie en France en 2000

Sources : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique et données du Centre National de Référence des *Corynebacterium diphtheria*

Synthèse réalisée par Isabelle Bonmarin

Mots clés : diphtérie, vaccination, *corynebacterium diphtheriae*

E-mail : i.bonmarin@invs.sante.fr

1. Modalités et qualité du système de surveillance

1.1. La déclaration obligatoire

La déclaration obligatoire est la principale source d'information sur la situation épidémiologique de la diphtérie en France. Elle a pour objectif immédiat la connaissance rapide des cas suspects de diphtérie afin de prendre, en urgence, les mesures pour éviter la transmission du bacille diphtérique [1]. Elle a pour objectif plus large d'évaluer la politique vaccinale mise en oeuvre en France : la vaccination a été rendue obligatoire en 1938 mais réellement appliquée en 1945. La couverture vaccinale 3 doses chez les enfants de 24 mois était de 97,7 % en 1999 en France métropolitaine.

La définition des cas est la suivante :

- Angine typique à fausses membranes avec isolement de *Corynebacterium diphtheriae* producteur de toxine.

Les infections systémiques à *Corynebacterium diphtheriae* non toxinogènes ne sont pas à déclaration obligatoire.

De même, un cas de diphtérie survenu à l'étranger chez un français qui a contracté la maladie à l'étranger, n'entre pas dans le cadre de la déclaration obligatoire. Toutefois, des mesures peuvent être nécessaires en cas de rapatriement sanitaire ou lors du retour en France [1].

1.2. Le Centre National de référence

Le Centre National de Référence pour les *Corynebacterium diphtheriae* a été créé en 1998 en réponse aux menaces de contagion venant des pays

de l'Est de l'Europe où sévissait une épidémie importante.

Il reçoit toutes les souches pour typage.

1.3. Qualité du système de surveillance

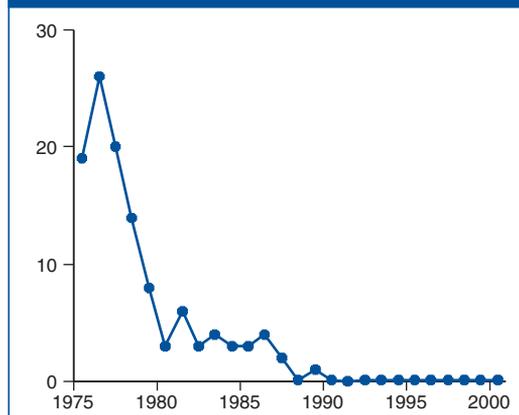
L'investigation autour du cas survenu en 1989 laisse suspecter qu'un, voire deux, cas de diphtérie n'ont pas été diagnostiqués donc pas déclarés [2].

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

La généralisation de la vaccination effective à partir de 1945 a permis de voir chuter le nombre de cas déclarés de plus de 45 000 en 1945 à 1 000 cas en 1960, 50 cas en 1970 et moins de 5 cas annuels depuis 1982 (fig. 1). Le dernier cas déclaré date de 1989 [3].

Le CNR a reçu 4 souches de *Corynebacterium diphtheriae* en 2000, aucune ne sécrétant la toxine [4].

Figure 1 : Nombre de cas de diphtérie déclarés, France, 1975-2000



LES POINTS ESSENTIELS :

- **Aucun cas recensé en 2000 et dernier cas déclaré en 1989.**

- **Couverture vaccinale (3 doses) des enfants âgés de 24 mois à 97,7 % en 1999.**

3. Conclusion

Depuis 1989, aucun cas de diphtérie n'a été déclaré en France. Toutefois, l'importation du bacille diphtérique toxigène sur le territoire français reste possible, notamment des pays de l'Est de l'Europe et le risque de diphtérie existe pour les voyageurs non immuns à destination d'un pays d'endémie. Dans ce contexte, un guide rappelant la conduite à tenir autour d'un cas de diphtérie a été élaboré et les recommandations vaccinales proposées par le Comité Technique des Vaccinations (vacciner contre la diphtérie les adultes se rendant dans une zone à risque, essentiellement l'Europe de l'Est et l'Asie) doivent être suivies [1,5].

4. Références

1. S. BARON, F. BIMET, M. LEQUELLEC-NATHAN, O. PATEY, I. REBIERE, F. VACHON – Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie – Bull Epidemiol Hebd 1998, **23** : 97-101.
2. REYNES C., MARCHOU B., AUVERGNAT J.-CH. – Diphtérie : un risque toujours présent – Med Mal Inf, 1991 ; **21** : 313-5.
3. Note éditoriale – Les cas de diphtérie déclarés dans l'Union européenne – Eurosurveillance, 1997 ; **2** : 63-4.
4. CNR pour *Corynebacterium diphtheriae*. Rapports d'activités annuel pour 2000.
5. Calendrier vaccinal 2000. Bull Epidemiol Hebd 2000, **27**.

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France de 1998 à 2000

Sources : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique et le Centre National de Référence de *Salmonella* et *Shigella*, Institut Pasteur, Paris

Synthèse réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire : H. de Valk, A. Mailles, et l'Institut Pasteur : P. Bouvet

Mots clés : fièvre typhoïde et paratyphoïde, *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A* et *B*

E-mail : h.devalk@invs.sante.fr

1. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

1.1. Objectifs de la surveillance

Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes sont des maladies à déclaration obligatoire (DO) depuis 1903. La DO permet l'étude des caractéristiques épidémiologiques de la maladie, le suivi des tendances évolutives et la détection de cas groupés pouvant être liés à une source commune. Les souches de *Salmonella Typhi* et *Paratyphi* sont centralisées par le Centre National de Référence des *Salmonella* et *Shigella* (CNRSS) à l'Institut Pasteur de Paris.

1.2. Définition de cas

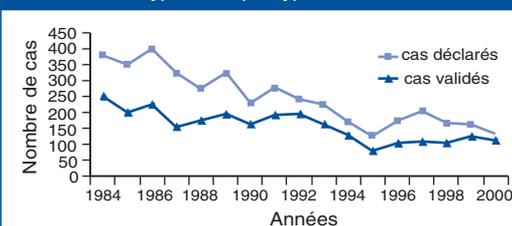
Le critère de la déclaration est une hémoculture positive à *Salmonella Typhi* ou *Paratyphi A* ou *B*. Les autres sérotypes de salmonelles « mineures » ne justifient pas de déclaration sauf s'il s'agit de cas groupés pouvant faire évoquer une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) qui implique une déclaration spécifique.

1.3. Qualité du système

En 1998-2000, 465 fiches de déclaration ont été transmises à l'InVS, parmi lesquelles 343 répondaient à la définition de cas (cas validés). Les déclarations non valides correspondaient à des infections à

Salmonella Typhi ou *Salmonella Paratyphi A* et *B*, diagnostiquées uniquement par coproculture (33 %) ou par sérologie (18 %), ou à des infections dues à d'autres sérotypes de salmonelle (48 %). Ces déclarations ne correspondant pas à la définition de cas sont en nette diminution (figure 1).

Figure 1 : Evolution du nombre de cas déclarés et de cas validés de fièvre typhoïde et paratyphoïde, France, 1987-2000



Le délai médian entre l'isolement bactérien et la déclaration continue de décroître : 7 jours en 1998, et 6 jours en 1999 et 2000 contre 9 jours en moyenne entre 1987 et 1996. L'exhaustivité de la DO et du CNRSS a été estimée par la méthode capture-recapture. L'estimation a porté sur les cas ayant eu un isolement de *Salmonella Typhi* ou *Paratyphi A* ou *B* dans le sang en France métropolitaine et les DOM. Sur la période 1998-2000, l'exhaustivité de la DO a été estimée à 44 % (IC 95 % : [41-47]) (tableau 1).

Ce n'est qu'à partir de 1996 que les fiches de déclaration des cas de Guyane ont été transmises à l'InVS, permettant leur inclusion dans l'analyse.

LES POINTS ESSENTIELS :

- 80 (1998), 93 (1999), et 83 (2000) cas de fièvre typhoïde déclarés en France métropolitaine.
- 78 % des cas de fièvre typhoïde sont importés.
- Une épidémie autochtone de fièvre typhoïde suite à un repas commun en Ile-de-France en 1998.

6

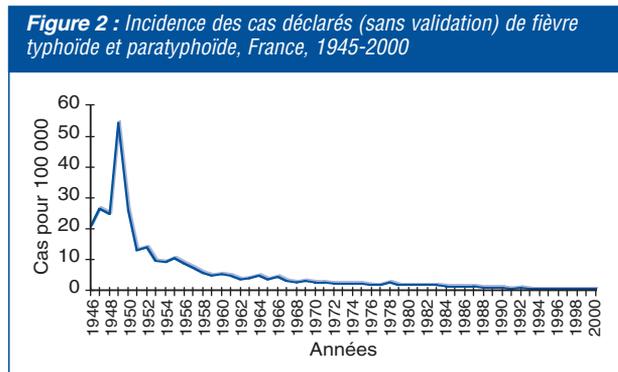
Tableau 1 Exhaustivité de la DO et du CNR pour les cas avec une hémoculture positive à *Salmonella Typhi* ou *Paratyphi A* ou *B*, France, 1998-2000

Exhaustivité	1998 % (IC à 95 %)	1999 % (IC à 95 %)	2000 % (IC à 95 %)
CNR	57 (50-65)	53 (47-60)	62 (56-69)
DO	40 (36-46)	45 (40-51)	48 (43-53)

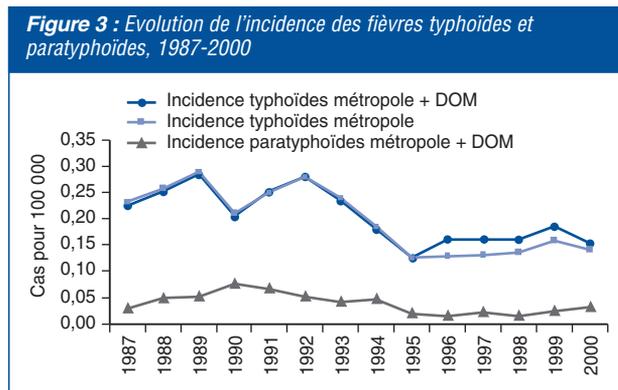
2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Evolution de l'incidence

Depuis le dernier pic épidémique observé en 1949, l'incidence des cas déclarés diminue régulièrement (figure 2).



Sur la période 1998-2000, 343 cas de fièvre typhoïde ou paratyphoïde ont fait l'objet d'une DO : 105 cas en 1998, 127 cas en 1999, et 111 cas en 2000. Ces cas correspondaient à 300 infections à *Salmonella* Typhi, 28 à *Salmonella* Paratyphi A, 14 à *Salmonella* Paratyphi B et 1 à *Salmonella* Paratyphi non précisée. L'incidence annuelle moyenne des fièvres typhoïdes en France métropolitaine était de 0,14/100 000 (0,14/100 000 en 1998, 0,16/100 000 en 1999 et 0,14/100 000 en 2000) très proche de celle de 1996 et 1997 (0,13/100 000) (figure 3) (1).

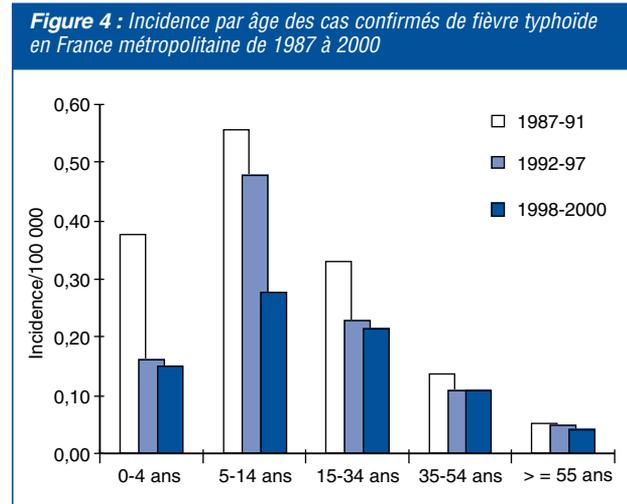


En dehors de la Guyane, l'incidence des fièvres typhoïdes dans les autres DOM était faible et voisine de l'incidence métropolitaine, en moyenne de 0,2/100 000. L'incidence des fièvres typhoïdes en Guyane, plus élevée qu'en Métropole et dans les autres DOM, a diminué : 8,9/100 000 en 1998, 8,3/100 000 en 1999 et 4,5/100 000 en 2000.

L'incidence moyenne des fièvres paratyphoïdes au cours des trois années était de 0,02/100 000, identique à celle de 1997 (figure 3).

2.2. Répartition par âge et sexe des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

49 % des cas recensés de 1998 à 2000 étaient de sexe masculin. L'âge moyen des cas était de 25 ans (médiane 21 ans) : 33 % avaient moins de 15 ans, et au delà de 50 ans, les cas étaient plus rares (10 %). L'incidence la plus élevée a été observée dans la classe d'âge des 5-14 ans (0,28/100 000) (figure 4).



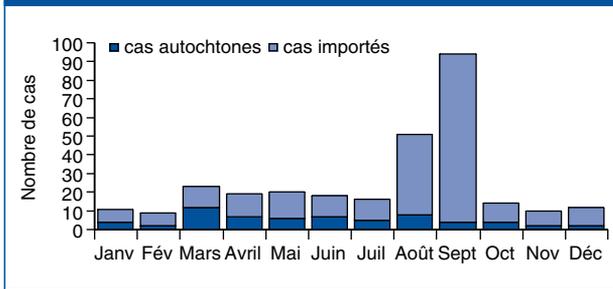
2.3. Lieu de contamination des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes métropolitaines

Dans 78 % des cas, la typhoïde était survenue après un séjour à l'étranger. Cette proportion était de 83 % pour les fièvres paratyphoïdes. Parmi les 243 cas pour lesquels le lieu de contamination était renseigné, un séjour dans un pays d'Afrique du Nord était le plus souvent signalé (40 % des cas dont 30 % du total des cas au Maroc), en Asie (28 % des cas, principalement Inde et Pakistan) et en Afrique subsaharienne (24 % des cas). Parmi les cas importés, 35 % étaient natifs d'autres pays que la France versus 14 % pour les cas autochtones.

2.4. Distribution mensuelle des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes métropolitaines

On observe au cours des trois années, comme lors des années précédentes, un pic saisonnier en septembre, principalement lié aux cas importés survenant au retour d'un séjour estival en pays d'endémie (figure 5). En revanche, l'incidence des cas autochtones était relativement stable tout au long de l'année. Le fait que le pic d'incidence des cas importés n'ait pas été suivi d'une augmentation du nombre de cas autochtones suggère que la transmission secondaire à partir des cas importés est limitée.

Figure 5 : Distribution des cas de typhoïdes selon le mois de début des signes, et lieu de contamination, France métropolitaine, 1998-2000



2.5. Evolution clinique des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

Sur la période 1998-2000, 97 % des cas de fièvre typhoïde, 93 % des cas de fièvre paratyphoïde A et 79 % des cas de fièvre paratyphoïde B ont été hospitalisés. Trois décès ont été rapportés : 2 en 1998 dû à *Salmonella* Paratyphi A et Paratyphi B, et un en 1999 dû à *Salmonella* Typhi.

2.6. Cas groupés de fièvre typhoïde autochtone – Epidémie Ile-de-France 1998

Quatorze cas autochtones, déclarés en 1998, sont survenus à la suite d'un dîner organisé sur une péniche amarrée en Ile-de-France. Cent trente-trois des 147 participants à ce dîner interrogés ont présenté un épisode de gastro-entérite et 27 une fièvre typhoïde (15 cas certains et 12 probables). Parmi les 15 cas certains, 14 ont fait l'objet d'une déclaration obligatoire. Le quinzième cas ne répondait pas aux critères de la déclaration obligatoire puisqu'il n'avait pas été confirmé par hémoculture mais par coproculture. Vingt et un cas ont été hospitalisés. Aucun cas secondaire n'a été identifié. Les résultats des investigations suggéraient qu'un plat à base de riz et de poulet était la cause des deux syndromes observés (gastro-entérites et typhoïdes) sans que la source exacte de la contamination ait pu être déterminée (2).

3. Discussion

Des cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes continuent à survenir avec une incidence faible en France métropolitaine et dans les DOM, principalement contractées lors de voyages. La résistance aux antibiotiques de *Salmonella* Typhi progressant particulièrement dans le sud-est asiatique et le sous-continent indien, il est essentiel de rappeler, à tous les voyageurs séjournant en pays d'endémie, les précautions universelles d'hygiène et de leur proposer, en complément, la vaccination en cas de séjours prolongés et/ou mauvaises conditions d'hygiène (3).

L'épidémie, survenue en Ile-de-France en 1998, vient rappeler que *Salmonella* Typhi, dont le réservoir est strictement humain, peut aussi être responsable d'importants foyers de toxo-infection alimentaire collective. La prévention de ces épidémies passe par le respect des mesures d'hygiène lors de la préparation des repas et la déclaration rapide de tout épisode de cas groupés.

4. Références

1. GUIGUE L., BARON S. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France en 1997. *Bulletin Epidémiologique Annuel*. Saint-Maurice, France : Réseau National de Santé Publique, 1999.
2. VALENCIANO M., BARON D., FISCH D., GRIMONT F., DESENCLOS J.C. Investigation of concurrent outbreaks of gastroenteritis and typhoid fever following a party on a floating restaurant, France, March 1998. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 934-9.
3. ROWE B., WARD L.R., THRELFALL E. Multidrug resistant *S. Typhi*, a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 106-9.

Haemophilus influenzae

(Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae*)

Sources : Centre National de Référence (CNR) des *Haemophilus influenzae*, réseau national de surveillance des infections à *H. influenzae* des laboratoires des centres hospitaliers suivants : Abbeville, Agen, Aix en Provence, Alençon, Amiens, Angers, Angoulême, Annecy, Aulnay sous bois, Aurillac, Avignon, Avranches, Beaumont sur Oise, Beaune, Belley, Besançon, Bethune, Bondy, Bordeaux, Briançon, Brive, Castres, Cholet, Clermont Ferrand, Colombes, Compiègne, Corbeil, Créteil, Douai, Elbeuf, Fort de France, Garches, Gonesse, Grenoble, Hyères, La Rochelle, Lagny sur Marne, Lannion, Laval, Le Chesnay, Le Kremlin-Bicêtre, Le Mans, Libourne, Lille, Limoges, Lisieux, Lomme, Longjumeau, Lyon, Mantes La Jolie, Marmande, Meaux, Montauban, Mont de Marsan, Mulhouse, Nancy, Nantes, Nemours, Nevers, Nice, Orsay, Paris - Trousseau - Robert Debré - Hotel Dieu - St Vincent de Paul, Pau, Perpignan, Pointe à Pitre, Poitiers, Privas, Reims, Rennes, Roanne, Rochefort sur Mer, Rodez, Rouen, Saint Affrique, Saint Etienne, St Germain en Laye, Soissons, Strasbourg, Tarbes, Toulouse, Tours, Valenciennes, Vannes, Vienne, Villeneuve Saint Georges

Synthèse réalisée par le Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae* (Professeur H. Dabernat), Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Purpan, Toulouse Cédex

Mots clés : *H. influenzae*, méningite, type b, résistance antibiotiques

E-mail : dabernat.h@chu-toulouse.fr

1. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

1.1. Objectifs

Les infections à *H. influenzae* sont essentiellement des infections communautaires provoquées par des bactéries colonisant les muqueuses des voies respiratoires supérieures de l'enfant et de l'adulte, plus rarement la muqueuse vaginale. Les infections vont atteindre les voies respiratoires supérieures et la sphère ORL (otite, sinusite) et l'appareil broncho-pulmonaire (épisodes aigus de surinfection de bronchite chronique, pneumonie). Il s'agit d'infections locales provoquées par des souches non capsulées. Les infections néonatales contractées à partir des voies génitales peuvent être septicémiques. Les manifestations invasives (septicémie, méningite, arthrite, épiglottite, cellulite, pneumonie) sont provoquées par des souches capsulées le plus souvent de type b. Cependant des épisodes bactériémiques et septicémiques avec ou sans localisation peuvent être provoqués par des souches non capsulées, en particulier chez le sujet âgé.

La généralisation de la vaccination anti *Haemophilus* b chez l'enfant depuis 1993 dans notre pays a profondément modifié l'épidémiologie des infections invasives liées à ce germe. Les épisodes septicémiques avec localisation en particulier méningées, outre la baisse importante de leur

incidence, ne sont plus le monopole du type b et se partagent entre des souches de différents types capsulaires, en particulier e et f, à côté du type b, et des souches non capsulées (4, 5).

Le recueil des souches responsables de manifestations invasives permet de déceler les échecs de vaccination et de suivre l'évolution des types capsulaires.

Ce même suivi concerne les souches isolées dans toutes les autres localisations permettant d'apprécier la circulation de souches capsulées dans la population générale et leur place selon les localisations (en particulier otite chez l'enfant, ou infections broncho-pulmonaires chez l'adulte).

La résistance aux antibiotiques est un problème préoccupant depuis de nombreuses années chez *H. influenzae*. Si la résistance des souches responsables de méningites n'est plus un problème majeur, il demeure cependant, de même que celui de la résistance des souches responsables d'otite chez l'enfant ou d'infection broncho-pulmonaire chez l'adulte.

L'étude de l'activité des différentes familles d'antibiotiques permet de préciser le phénotype de résistance aux différentes familles ou molécules d'antibiotiques, d'assurer un suivi et d'apprécier l'évolution de la résistance. Ceci concerne les beta-lactamines avec la production de beta-lactamase et la résistance sans production de beta-lactamase, les tétracyclines, le chloramphénicol, les aminosides, le triméthoprime et le cotrimoxazole, la rifampicine, les

LES POINTS ESSENTIELS :

6

- **Impact de la vaccination anti Hib :** diminution des manifestations invasives à Hib et diminution très importante des souches de type b.

- **Pas de remplacement du sérotype b par un autre type capsulaire.**

- **Augmentation lente de la résistance aux antibiotiques, en particulier aux beta-lactamines par production de beta-lactamase et par modification de cible chez des souches non capsulées d'origine bronchopulmonaire et ORL, mais aussi dans des cas de méningite sans conséquences thérapeutiques.**

macrolides et molécules apparentées et les fluoroquinolones. Le CNRH participe aux objectifs de l'Observatoire National de l'Epidémiologie et de la Résistance aux antibiotiques (ONERBA).

1.2. Modalités et qualité du système de surveillance

Le recueil des informations épidémiologiques et des souches responsables des infections à *H. influenzae* résulte d'une démarche volontaire. Le CNRH a constitué un réseau de surveillance des infections à *H. influenzae* et son fonctionnement résulte d'une action volontaire de la part des biologistes de Centres Hospitaliers Généraux et Universitaires répartis sur l'ensemble du territoire, adressant régulièrement les souches d'*H. influenzae* isolées, tant lors de manifestations invasives que lors d'infections locales ou loco-régionales. Pour certains, cette action peut se limiter aux seules souches invasives. Il n'y a pas d'exhaustivité possible dans ce domaine de surveillance (ne serait-ce que parce que les infections ne sont pas toutes documentées bactériologiquement), mais une représentativité du système est assurée par la diversité des laboratoires et leur stabilité au cours du temps. Pour chaque souche reçue, après confirmation de l'identification, il est réalisé la détermination du biotype, du sérotype (ou type capsulaire) ainsi que la mesure de l'activité de représentants des différentes familles d'antibiotiques. Les résultats présentés dans cette analyse correspondent aux souches reçues en 1998-2000.

Pour l'année 2001, une démarche, dont les effets ne seront appréciables qu'après un certain temps de fonctionnement, a été initiée, consistant à inciter l'ensemble des laboratoires hospitaliers de bactériologie à adresser toutes les souches invasives au CNRH, démarche complétée, lorsqu'il s'agit d'enfants pour lesquels la souche a été isolée dans un laboratoire participant au Réseau de Surveillance EPIBAC, par un recueil des informations concernant la vaccination.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

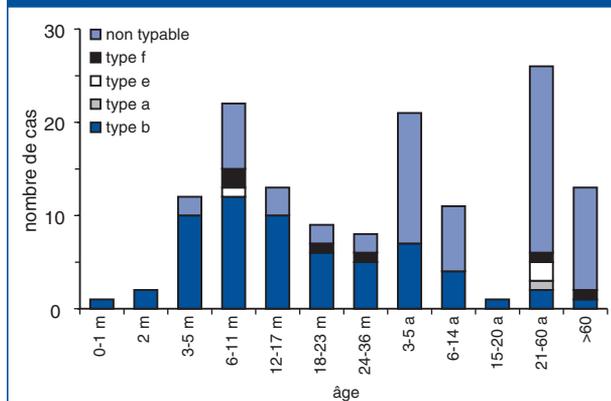
2.1. Méningites à *Haemophilus influenzae*

Le système de recueil n'étant pas exhaustif, il ne permet aucun calcul d'incidence. Lors d'une étude réalisée dans 6 départements métropolitains en 1995-1997, l'incidence des méningites à *H. influenzae* a été de 0,08 pour 100 000 habitants et de 0,80 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans, incidence faible, reflet de l'impact de la vaccination (2).

Entre 1994 et 2000, 139 souches isolées lors de méningites ont été adressées au CNRH. La répartition selon l'âge et le type capsulaire est présentée dans la figure 1A. Au cours de la

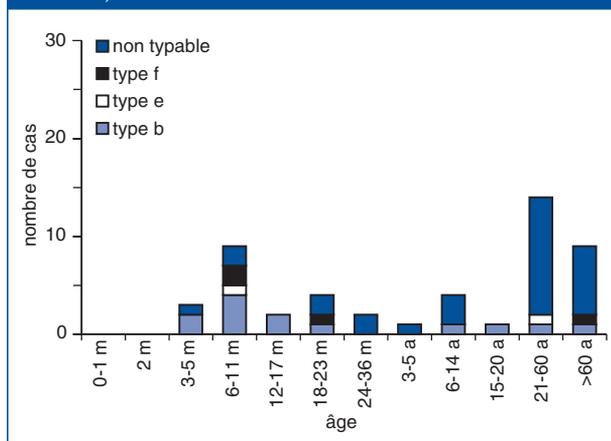
période 1998-2000, 49 souches ont été étudiées, présentées sur la figure 1B. Les souches responsables sont de type b (13 cas), de type e (2 cas), de type f (4 cas) ou non typables (30 cas).

Figure 1a : Répartition selon l'âge et le type capsulaire des cas de méningites pour les années 1994-2000, 139 cas (CNR des *Haemophilus influenzae*)



Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*

Figure 1bis : Répartition selon l'âge et le type capsulaire des cas de méningites pour les années 1998-2000, 49 cas (CNR des *Haemophilus influenzae*)



Chez l'enfant de moins de 5 ans, 21 cas sont observés, provoqués par des souches de type b (9 cas), de type e (1 cas), de type f (3 cas) ou non typables (8 cas). Les souches de type b représentent 42,8 % des souches isolées avant 5 ans et 26,5 % des souches responsables de méningites.

Les souches capsulées de type autre que b regroupent 19 % des cas observés chez l'enfant de moins de 5 ans et 12,2 % de l'ensemble des cas.

Les souches non capsulées occupent chez les enfants de moins de 5 ans une place non négligeable depuis 1994 (figure 1). Elles sont responsables de 61,2 % de tous les cas et de 38 % des cas chez l'enfant de moins de 5 ans.

Il convient cependant de souligner la très nette diminution du nombre de souches adressées par le réseau de correspondants, situation observée depuis 1994 (2). La diminution importante du nombre de cas rend délicate l'exploitation des données et l'interprétation de tout écart doit

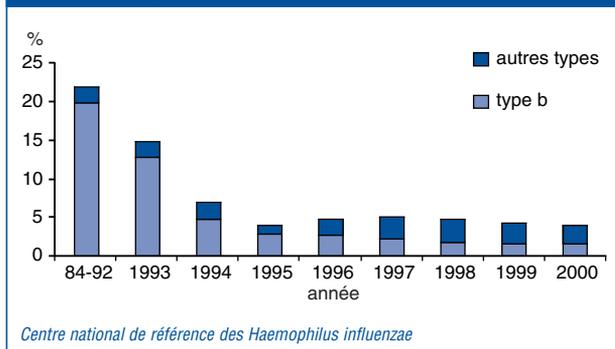
être faite avec prudence, ramenée à la taille de l'échantillon pour tenter de décrire des tendances.

Parmi les 9 cas de méningite à Hib survenus chez des enfants âgés de moins de 5 ans (de 2,5 mois à 2 ans), 8 sont survenus chez des enfants non vaccinés. Un cas, considéré comme un échec de vaccination, est survenu chez un enfant de 12 mois vacciné, dans un contexte d'immaturité immunologique. Les autres cas de méningite survenus chez des enfants de moins de 5 ans sont provoqués par des souches de type f (4 cas), de type e (1 cas) ou non typables (6 cas).

2.2. Evolution des types capsulaires parmi l'ensemble des souche reçues

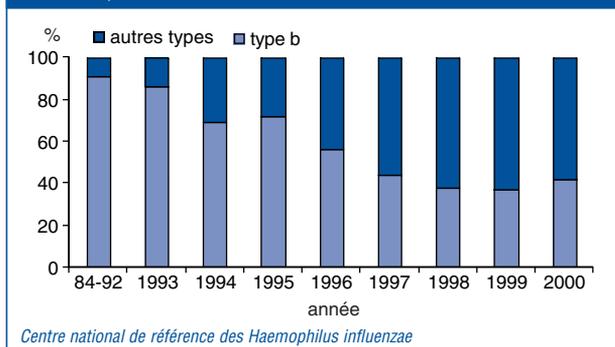
Les souches reçues depuis 1984 représentent un échantillon qui peut être considéré comme représentatif des souches circulant dans notre pays. La répartition, pour l'ensemble des souches, des souches capsulées et des types capsulaires est illustrée sur la figure 2.

Figure 2 : Évolution des souches capsulées et des types capsulaires (b et autres sérotypes) sur l'ensemble des souches reçues de 1984 à 2000 (CNR des *H. influenzae*)



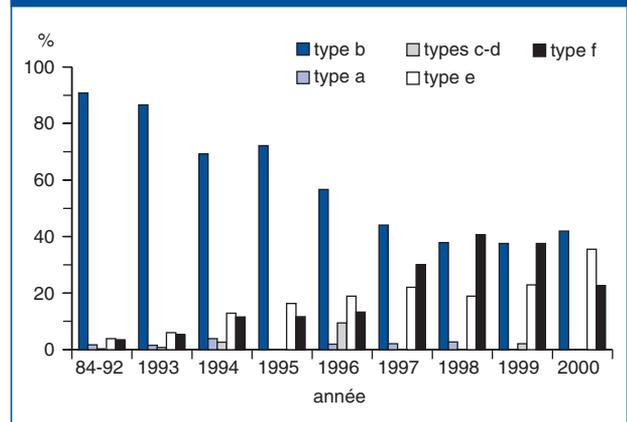
Les tendances observées depuis 1994 sont confirmées avec une diminution du pourcentage de souches capsulées, plus de 20 % pour la période 1984-1992, 5 % en 1996 et 1997, 4 % en 2000. Parmi les souches capsulées, le type b ne représente plus que de 37 à 42 % des souches en 1998-2000, devancé par les autres sérotypes depuis 1997 (figure 3).

Figure 3 : Répartition des souches de type b et des autres sérotypes parmi les souches capsulées de 1984 à 2000 (CNR des *H. influenzae*)



La répartition des différents types capsulaires parmi les souches capsulées est présentée sur la figure 4. Les types autres que b sont plus ou moins représentés depuis 1997. La première place est occupée par les types e ou f en 1999 et 2000.

Figure 4 : Evolution des types capsulaires parmi les souches capsulées reçues de 1984 à 2000 (CNR des *Haemophilus influenzae*)



En conclusion, il est observé une diminution progressive et importante de la circulation des souches capsulées. Cette diminution concerne uniquement le type b. La place abandonnée par le type b n'a pas été occupée par un autre type capsulaire et le type b n'a pas été remplacé dans la population générale. Les types e et f se posent en candidats éventuels à ce remplacement.

2.3. Evolution de la résistance aux antibiotiques

Les résistances acquises observées chez *H. influenzae* concernent plusieurs familles d'antibiotiques mais si certaines ont ou ont eu des conséquences cliniques importantes, d'autres n'ont qu'un intérêt épidémiologique compte tenu de l'arsenal et des habitudes thérapeutiques. Pour certaines molécules, l'évolution des résistances acquises va illustrer les conséquences de la pression de sélection exercée par les prescriptions antibiotiques alors que pour d'autres une évolution favorable sera le reflet d'une absence de pression de sélection.

2.3.1. Evolution générale

L'évolution générale de la résistance aux antibiotiques, toutes souches confondues, est illustrée sur la figure 5. Cette évolution est marquée par la prévalence de la résistance aux amino-pénicillines par production de beta-lactamase, concernant de 35 à 40 % des souches. Cette même évolution est observée pour les souches d'origine bronchopulmonaire et ORL.

La résistance à l'ampicilline sans production de beta-lactamase concerne les amino-pénicillines et les

Figure 5 : Evolution de la résistance aux antibiotiques sur l'ensemble des souches reçues au CNR des *Haemophilus influenzae* de 1990 à 2000

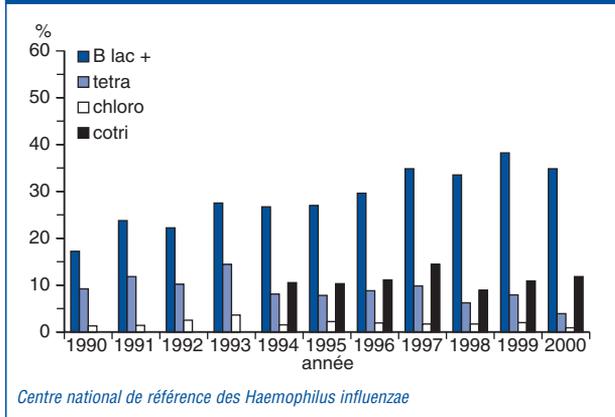
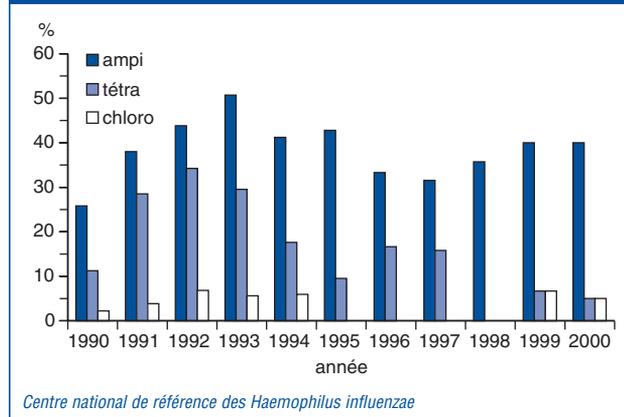


Figure 6 : Evolution de la résistance aux antibiotiques chez les souches isolées de méningites de 1990 à 2000 (CNR des *H. influenzae*)



céphalosporines. Il s'agit d'une résistance de bas niveau définie par des CMI de l'ampicilline ≥ 1 mg/l. La diminution d'activité des céphalosporines de I et II génération peut être importante, celle des céphalosporines injectables de III génération est habituellement faible. Les souches concernées sont des souches non capsulées responsables d'infections broncho-pulmonaires et ORL, mais en 1998 et en 2000 cette résistance a été observée chez des souches non capsulées responsables de méningite (patient adulte de 51 ans, et enfant de 11 ans) sans conséquences thérapeutiques. Pour l'ensemble des souches la prévalence est faible en 1998 et 1999, 0,9 % et 1,1 % respectivement. En 2000, 4,5 % des souches sont concernées, en particulier 3,6 % des souches isolées de pus conjonctival et 7 % des souches isolées de sécrétions bronchiques purulentes. Cette résistance confirmée par la détermination des CMI et par des études moléculaires est une situation nouvelle dont les conséquences cliniques et thérapeutiques sont à prendre en considération. Comme déjà dit, c'est une résistance de bas niveau et aucun échec thérapeutique ne semble avoir été signalé.

Depuis plusieurs années, la résistance aux tétracyclines concerne moins de 10 % des souches avec une tendance à la diminution. La résistance au chloramphénicol se maintient à un niveau faible (inférieur à 2 % sur les 3 dernières années), illustrant la persistance des gènes de résistance en l'absence de pression de sélection. La résistance au co-trimoxazole concerne plus de 10 % des souches avec une évolution lente de la prévalence. La résistance à la rifampicine est toujours à un niveau bas et concerne moins de 0,2 % des souches. Cette résistance concerne 0,9 % des souches isolées de pus conjonctival en 2000. *H. influenzae* n'a pas montré d'évolution notable vers la résistance aux fluoroquinolones.

2.3.2. Souches isolées de méningites

L'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches isolées de méningites est illustrée sur la figure 6.

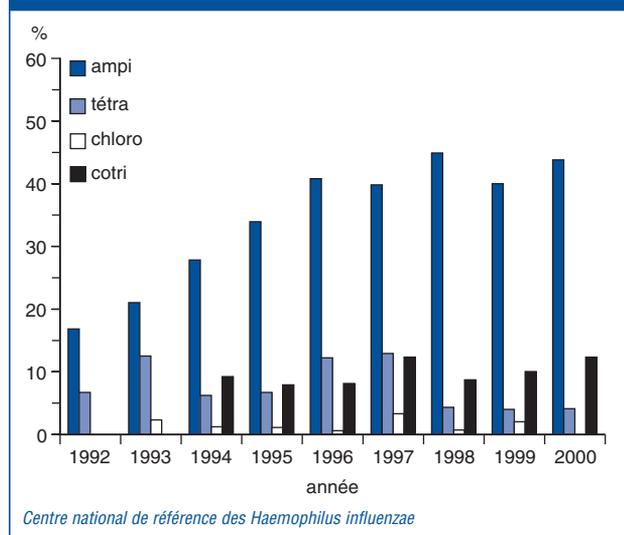
La production de beta-lactamase, en augmentation jusqu'en 1993 pour concerner 50 % des souches, est rencontrée chez 35 à 40 % de souches isolées au cours des

trois dernières années. Cette résistance peut être accompagnée à des degrés divers de la résistance aux tétracyclines et au chloramphénicol. Deux souches isolées de LCR, en 1998 et 2000, sont de moindre sensibilité aux beta-lactamines.

2.3.3. Souches isolées d'otites

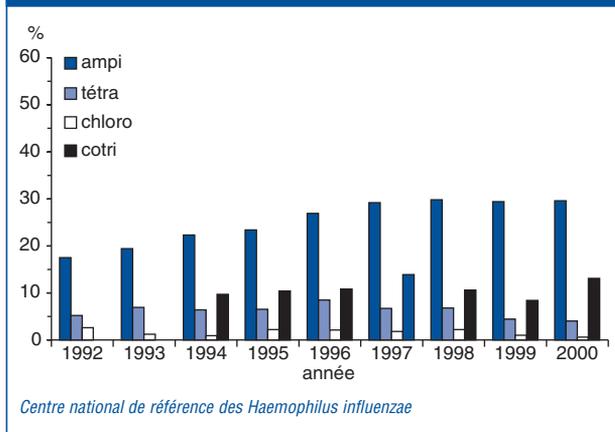
Dans cette localisation, l'évolution de la résistance reste un phénomène constant et préoccupant. La résistance aux amino-pénicillines par production de beta-lactamase concerne de 40 à 45 % de souches isolées au cours des années 1998-2000 (figure 7).

Figure 7 : Evolution de la résistance aux antibiotiques chez les souches isolées d'otites de 1992 à 2000



La résistance à l'ampicilline sans production de beta-lactamase reste à un niveau faible, inférieur à 1 % des souches. Par contre 2 % des souches isolées au niveau nasopharyngé présentent ce mécanisme de résistance. Dans les otites, 12 % des souches sont résistantes au co-trimoxazole en 2000.

Figure 8 : Evolution de la résistance aux antibiotiques chez les souches isolées de sécrétions bronchiques purulentes de 1992 à 2000



2.3.4. Souches isolées de sécrétions bronchiques purulentes

Ces souches (figure 8) sont, comme les précédentes, touchées par l'évolution de la résistance. La production de beta-lactamase concerne près de 30 % des souches, situation constante depuis 1997. Par contre, en 2000, la résistance à l'ampicilline sans production de beta-lactamase est rencontrée chez 7 % des souches. Il s'agit de souches non capsulées isolées chez des patients adultes infectés chroniques. La résistance aux tétracyclines ne concerne plus que 4 % des souches alors que 13 % des souches sont résistantes au co-trimoxazole en 2000.

3. Perspectives

Afin d'élargir les possibilités de recueil de souches invasives, il a été proposé aux biologistes, à partir de 2001, d'accompagner la déclaration d'isolement de souches invasives de l'envoi des souches au CNRH. Ceci se place

dans le contexte de la surveillance de l'efficacité de la vaccination anti Hib et de la surveillance des manifestations invasives à *H. influenzae* chez l'adulte et chez l'enfant. Ceci doit permettre de cerner au mieux le profil des souches présentes dans notre pays, d'apprécier la place des différents types capsulaires et leur évolution.

Ce projet s'insère également dans un projet européen de surveillance des manifestations invasives à *H. influenzae* (EU IBIS, European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance 2001-2003).

4. Références bibliographiques

1. DABERNAT H., DELMAS C. – Activité du Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae*, années 1996-1997 : le déclin du type b. *Méd. Mal. Infect.* 1998 ; 28 : 940-946.
2. DABERNAT H. – *Haemophilus influenzae* (Centre National de Référence). *Bulletin épidémiologique annuel. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives récentes.* Réseau National de Santé Publique, Saint Maurice, France, avril 1999 ; 57-61.
3. DABERNAT H., STAHL J.P., GOULET V. et le groupe d'étude de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses. – Méningites bactériennes en France. Etude dans six départements métropolitains en 1995-1997. *Méd. Mal. Infect.*, 2000 ; 30 : 588-594.
4. FOXWELL A.R., KYD J.M., CRIPPS A.M. – Nontypeable *Haemophilus influenzae* : pathogenesis and prevention. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998 ; 62 : 294-308.
5. MADORE D.V. – Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Infect. Agents Dis.* 1996 ; 5 : 8-20.

Surveillance des entérovirus en France en 2000

Sources : CNR entérovirus et l'ensemble des laboratoires participant aux réseaux GEF et RSE

Synthèse réalisée par le CNR des entérovirus (Pr Bruno Lina, Pr Michèle Aymard, Dr Jean-Jacques Chomel, Dr Danièle Thouvenot) et l'Institut de veille sanitaire (Dr Denise ANTONA)

Mots clés : entérovirus, poliovirus, réseau de surveillance

E-mail : lina@univ-lyon1.fr ; d.antonina@invs.sante.fr

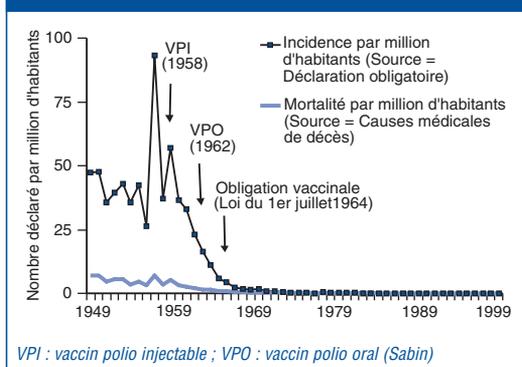
1. Modalités et qualité du système de surveillance

La surveillance des entérovirus comporte deux axes, la surveillance de la poliomyélite et la surveillance des infections à entérovirus non polio.

1.1. La poliomyélite

En France, la surveillance des cas de poliomyélite repose tout d'abord sur leur déclaration obligatoire. Le dernier cas autochtone remonte à 1989, le dernier cas déclaré en 1995 était un cas importé (figure 1 et tableaux 1a et 1b) ; tous deux concernant des adultes. Les critères de définition des cas pour lesquels la déclaration est obligatoire sont stricts (poliomyélite paralytique ou paralysie flasque aiguë).

Figure 1 : La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1949 à 2000



Toutefois, la maladie étant devenue exceptionnelle, le diagnostic peut n'être fait qu'au stade de séquelles si le patient n'est pas vu par un médecin capable d'évoquer rapidement le diagnostic. Un tel retard pourrait rendre

difficile l'enquête virologique et épidémiologique autour du cas. Le diagnostic différentiel est extrêmement difficile dans les formes non paralytiques. Le syndrome méningé, lorsqu'il existe, n'est pas différent de celui des autres méningites virales. Si les caractéristiques sémiologiques des paralysies devraient suffire le plus souvent pour porter le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë, les diagnostics différentiels les plus fréquemment évoqués devant une paralysie flasque aiguë sont : le syndrome de Guillain-Barré, la myélite aiguë transverse, les compressions aiguës de la moelle épinière ou de la queue de cheval, les paralysies traumatiques, les paralysies flasques dues à d'autres virus (entérovirus, arbovirus), les neuropathies diphtérique ou botulique. La Commission nationale de certification de l'élimination de la poliomyélite a établi un plan d'action en 1998, révisé en 2000. Outre le maintien du dispositif actuel de lutte et de surveillance (respect du calendrier vaccinal à tout âge avec en particulier le respect des rappels tous les 10 ans chez les adultes, évaluation en routine de la couverture vaccinale, déclaration obligatoire des cas, surveillance de la circulation des entérovirus dans la population et dans l'environnement), plusieurs axes ont été renforcés, notamment :

- la surveillance des infections à entérovirus chez l'homme ;
- la sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé avec un accent particulier pour les neurologues et virologues concernant la notification immédiate des cas suspects de poliomyélite et des isollements de poliovirus.

La surveillance comporte donc toujours le volet d'identification rapide d'un cas éventuel, mais elle est combinée à une surveillance renforcée de la circulation inter humaine des entérovirus (dans le contexte d'une hospitalisation pour méningite ou toute autre maladie

LES POINTS ESSENTIELS :

● **Dernier cas de poliomyélite autochtone en 1989, dernier cas importé en 1995.**

● **Déclaration obligatoire des cas de poliomyélite, signalement dès le stade de suspicion.**

● **Renforcement de la surveillance de la circulation des entérovirus inter humaine et dans l'environnement.**

● **En 2000, aucun poliovirus sauvage ou vaccinal retrouvé dans 36 382 prélèvements analysés par le réseau de surveillance des entérovirus (RSE) et isolement de 2 poliovirus vaccinaux de type 2 dans des eaux usées.**

● **Circulation inter humaine de 3 entérovirus principaux : echovirus 30, 13 et 6.**

Années	Autochtone	Importé	Vaccinal (Sabin like)	Origine Inconnue
1977	7			
1978	26			
1979	8	6	1	1
1980	4	1	3	
1981	10		1	
1982	10	1	4	2
1983	1		1	1
1984	3	4		
1985	1	1		
1986	2	2	1	
1987	2	1		
1988	1			
1989	2			
1990				
1991				
1992				
1993				
1994				
1995		1		
1996				
1997				
1998				
1999				
2000				
Total	77	17	11	4

Années	polio 1	polio 2	polio 3
1977	4		3
1978	23		2
1979	1	5	1
1980	1	3	1
1981	2	4	3
1982	7		3
1983	1		
1984	1	2	
1985	1		
1986			1
1987	1		1
1988			1
1989	1		1
1990			
1991			
1992			
1993			
1994			
1995			
1996			
1997			
1998			
1999			
2000			
Total	43 (58 %)	14 (19 %)	17 (23 %)

liée aux entérovirus), ainsi qu'à la surveillance des eaux d'égouts avant décontamination (Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris) et après décontamination (Laboratoire Santé-Environnement-Hygiène de Lyon).

La certification par l'OMS de l'éradication de la poliomyélite en France nécessite aussi l'accréditation annuelle du CNR par la participation aux tests d'Europroficiency distribué par le laboratoire de référence européen. Le CNR a été accrédité chaque année depuis le début de la mise en place du système Europroficiency en 1997.

1.2. Les entérovirus

Le Centre National de Référence a pour mission d'isoler et d'identifier les entérovirus chez des patients hospitalisés pour un syndrome infectieux. Il participe aussi à l'identification des entérovirus dans le cadre d'épidémies détectées en France ou à l'étranger. Pour assurer une large couverture de cette surveillance, le CNR a organisé depuis 1996 un réseau de surveillance GEF (Groupe des Entérovirologues Français) qui échange des informations par l'intermédiaire du CNR

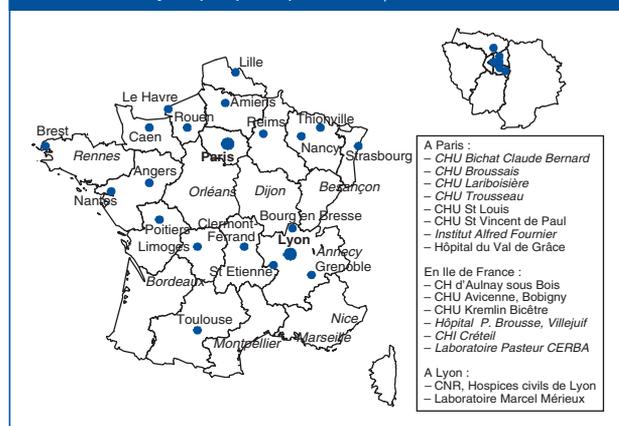
(centralisation puis retour d'information). Ce réseau de 16 laboratoires hospitaliers (CHU) comportant des biologistes ayant des compétences reconnues dans le cadre du diagnostic des infections à entérovirus (maîtrise des techniques de culture et des techniques moléculaires pour le diagnostic des infections à entérovirus) a été renforcé avec l'aide de l'InVS afin de constituer un nouveau réseau plus étendu intitulé Réseau de Surveillance des Entérovirus (RSE) incorporant des laboratoires de CHU ou de CHG qui sont capables de faire le diagnostic des infections à entérovirus avec l'une des techniques (figure 2). Après une enquête menée en 1999 auprès de 185 laboratoires de biologie médicale, le RSE a été mis en place en janvier 2000. Il comporte 44 laboratoires volontaires, répartis sur le territoire métropolitain. Ce réseau est coordonné sur le plan biologique par le Centre National de Référence des entérovirus (CNR) et sur le plan épidémiologique par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Les informations relatives à cette surveillance sont centralisées par le CNR et l'InVS, et restituées sous forme de bulletins trimestriels à l'ensemble des participants. L'ensemble des informations colligées comporte le nombre et le type de prélèvements reçus pour le diagnostic d'une infection à entérovirus, ainsi que le nombre de prélèvements

Nature du prélèvement	Classes d'âge des patients prélevés							Total
	< 1 an	1-4 ans	5-14 ans	15-24 ans	25-49 ans	≥ 50 ans	Inconnue	
LCR	1 074 12,6 %	656 7,7 %	1 172 13,8 %	469 5,5 %	1 288 15,1 %	1 210 14,2 %	2 642 31,1 %	8 511 100 %
Selles	2 848 34 %	1 413 16,9 %	923 11 %	243 2,9 %	400 4,8 %	420 5 %	2 122 25,4 %	8 369 100 %
Gorge/voies respiratoires	3 615 28,3 %	1 779 13,9 %	1 063 8,3 %	585 4,6 %	1 258 9,8 %	1 590 12,4 %	2 905 28,7 %	12 795 100 %
Sang/sérum	142 4,6 %	196 6,3 %	224 7,2 %	271 8,8 %	772 24,9 %	1 261 40,7 %	231 7,5 %	3 097 100 %
Autres : (urines, peau, muqueuses, liquide amniotique, biopsies etc.)	481 11,8 %	160 3,8 %	193 4,9 %	330 8,1 %	1 464 36,1 %	878 21,4 %	554 13,7 %	4 060 100 %

positifs par type d'échantillon. En 2000, ce réseau a recueilli des informations sur 36 832 prélèvements dont 8 511 LCR et 8 369 selles (tableau 2). Ce recueil est largement plus important que lors des années précédentes (à titre d'exemple, en 1999 le GEF avait analysé 24 077 prélèvements dont 3 989 LCR et 5 572 selles). La représentativité géographique du réseau est satisfaisante, et ce malgré que soit moins bien couverte, région Midi-Pyrénées mise à part, la zone située au sud d'une ligne passant par la latitude de Bordeaux (figure 2).

Figure 2 : Répartition géographique du RSE (en italique : laboratoires n'ayant pas participé en 2000)



2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Poliovirus

En 2000, aucun cas clinique suspect de poliomyélite n'a été signalé, ni aucun virus polio détecté dans les échantillons biologiques d'origine humaine testés. Sur l'ensemble des 8 369 selles analysées en 2000, ni les laboratoires du réseau RSE, ni le CNR n'ont mis en évidence de poliovirus (666 selles contenaient

un entérovirus non-poliovirus). Les seules souches détectées en France l'ont été dans les prélèvements effectués par le Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris à partir des eaux et boues de stations d'épuration. Chaque année, le LHVP adresse au CNR des souches d'entérovirus à identifier (57 en 1998, 110 en 1999 et 97 en 2000). Parmi ces souches, certaines ont été identifiées comme des poliovirus Sabin-like ou vaccinales (1 poliovirus-1 et 3 poliovirus-2 en 1998 ; 2 poliovirus-2 en 2002) en utilisant à la fois les méthodes immunologiques classiques et les méthodes moléculaires par séquençage de la région 5' non codante et de la région de la capsid VP1.

2.2. Entérovirus non polio

Le tableau 3 reprend les souches qui ont été caractérisées par le CNR au cours des 3 années précédentes (1998, 1999 et 2000). Chaque année, une bouffée épidémique a été observée au cours de l'été sauf en 1998 ou il n'y a pas eu de véritable épidémie.

Durant l'année 2000, parmi les 36 396 prélèvements analysés par le RSE, 3 502 ont été retrouvés positifs chez 3 177 patients, un patient ayant pu avoir plusieurs prélèvements positifs. Le contexte clinique était connu pour 2 269 de ces patients (soit 71,4 %). La symptomatologie cérébro-méningée a dominé 77,5 % des patients présentant une méningite, 8,5 % un syndrome méningé, 0,1 % une encéphalite, et 0,5 % un coma, une convulsion ou un syndrome cérébelleux. Les autres symptomatologies étaient digestives, neuromusculaires, respiratoires, cardiaques. Il a aussi été observé des syndromes pied-main-bouche. Il a été possible de faire une répartition de ces formes cliniques en fonction de l'âge pour 2 231 patients (tableau 4).

Sur les 3 177 patients retrouvés positifs pour un entérovirus et pour lesquels l'information est connue, 1 766 n'ont pas bénéficié de typage de l'entérovirus (55,6 %). Pour 73 d'entre eux, le typage a été réalisé mais le résultat ne nous a pas été communiqué (2,3 %), et 76 ont été typés non polio (2,4 %). Pour les 1 262 entérovirus qui ont été caractérisés, de nombreux sérotypes différents ont été identifiés (tableau 5). Cette

Tableau 3 Typage des entérovirus isolés de patients hospitalisés entre 1998 et 2000 (CNR Lyon)

Type	1998				1999				2000			
	ECHO	CA	CB	POLIO	ECHO	CA	CB	POLIO	ECHO	CA	CB	POLIO
1	1	0	6	0	1	0	0	0	0	0	25	0
2	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	3	0
3	4	0	7	0	1	0	28	0	0	0	1	0
4	1	0	0		1	0	14		0	0	25	
5	1	0	4		1	0	14		0	0	32	
6	2	0	0		1	0	2		72	0	0	
7	1	0			1	0			3	0		
9	4	10			7	5			5	4		
11	3	0			4	0			2	0		
12	0	0			28	0			0	0		
13	1	0			1	0			175	0		
14	2	1			1	0			4	1		
15	1	2			1	1			0	0		
16	0	1			0	0			2	0		
17	0	0			6	0			5	0		
18	0	0			5	0			4	0		
19	0	0			0	0			0	0		
20	0	0			0	0			0	0		
21	0	0			0	0			0	0		
Parecho 1	1	0			11	0			5	0		
24	1	0			0	3			0	0		
25	2				14				1	0		
26	0				0				0			
27	0				0				0			
28	0				0				0			
29	0				1				0			
30	10				19				276			
31	1				0				0			
32	0				0				0			
33	5				1				0			
EV-68	0				1				0			
EV-69	0				0				0			
EV-70	0				0				0			
EV-71	0				0				1			
PCR+	99				101				691			

ECHO = Echovirus, CA = Coxsackievirus A, CB = Coxsackievirus B, POLIO = Poliovirus

Tableau 4 Entérovirus, contexte clinique des prélèvements positifs ; distribution par classe d'âge des patients (n=2 231), RSE, 2000 (entre parenthèses : proportion des pathologies cérébro-méningées par tranches d'âge)

Clinique	Classe d'âge des patients						Total
	< 1 an	1 à 4 ans	5 à 14 ans	15 à 24 ans	25 à 49 ans	≥ 50 ans	
S. cérébro-méningés	266 (65 %)	329 (82 %)	824 (94 %)	137 (94 %)	334 (96 %)	37 (79 %)	1 927 (86 %)
S. neuromusculaires	17	13	33	4	7	1	75
S. digestifs	32	28	7	2	2	6	77
Hyperthermie	53	9	6	0	4	0	72
S. respiratoires	30	11	3	0	0	0	44
S. pied-main-bouche	1	2	1	1	1	0	6
S. cardiaques	1	1	2	1	0	0	5
Autres	9	7	4	1	1	3	25
Total	409	400	880	146	349	47	2 231

Tableau 5 Types d'entérovirus identifiés, RSE, France, année 2000 (1262 patients)

Entérovirus identifiés (nombre total de patients : 1 262)												
Echo 30	Echo 13	Echo 6	Cox B5	Cox B4	Cox B2	Echo 11	Cox B1	Echo 18	Echo 17	Echo 5	Echo 7	Autres*
514	405	142	64	38	13	12	11	10	8	8	8	29
40,7 %	32,1 %	11,3 %	5,1 %	3,0 %	1,0 %	1,0 %	0,9 %	0,8 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %	2,2 %

* Echo 21, Cox A9, Cox A10, Cox A15, Echo 3, Echo 9, Echo 14, Echo 16, Echo 22, Echo 24, Echo 33 et entérovirus 71 comptant chacun pour moins de 0,6 %

caractérisation a mis en évidence la co-circulation de 3 sérotypes principaux (Echovirus 30, Echovirus 13 et Echovirus 6) au cours de l'épidémie de méningites de l'été 2000. Les pics épidémiques de ces trois virus étaient superposés (figure 3). La seule différence concernant la circulation de ces trois sérotypes était dans les tranches d'âge des patients atteints. En effet, Echovirus 13 a essentiellement été responsable de méningites chez les enfants de moins de 1 an, Echovirus 30 a entraîné des méningites chez les enfants de 5 à 14 ans, et Echovirus 6 provoqué des méningites surtout chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (figure 4).

Figure 3 : Distribution hebdomadaire des 3 principaux entérovirus identifiés, RSE, France 2000

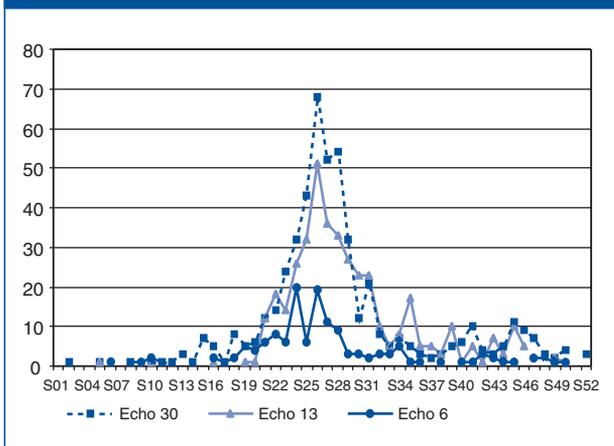
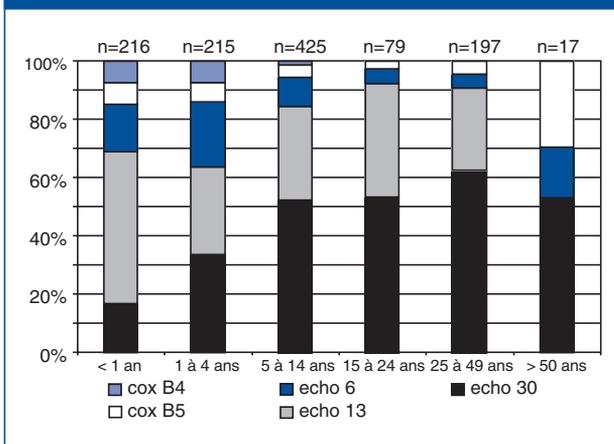


Figure 4 : Répartition par classe d'âge des 5 principaux entérovirus identifiés par le RSE, France, 2000



D'après les données colligées depuis 1979 par le CNR, les épidémies à Echovirus 30 sont fréquentes, et réapparaissent avec un cycle de 1 à 5 ans tandis que les épidémies à

Echovirus 6 ne sont observées que tous les 10 ans. Par contre, il s'agissait de la première épidémie à Echovirus 13 qui ait été observée.

3. Discussion

La constitution du réseau RSE a permis une surveillance étroite des infections à entérovirus et donc des poliovirus. Aucun poliovirus n'a été détecté en 2000 dans des prélèvements biologiques et le réseau a démontré la co-circulation sur un mode épidémique de 3 sérotypes au cours de l'été 2000 : Echovirus 30, 13 et 6. L'observation de l'épidémie massive de méningites à entérovirus en 2000 a incité plusieurs laboratoires à développer une technique PCR capable de répondre rapidement en cas de suspicion de méningite. Le CNR a joué pour cela un rôle important de conseil, et a formé des techniciens ou des biologistes afin de permettre le transfert de cette technique PCR dans leur laboratoire. Cette technique sensible ne permet actuellement pas de différencier les entérovirus non-polio des poliovirus, ce qui explique que plus de la moitié des prélèvements du RSE n'ont pu bénéficier de la différenciation polio/non-polio.

Pour pallier ce problème, deux stratégies sont possibles : (1) obtenir un prélèvement de gorge ou de selle en plus du LCR chez les patients suspects de méningite à entérovirus afin d'isoler le virus dans un prélèvement dit périphérique, ou (2) faire une seconde PCR spécifique polio sur chaque LCR positif en PCR entérovirus. C'est actuellement la première option qui a été choisie car la plus adaptée à la fois au terrain et aux contraintes financières. Le CNR essaye toutefois de développer une technique PCR aussi sensible que celle utilisée actuellement, mais qui permettrait aussi l'identification génotypique des entérovirus détectés par PCR dans le LCR. Cette technique est en cours d'évaluation.

Le CNR continuera d'analyser des échantillons issus de l'environnement en collaboration avec le LHVP, le LSEH et IFREMÉR ; chaque souche de virus polio identifiée étant caractérisée par les techniques classiques puis par séquençage des régions 5' non codante et VP1. Cette surveillance environnementale permet de compléter la surveillance clinique et l'ensemble donne un bon reflet de la situation de la circulation des poliovirus et des entérovirus en France.

4. Conclusion

Si les conditions de représentativité géographique et de régularité de participation des laboratoires du RSE sont remplies, ce réseau permettra, grâce au nombre élevé de prélèvements analysés, d'attester de la capacité des laboratoires de virologie à surveiller la circulation des entérovirus et à rapporter l'éventuelle présence de poliovirus (sauvage, Sabin-like ou non-Sabin-like). Il doit ainsi permettre de renforcer les capacités du système à détecter l'éventuelle importation de poliovirus sauvage en provenance d'une zone d'endémie et à démontrer la sensibilité de la surveillance, étape indispensable pour que les laboratoires puissent être des acteurs actifs de la certification de l'élimination de la poliomyélite en France.

5. Références

1. Plan d'action de la commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite : actualisation du plan d'action de juin 1998. Conduite à tenir devant un cas de polio suspect ou confirmé ou devant un isolement de poliovirus. Bull Epidemio Hebd, 2000 ; 46-47 : 201-8.
2. WHO. Special theme : polio eradication. Bull World Health Org, 2000 ; 78(3) : 281-363.
3. LANDAVERDE M., VENCZEL L., DE QUADROS C.A. Poliomyelitis outbreak caused by vaccine-derived virus in Haiti and the

Dominicain Republic. Rev Panam Salud Publica, 2001 ; 9 : 272-274.

4. ANTONA D. L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite. Médecine/Sciences 2002 ; 18 : 55-61.

6. Remerciements

Nous tenons à remercier très chaleureusement les équipes des laboratoires de virologie participant au RSE.

Pour l'année 2000, les données ont été fournies par les laboratoires de : Amiens (D. Hecquet, G. Duverlié), Angers (B. Carbonnelle, S. Kouyoumdjian), Aulnay sous Bois (MP Le Pennec, Maisonneuve), Bourg en Bresse (H de Monclos), Brest (B. Picard), Bobigny (P. Deny, E. Gault), Caen (F. Freymuth, J. Petitjean), Clermont – Ferrand (H. Lafeuille, D. Henquell), Grenoble (Seigneurin, B. Gratacap), Kremlin-Bicêtre (P. Nordmann, C. Pallier), Le Havre (A. Morel), Lille (P. Wattré, D. Hober), Limoges (F. Denis, C. Venot), Lyon (M. Aymard, B. Lina, JJ. Chomel, D. Thouvenot pour le CNR et G. Denoyel pour le laboratoire Marcel Mérieux), Nantes (S. Billaudel, Coste-Burel), Poitiers (G. Agius, A. Bourgoin), Reims (D. Ingrand, J. Carquin), Rouen (C. Buffet-Janvresse), Strasbourg (JP. Gut, F Stoll-Keller), Thionville (F. Hussenet), Toulouse (J. Puel), Paris – Broussais (L. Gutmann, L. Belec), Paris – Lariboisière (MJ. Sanson-Lepors, MC. Mazon), Paris – St Louis (PH. Lagrange, C. Scieux), Paris – St Vincent de Paul (P. Lebon), Paris – Val de Grâce (R. Teyssou, E. Nicand), St Etienne (B. Pozzetto, T. Bourlet, S. Omar).

Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2000

Réseau RENARUB

Sources : Laboratoires d'analyses de biologie médicale, publics et privés, effectuant la recherche des IgM antirubéoleuses & Médecins traitants

Synthèse réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (Caroline SIX, Laurence BOURAOUI & Daniel LEVY-BRUHL)

Mots clés : rubéole, femme enceinte, nouveau-né, rubéole congénitale malformative, vaccination

E-mail : c.six@invs.sante.fr

1. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

1.1. Objectifs

Le réseau RENARUB, mis en place en 1976, est la principale source d'information sur l'épidémiologie de la rubéole en France. Il a pour objectif de recenser, au niveau national, les rubéoles survenues en cours de grossesse et les rubéoles congénitales et plus largement d'évaluer l'impact de la politique vaccinale et des mesures de prévention mises en oeuvre en France dans la perspective de l'élimination de la rubéole congénitale.

1.2. Définitions de cas

1.2.1. Chez une femme enceinte

Une *primo-infection rubéoleuse certaine* est définie, chez une femme enceinte dont l'immunité antérieure est négative ou inconnue, soit :

- par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : (1) contage rubéoleux daté ou éruption cutanée datée, (2) séroconversion des anticorps antirubéoleux, (3) taux significatifs d'IgM antirubéoleuses sériques ;
- par la présence d'un des critères (2) ou (3) associée à une amplification génique du virus positive ou un taux d'IgM antirubéoleuses

significatif sur prélèvement de sang foetal ou liquide amniotique.

Une *réinfection certaine* associe l'existence d'une immunité antérieure certaine (certifiée par deux sérologies antérieures positives ou une vaccination antirubéoleuse suivie d'un contrôle sérologique positif) et la variation substantielle du taux des anticorps antirubéoleux sériques. La mesure de l'avidité des IgG rubéoliques peut aider à déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réinfection et à dater l'infection. L'absence d'IgA permet d'exclure une primo-infection.

Une *infection certaine* est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer une primo-infection d'une réinfection.

1.2.2. Chez l'enfant ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse

Une *rubéole congénitale malformative* [RCM] (ou *rubéole malformative* dans le cas d'une interruption de grossesse) répond à la définition suivante : une (ou plusieurs) malformation(s) évocatrice(s) d'une rubéole, associée(s) à la présence d'IgM antirubéoleuses sériques (à la naissance ou à la ponction de sang foetal) ou à une recherche virale positive (sur un prélèvement du nouveau-né ou du fœtus).

Une *infection rubéoleuse non malformative* est définie par l'absence de malformation décelable associée à une sérologie positive en IgM antirubéoleuses (à la naissance ou à la ponction de sang foetal) ou à une recherche virale positive (sur un prélèvement du nouveau-né ou du fœtus).

LES POINTS ESSENTIELS :

6

- **Recrudescence des infections rubéoleuses en cours de grossesse en 2000 (61 cas) et 8 rubéoles congénitales malformatives.**
- **Cette recrudescence témoigne d'une immunité insuffisante chez les enfants et jeunes adultes pour limiter la transmission.**
- **Seul le renforcement de la politique vaccinale chez les nourrissons, les jeunes filles et les femmes en âge de procréer non immunisées permettra d'éviter ces recrudescences.**

1.3. Critères d'inclusion

Toute femme enceinte présentant une première sérologie positive pendant sa grossesse au cours de l'année et qui est suivie en France est incluse. Les cas sont notifiés à l'Institut de Veille Sanitaire chargé de la coordination du réseau de surveillance.

Les cas de primo-infection certaine, de réinfection certaine et d'infection certaine sont retenus pour l'analyse. Les femmes nées hors de France mais dont la grossesse a été suivie en France, même partiellement, sont également incluses dans l'analyse.

1.4. Modalités de fonctionnement du système de surveillance

Le réseau RENARUB regroupe des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) qui font la recherche des IgM antirubéoleuses (identifiés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé dans le cadre du Contrôle de Qualité). En 2000, le réseau regroupait 133 laboratoires dont 57 % étaient hospitaliers et 43 % privés. Le recueil de l'information se fait à divers niveaux :

- Dans un premier temps, auprès des biologistes de 133 laboratoires dont 124 répartis sur la France métropolitaine. Ils sont sollicités chaque semestre pour communiquer les infections rubéoleuses diagnostiquées chez une femme enceinte ou découvertes chez un nouveau-né.
- Ensuite, auprès des médecins traitants, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui fournissent à l'aide d'un questionnaire des informations démographiques, biologiques et cliniques sur la femme infectée et sur le nouveau-né ou le fœtus.

La participation des biologistes et des cliniciens repose sur le volontariat. Les informations recueillies concernent les périodes de la grossesse et de la naissance mais n'incluent pas de suivi des enfants nés de mères infectées.

1.5. Qualités du système de surveillance

En 2000, le taux de participation pour la France métropolitaine des laboratoires était de 99 % (n=123) et est resté stable au cours des années (97 % en 1996, 98 % en 1997, 99 % en 1998 et 97 % en 1999), autorisant l'étude de l'évolution de l'incidence des infections chez les femmes enceintes au cours des années. Deux nouveaux laboratoires ont été inclus dans le réseau et un a été retiré car il ne pratiquait plus la recherche des IgM antirubéoleuses. Le taux de participation des médecins est également de 99 %, avec une augmentation croissante au cours des années (62 % en 1996, 78 % en 1997, 92 % en 1998 et 94 % en 1999).

Il est vraisemblable que RENARUB sous-estime l'incidence réelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse et des RCM. En effet, le principe de ce recensement étant basé

sur le volontariat, il n'a pas toujours été possible de recueillir toutes les informations nécessaires (pour 9 cas dont 2 probables en 2000). De plus, les rubéoles asymptomatiques ou atypiques étant fréquentes, ces infections ne sont pas toujours diagnostiquées chez la femme enceinte. Les RCM peuvent être sous estimées par ce système de surveillance car il ne recense pas tous les enfants pour lesquels les malformations sont diagnostiquées à distance de la naissance. Enfin, un certain nombre de cas sont déclarés tardivement, puisque 3 cas datant de 1999 ont été signalés en 2000.

2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Cas recensés en 2000 et incidences

En 2000, 117 infections rubéoleuses ont été signalées par les laboratoires et 61 cas répondaient à la définition de cas. Parmi ces cas retenus, il y avait 53 primo-infections certaines et 8 infections certaines. Parmi ces 61 femmes, 8 ont donné naissance à un enfant atteint de RCM et 3 ont interrompu leur grossesse. Pour ces 3 femmes, le fœtus était porteur d'une rubéole malformative. Les 56 cas non retenus ont été exclus de l'analyse pour les motifs suivants : pas d'infection rubéoleuse (6), infections probables (2), manque d'information (4), perdues de vue (4), absence de grossesse (21), immunité rubéoleuse ancienne (7), immunité post-vaccinale (4), infection antéconceptionnelle (4), cas de 1999 (3) et cas de RCM né hors de France (1). Ainsi, l'incidence annuelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par RENARUB en 2000 est de **7,83/100 000 naissances vivantes** et celle des RCM de **1,03/100 000 naissances vivantes** [Naissances en 2000 – Source : INSEE]. La répartition géographique des taux d'incidence par région ne présentent pas de caractéristiques particulières au cours des 3 dernières années.

Caractéristiques des femmes enceintes infectées :

L'âge moyen, connu pour les 61 femmes, est de 24 ans [extrêmes de 16 à 38 ans] alors que l'âge moyen à la maternité dans la population générale en France est de 29.4 ans (Source : INSEE 2000). La proportion des femmes âgées de moins de 20 ans est de 21 %, ce qui représente un taux d'infection de 68,4/100 000 naissances vivantes dans cette classe d'âge (tableau 1). Le pays de naissance est connu pour 51 femmes. Pour 45 cas, il s'agit de la France métropolitaine. Parmi les femmes dont les antécédents obstétricaux sont connus (57/61), 17 (30 %) avaient au moins eu une grossesse antérieure. Parmi les femmes dont le statut vaccinal était connu (45/60), aucune n'avait été vaccinée.

Tableau 1 Répartition par âge des femmes enceintes infectées par la rubéole – Rénarub, Année 2000 (N=61)

Classes d'âge	Nombre de cas	%	Taux d'infection pour 100 000 NV*
15-19 ans	13	21,3	68,4
20-24 ans	20	32,8	12,7
25-29 ans	21	34,4	7,0
30-34 ans	6	9,8	3,1
35-39 ans	1	1,6	1,1
Total	61	100,0	7.8

* NV = Naissances vivantes

Caractéristiques des infections rubéoleuses en cours de grossesse (tableau 2) :

Terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle :

L'infection est survenue lors de la période périconceptionnelle chez 3 femmes, avant la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) chez 28 (46 %), entre 12 et 18 SA chez 17 (28 %), après 18 SA chez 12 (20 %) et le terme de l'infection est inconnu pour une d'entre elles.

Description clinique :

- **Issues des grossesses :** Le devenir de la grossesse n'a pas pu être obtenu pour 2 femmes infectées, 40 grossesses ont été poursuivies (68 %), 18 ont été interrompues (31 %) et une fausse couche a eu lieu à 17 SA. Les interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG) ont été pratiquées entre 6 et 27 SA (médiane à 19,5 SA). Les 18 ITG ont été pratiquées chez des femmes pour lesquelles le terme au moment de l'infection était inférieur à 19 semaines (tableau 1).

- **Etat clinique et sérologique des nouveau-nés** (tableau 2) : Parmi les 40 nouveau-nés, 8 étaient atteints de RCM. Trente-deux ne présentaient pas de malformations décelables à la naissance, parmi lesquels 10 présentaient une infection certaine, 1 une probable, 19 n'étaient pas infectés et 2 autres avaient un statut immunitaire inconnu. Pour les 8 RCM, l'infection maternelle est survenue avant la 12^{ème} SA.

- **Etat clinique et sérologique des fœtus :** Parmi les 18 ITG, 3 fœtus présentaient des signes de rubéole malformative, 8 présentaient une infection certaine, 2 une infection probable, un n'était pas infecté et 4 avaient un statut infectieux inconnu. Dans le cas de l'avortement spontané, le fœtus était infecté.

- **Pratique médicale en cas d'infection rubéoleuse :** Un diagnostic anténatal (par amniocentèse) a été réalisé chez 47,5 % des femmes (29/61). Sur les 15 PCR positives, 5 grossesses ont été poursuivies, 9 ITG ont été pratiquées et 1 avortement spontané a eu lieu. Sur les 10 PCR négatives, toutes les grossesses ont été poursuivies.

Chez les 30 femmes qui n'ont pas eu de diagnostic anténatal, 22 grossesses ont été poursuivies et 8 ITG ont été pratiquées. Deux femmes ont été perdues de vue au cours de leur grossesse et on ignore si elles ont eu un diagnostic anténatal.

Parmi les 40 femmes ayant accouché, 2 femmes ont été infectées en période périconceptionnelle, 11 femmes l'ont été avant 12 SA, 14 entre 12 et 18 SA, 12 après 18 SA et une à une période indéterminée avant 25 SA. Vingt-deux de ces femmes n'ont pas eu de diagnostic prénatal, et parmi elles, 5 ont donné naissance à un enfant atteint de RCM pour lesquelles le diagnostic d'infection maternelle a été fait rétrospectivement après la naissance. Une femme a eu une ITG dont le fœtus était porteur d'une rubéole malformative.

- **Cas évitables par la vaccination en post-partum**

Parmi les 17 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure (jusqu'à 3), 11 avaient de manière certaine des antécédents obstétricaux en France. Parmi ces 11 femmes, 5 avaient une sérologie négative antérieure à leur grossesse en France et 6 n'avaient pas de sérologie antérieure connue. Aucune de ces 11 femmes n'avait été vaccinée au préalable. Si elles l'avaient été lors d'une grossesse antérieure, 2 RCM et une ITG auraient pu être évitées.

Tableau 2 Issue de la grossesse en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse – Rénarub, Année 2000 (N=61)

Terme au moment de l'infection	Grossesse poursuivie	Interruption de grossesse	Avortement spontané	Issue inconnue	Total
périconceptionnelle	2	1	–	–	3
< 12 SA*	11	14	1	2	28
12-18 SA	14	3	–	–	17
> 18 SA	12	–	–	–	12
Imprécis ou indéterminé	1	–	–	–	1
Total	40	18	1	2	61

* SA = Semaine d'aménorrhée

Tableau 3 *Etat clinique des nouveau-nés et fœtus en fonction de l'issue de grossesse [primo-infections (n=53), réinfection (n=1) et infections (n=9)] – Rénarub, Année 2000 (N=61)*

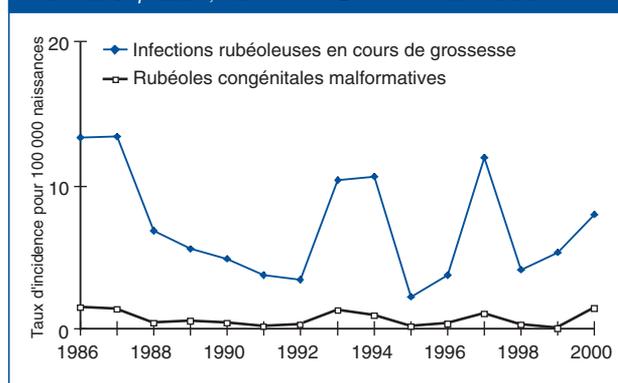
Issue de la grossesse	Absence de malformations					Total
	RM*	Infection certaine	Infection probable	Absence d'infection	Inconnu	
Accouchement	8	10	1	19	2	40
Interruption de grossesse	3	8	2	1	4	18
Avortement spontané	–	1	–	–	–	1
Inconnue	–	2	–	–	–	2
Total	11	21	3	20	6	61

* RM = Rubéole malformative

3. Discussion-Conclusion

En 2000, on observe une recrudescence des infections rubéoleuses en cours de grossesse compatible avec la périodicité des pics épidémiques, constatés en 1993, 1994 et 1997 par Renarub (figure 1) et par le système de surveillance des armées françaises [1, 2]. La proportion des femmes âgées de moins de 30 ans représente 89 % des femmes infectées, ce qui témoigne de la persistance de la circulation du virus chez les jeunes adultes, conséquence de l'insuffisance de la couverture vaccinale des enfants (82 % à l'âge de 2 ans et 90 % à l'âge de 6 ans en 2000) laissant persister une proportion non négligeable de susceptibles dont l'accumulation permet la survenue de bouffées épidémiques périodiques [3].

Figure 1 : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives – France métropolitaine, Années 1986-2000 – Réseau Renarub



Une étude séroépidémiologique pratiquée depuis 1996, basée sur des sérums prélevés dans la population générale de 7 pays d'Europe Occidentale, classe la France avec l'Italie, comme pays à haut niveau de susceptibilité (>10 %). Le réservoir de susceptibles est particulièrement important en France parmi les jeunes garçons (14 % des 10-14 ans et 21 % chez les 15-19 ans) et les jeunes filles (respectivement 17 % et 12 %) [4]. Ces dernières, proches de l'âge de procréer, font partie des cohortes particulièrement à risque. Elles n'ont pas bénéficié d'une

couverture vaccinale élevée dans l'enfance, ont pu échapper au rattrapage à 6 ans et à l'adolescence et ont grandi dans un environnement où la réduction de l'incidence de la rubéole liée à la vaccination a diminué les occasions de contamination dans l'enfance. La seconde dose introduite en 1998 n'aura qu'un effet marginal sur cette situation dans la mesure où elle ne concerne que les enfants jusqu'à 6 ans. De plus elle a été mise en place dans le but de rattraper les échecs primaires de la vaccination qui sont très rares pour la valence rubéole du vaccin triple en raison de son excellente efficacité [5].

L'évolution de l'incidence des RCM (1,1 cas/100 000 naissances vivantes en 1997, 0,4 en 1998, 0,1 cas en 1999 et 1,0 en 2000) doit être analysé dans un contexte de participation croissante des médecins au réseau. Il est possible que des cas de RCM n'aient pas été identifiés. Au cours de l'année 1997, sur 161 cas qui avaient été déclarés par les laboratoires, 67 femmes avaient contracté la rubéole en début de grossesse et n'ont pas pu être incluses dans l'analyse par manque d'information ou absence de réponse de la part des médecins traitants. La recrudescence en 2000 étant moins importante que celle de 1997 (figure 1), on peut supposer qu'il y a eu sous-estimation des cas de RCM. Les ITG, témoins d'une bonne surveillance au cours de grossesse mais aussi d'une absence de protection immunitaire des femmes enceintes, représentent ces dernières années des proportions importantes des issues de grossesse des femmes infectées par le rubéole en cours de grossesse (26 % en 1997, 12 % en 1998, 33 % en 1999 et 30 % en 2000).

Outre la nécessité d'améliorer rapidement et d'homogénéiser dans l'ensemble du pays la couverture vaccinale des nourrissons, le renforcement du rattrapage de la vaccination des jeunes filles et des femmes en âge de procréer non immunes apparaît prioritaire pour éviter la survenue prochaine de nouvelles bouffées épidémiques d'infections rubéoleuses durant la grossesse, des ITG qui en sont la conséquence et des formes malformatives du nouveau-né. La vaccination en post-partum des femmes dépistées séronégatives en cours de grossesse nécessite également d'être pratiquée plus systématiquement par les cliniciens.

Même si le nombre absolu des RCM identifié chaque année par le réseau de surveillance RENARUB reste faible, leur

persistance aujourd'hui, y compris chez des femmes multipares, apparaît difficilement acceptable dans le contexte français où un vaccin facilement accessible, très efficace et sûr, est recommandé depuis près de 30 ans pour les adolescentes et est promu activement depuis près de 20 ans pour les nourrissons.

4. Références

1. SIX C., BOURAOUI L., LEVY-BRUHL D. et les biologistes du réseau RENARUB. **La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France Métropolitaine en 1999.** Bull Epidemiol Hebd 2001 ; 29 : 139-141.
2. Direction Centrale du Service de Santé des Armées – Surveillance Epidémiologique Hebdomadaire (SEH) – Années 1996-98. 1998.
3. BUSSIERE E. **Principaux indicateurs issus des certificats de santé.** DREES, Document de travail, N°17. Décembre 2000.
4. PEBODY R.G., EDMUNDS W.J., CONYN VAN SPAENDONCK M., et al. **The seroepidemiology of rubella in western Europe.** Epidemiol. Infect. 2000 ; 125 : 347-57.
5. DE VALK H.M., REBIERE I. **Epidémie de rubéole. Evaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Ardèche, janvier-mars 1997.** Rapport d'investigation, Réseau National de Santé Publique. Janvier 1998.

5. Remerciements

Les auteurs remercient les médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui ont accepté un surcroît de travail pour le recueil des données concernant les mères infectées par la rubéole et leurs enfants.

Le réseau RENARUB regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale suivants :

Laboratoire Voltaire Médicale, Ferney-Voltaire, 02 ; Centre Hospitalier, Digne-les-Bains, 04 ; Centre Hospitalier C.H. Lenval Nice, 06 ; Laboratoire de Virologie, Nice, 06 ; C.H.G. Charleville-Mézières, 08 ; Centre Hospitalier, Troyes, 10 ; Laboratoire de biologie médicale Fleurquin-Bouillon, Rodez, 12 ; Laboratoire de biologie médicale Gilly-Martinel, Villefranche, 12 Rouergue ; C.H.G., Aix en Provence, 13 ; Hôpital la Timone, Marseille, 13 ; C.H.U., Caen, 14 ; Laboratoire de biologie médicale Saint-Julien, Caen, 14 ; SCP Lajoinie Caubel, Aurillac, 15 ; Centre de Diagnostic, Saintes,

17 ; Centre Hospitalier, Ajaccio, 20 ; Laboratoire de biologie médicale Audrin, Ajaccio, 20 ; C.H.R.U. du Bocage, Laboratoire de biologie médicale, Dijon, 21 ; Centre Hospitalier, Paimpol, 22 ; C.H.U. Laboratoire de Virologie, Besançon, 25 ; Laboratoire de biologie médicale de Clerq Plenel Dayet, Valence, 26 ; Centre Hospitalier, Chartres, 28 ; C.H.R., Brest, 29 ; Laboratoire de biologie médicale Destainville, Quimper, 29 ; C.H.R.U. Gaston Doumergue, Nîmes, 30 ; Laboratoire de biologie médicale Bellocq, Saint Orens de Gamevi, 31 ; Laboratoire de biologie médicale Legrand Mazaleyra, Toulouse, 31 ; C.H.U. Purpan, Toulouse, 31 ; Laboratoire Laspougeas, Mauvezin, 32 ; Hôpital Instr. Des Armées, Bordeaux, 33 ; Laboratoire de biologie médicale Tessier, Hourtin, 33 ; Laboratoire de biologie médicale des Allées de Tourny, Bordeaux, 33 ; Hôpital Pellegrin, Laboratoire de Virologie, Bordeaux, 33 ; SCP Bourdiol-Minvielle, Castelnaud-Le-Lez, 34 ; Centre Hospitalier Saint-Eloi, Montpellier, 34 ; C.H.G., Béziers, 34 ; C.H.U. Pontchaillou, Rennes, 35 ; Laboratoire médical Origet, Tours, 37 ; C.H.R. Bretonneau, Laboratoire de Virologie, Tours, 37 ; C.H.R.U. A.Michallon, Grenoble, 38 ; Laboratoire Plantier-Peguy, Burgoin-Jallieu, 38 ; Laboratoire de biologie médicale Giraud Roux, Charlieu, 42 ; C.H.R.U. Saint Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, 42 ; Laboratoire de biologie médicale Luitaud-Achard, Brioude, 43 ; C.B.M., Nantes, 44 ; Laboratoire de biologie médicale d'Ancenis, Ancenis, 44 ; Laboratoire de biologie médicale Robert, Guemene-Penfao, 44 ; Laboratoire de biologie médicale Joudon Quinton, Ceze, 44 ; C.H.R. Hôtel Dieu, Nantes, 44 ; C.H.R., Orléans, 45 ; Laboratoire Frerot Marcelis, Agen, 47 ; Laboratoire Olivot-Mariotti, Agen, 47 ; C.H.U., Angers, 49 ; Laboratoire de biologie médicale Douillard, Chalonnes sur Loire, 49 ; Laboratoire de biologie médicale du Parc, Cholet, 49 ; Centre Hospitalier, Avranches, 50 ; Centre Hospitalier Louis Pasteur, Cherbourg, 50 ; Hôpital Robert Debré, Reims, 51 ; Laboratoire de biologie médicale Brignon, Nancy, 54 ; Laboratoire Médico-Biologique, Nancy, 54 ; Maternité A.Pinard, Nancy, 54 ; Laboratoire de biologie médicale du Vieux Moulin, Frouard, 54 ; C.H.R.U. Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, 54 ; Laboratoire Kervadec-Bouche, Vannes, 56 ; Laboratoire de biologie médicale Lazare-Scheppler-Fuino, Metz, 57 ; Laboratoire de biologie médicale Stahl Kuntzel, Metz, 57 ; Hia Legouest, Metz Armées, 57 ; C.H.R. De Thionville, Thionville, 57 ; Laboratoire Artus-Dauchy-Goudaert, Cambrai, 59 ; Centre Hospitalier, Douai, 59 ; Institut Pasteur, Lille, 59 ; Laboratoire Lavieville-Coppe, Gravelines, 59 ; C.H.R.U. Bâtiment Irfps, Lille, 59 ; Hôtel Dieu, Laboratoire de biologie médicale, Valenciennes, 59 ; Laboratoire de biologie médicale Groshens-Jauneau, Crépy en Valois, 60 ; Centre Hospitalier, Compiègne, 60 ; Centre Hospitalier, Alençon, 61 ; Laboratoire Collange, Méricourt, 62 ; Laboratoire Dr Valtille, Bruay-en-Artois, 62 ; C.H.R.U. Saint-Jacques, Clermont-Ferrand, 63 ; Laboratoire de biologie médicale Palais des Pyrénées, Pau, 64 ; Centre Hospitalier, Pau, 64 ; Faculté de Médecine, Strasbourg, 67 ; C.H.R. Louis Pasteur, Colmar, 68 ; Centre Hospitalier Debrousse, Lyon, 69 ;

Laboratoire de biologie médicale Marcel Mérieux, Lyon, 69 ; Université Claude Bernard, Lyon, 69 ; Centre Hospitalier, Annecy, 74 ; Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, 75 ; Hôpital Boucicaud, Paris, 75 ; Institut Fournier, Paris, 75 ; Hôpital Lariboisière, Paris, 75 ; Hôpital Notre Dame du Bon Secours, Paris, 75 ; Hôpital Necker, Paris, 75 ; Institut de Puériculture, Paris, 75 ; Hôpital Robert Debré, Paris, 75 ; Hôpital Saint-Louis, Paris, 75 ; Hôpital St Vincent de Paul, Paris, 75 ; Hôpital Trousseau, Laboratoire de Virologie, Paris, 75 ; Hôpital Charles Nicolle, Rouen, 76 ; Centre Hospitalier, Nemours, 77 ; Centre Hospitalier, Melun, 77 ; Laboratoire Cousin & Lautraite, Meaux, 77 ; Centre Hospitalier, Abbeville, 80 ; Hôpital Sud, Amiens, 80 ; Laboratoire de biologie médicale Caramel, Albi, 81 ; Centre Hospitalier, Albi, 81 ; Laboratoire de biologie médicale Couston-Bleunven, Albi, 81 ; SCP Laboratoire Odent-Fourcade, Gaillac, 81 ; Laboratoire de biologie médicale Orfanos, Avignon, 84 ; SCP Laboratoire Meire Aimon Meire, Châtelleraut, 86 ; Centre Hospitalier, Poitiers, 86 ; C.H.U.

Dupuytren, Limoges, 87 ; Laboratoire Raby-Cheyroux, Limoges, 87 ; Laboratoire de biologie médicale Denis, Epinal, 88 ; Laboratoire Dehenry-Melin, Sens, 89 ; Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, 92 ; Hop. Inst. des Armées, Clamart, 92 ; Hôpital Américain, Neuilly sur Seine, 92 ; C.H.G.Robert Ballanger, Aulnay-Sous-Bois, 93 ; Hôpital Avicenne, Bobigny, 93 ; C.H.U. de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, 94 ; MABM Champenois, Ivry-sur-Seine, 94 ; Hôpital Intercommunal, Créteil, 94 ; Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil, 95 ; Laboratoire Pasteur-Cerba, St Ouen l'Aumône, 95 ; Centre Hospitalier René Dubois, Pontoise, 95 ; Hôpital Saint-Hyacinthe, Basse-Terre, 97 ; Centre Hospitalier, Pointe-à-Pitre, 97 ; Centre Hospitalier, Saint-Pierre, 97 ; Centre Hospitalier Du Lamentin, Laboratoire de biologie médicale, Lamentin, 97 ; Centre Hospitalier, Saint Denis de la Réunion, 97 ; Centre Hospitalier, St Laurent-du-Maroni, 97 ; Institut Pasteur, Nouméa, 98 ; Laboratoire de biologie médicale, Papeete, 98 ; C.H.T. de Mamao, Papeete, Tahiti, 98.

Le tétanos en France en 2000

Sources : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique et données de mortalité de l'Inserm CépiDC

Synthèse réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (Dr Denise ANTONA)

Mots clés : tétanos, épidémiologie

E-mail : d.anton@invs.sante.fr

1. Introduction

Le tétanos est une toxi-infection due à un bacille anaérobie Gram positif, capable de sporuler, le *Clostridium tetani*. Cette bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux, et persiste dans le sol sous forme sporulée, extrêmement résistante. En général, elle pénètre dans l'organisme via une plaie. Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, il y a alors germination des spores et production de toxines, qui en interférant avec les neurotransmetteurs, vont entraîner, à la suite d'une incubation de 4 à 21 jours, une atteinte neuromusculaire avec : contractures, spasmes musculaires et convulsions. La maladie peut se présenter sous 3 formes : généralisée (la plus fréquente et la plus grave, 80 % des cas), localisée (région anatomique proche de la plaie) ou céphalique avec atteinte des nerfs crâniens.

Un vaccin, efficace et d'une innocuité quasiment parfaite, existe depuis plus d'un demi siècle pour prévenir cette maladie.

2. Modalités et qualité du système de surveillance

2.1. Objectifs de la déclaration obligatoire

La déclaration obligatoire permet de suivre l'évolution de l'incidence du tétanos et d'en connaître les principales caractéristiques épidémiologiques. Ainsi, elle permet d'évaluer l'impact des mesures préventives en particulier l'impact de la vaccination antitétanique.

2.2. Définition de cas

Les cas à déclarer sont les **tétanos généralisés** uniquement.

2.3. Qualité du système de surveillance

2.3.1. Nombre de cas déclarés

En 2000, 26 fiches de déclaration ont été reçues mais trois cas ont été déclarés en 2001 ce qui porte à 29, le nombre de cas déclarés survenus en 2000. L'analyse qui suit porte sur ces 29 cas survenus en 2000 dans les départements français (métropole + DOM).

2.3.2. Respect des critères de déclaration

Tous les cas ayant fait l'objet d'un envoi de fiche de DO répondaient aux critères de déclaration.

2.3.3. Exhaustivité de la déclaration

On ne dispose d'aucune autre source de données sur le tétanos que celle des causes médicales de décès (INSERM CèpiDC) et il est impossible d'identifier les cas communs entre les 2 sources. De ce fait, l'exhaustivité ne peut être évaluée par la méthode capture-recapture. Cependant, en admettant l'hypothèse d'exhaustivité de la déclaration des décès et que tous les décès déclarés comme tétanos soient effectivement dus à cette maladie, l'exhaustivité de la DO avait été approchée en 1984-85 par confrontation du nombre de décès connus par la DO et du nombre de certificats de décès ayant pour cause le tétanos : l'exhaustivité des DO était estimée à 66 % [1]. Cette approche, appliquée sur les années 1993-97, donne une exhaustivité de la DO de 48 % (42 décès connus par la DO et 87 certificats de décès avec pour cause le tétanos). Il semble donc exister une tendance à la baisse de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire.

LES POINTS ESSENTIELS :

6

● **déclaration de 29 cas survenus en 2000** (0,5 cas/million d'habitants),

● **la létalité est de 31 %**,

● **touche plus les femmes que les hommes** (respectivement 0,78 et 0,17 cas/million),

● **surtout après l'âge de 70 ans** (90 % des cas),

● **le tétanos touche les non (ou mal) vaccinés, le plus souvent à l'occasion de petites blessures.**

2.3.4. Délai de déclaration

Parmi les 29 cas survenus en 2000, 8 cas (28 %) ont été déclarés dans la semaine suivant le début de la maladie, 15 (52 %) dans les 25 jours et 100 % dans les 3½ mois.

3. Principales caractéristiques épidémiologiques

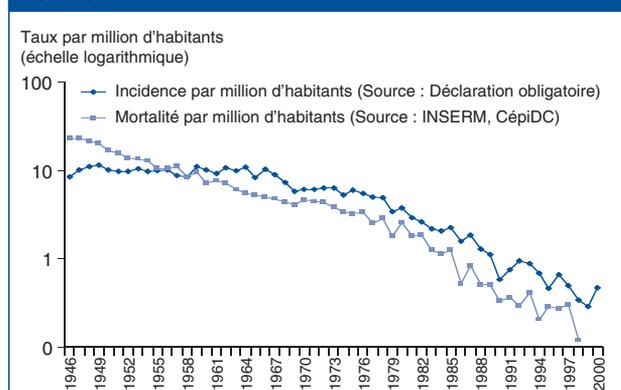
En raison du peu de cas annuels de tétanos, il nous est apparu utile de présenter ici les caractéristiques de la maladie sur la période des 5 dernières années (1996-2000), en complément des données de l'année 2000.

3.1. Evolution de l'incidence

L'incidence des cas de tétanos survenus en 2000 et ayant fait l'objet d'une déclaration obligatoire est de 0,47 par million d'habitants. Elle était de 0,29 en 1999, de 0,34 en 1998, 0,49 en 1997, et 0,67 en 1996 (fig. 1 et 2) [1-5].

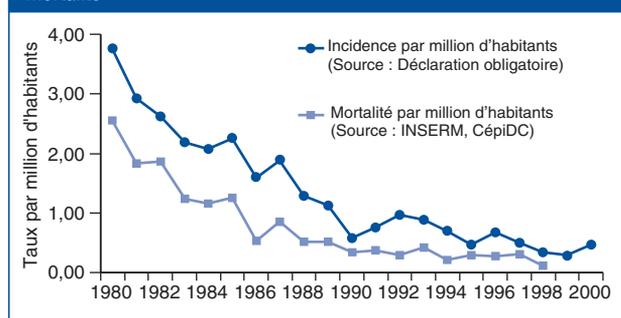
A titre indicatif, dans les pays voisins de la France les taux d'incidence en 1998 étaient les suivants : 2,42 par million d'habitants au Portugal ; 1,73 en Italie ; 1,15 en Grèce ; 0,82 en Espagne ; 0,14 en Suisse ; 0,12 au Royaume Uni et 0,09 cas en Allemagne. Les Pays Bas, la Belgique et la Hollande n'ont déclaré aucun cas au cours de cette année (source : OMS Europe).

Figure 1 : Le tétanos en France de 1946 à 2000 : morbidité et mortalité



Le nombre de cas de tétanos déclarés observé avant 1960, très inférieur au nombre de décès, témoigne d'une importante sous-déclaration sur cette période

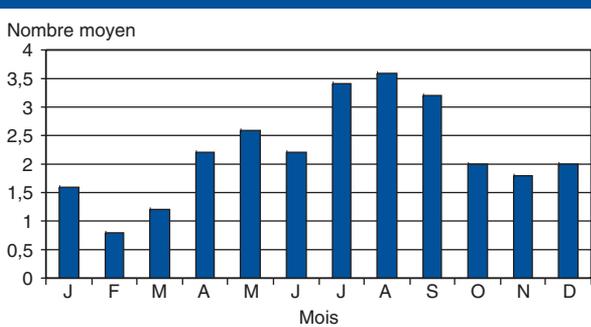
Figure 2 : Le tétanos en France de 1980 à 2000 : morbidité et mortalité



3.2. Distribution saisonnière

En 2000, la distribution des cas de tétanos en fonction du mois d'hospitalisation montre que 58,7 % des cas sont survenus entre mai et septembre. L'analyse des cas de 1996 à 2000 retrouve ce pic estival (fig. 3).

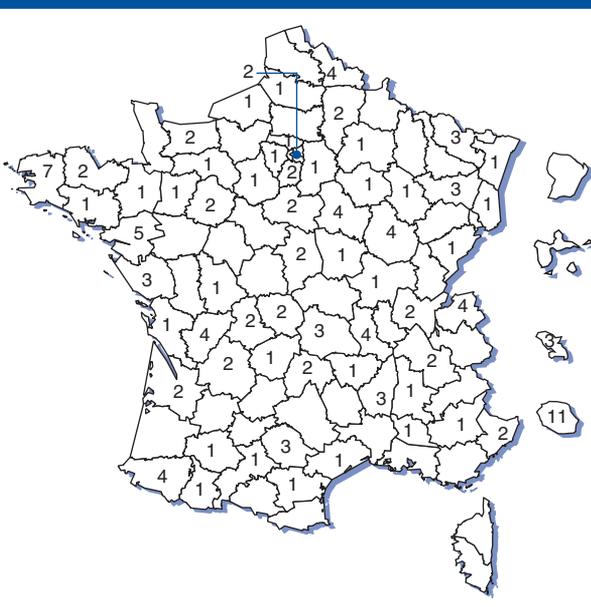
Figure 3 : Moyenne mensuelle du nombre de cas de tétanos déclarés selon le mois d'hospitalisation – France entière, années 1996-2000 (n=134)



3.3. Répartition géographique

Le département de résidence est connu pour tous les cas. En 2000, les 29 cas provenaient de 23 départements de France métropolitaine (24 %) et d'un département d'outre mer. La figure 4 représente la répartition géographique des 134 cas survenus lors de ces 5 dernières années, montrant que 33 départements métropolitains et 2 DOM n'ont déclaré aucun cas au cours de cette période. En France métropolitaine, 9 départements ont signalé 4 cas ou plus entre 1996 et 2000. Au cours de cette même période, 11 cas ont été déclarés à la Réunion, correspondant à une incidence annuelle moyenne de 3,67 cas par million d'habitants.

Figure 4 : Nombre de cas de tétanos déclarés selon le département de résidence – cas cumulés 1996-2000 – France entière (n=134)



3.4. Répartition par âge et sexe

Les cas sont principalement des personnes âgées et des femmes. En 2000, 26 cas (90 %) ont 70 ans ou plus et 24 (83 %) sont des femmes (pour les 5 dernières années, sur une totalité de 134 cas, 84 % avaient 70 ans ou plus, et 76 % étaient des femmes). L'âge médian des cas de tétanos déclarés est de 79 ans (extrêmes : 52-93 ans). L'incidence annuelle par sexe est respectivement de 0,78 cas par million pour les femmes et de 0,17 pour les hommes.

Le calcul des taux d'incidence par tranche d'âge et par sexe permet d'affirmer que la différence d'incidence entre les sexes est bien réelle et ne s'explique pas par la distribution de la pyramide des âges, avec une population féminine plus nombreuse dans les tranches d'âges plus élevées de la population. Comme le montre le tableau 1, les taux d'incidence augmentent avec l'âge.

3.5. Porte d'entrée

En 2000, la porte d'entrée a été identifiée dans 26 cas. Il s'agissait d'une blessure par du matériel souillé pour 23 d'entre eux (88,5 %). L'origine de la blessure a été précisée 10 fois : chute dans un jardin (n=3), piqûre végétale (n=2), clou rouillé (n=2), travaux de jardinage (n=1), blessures d'origine animale (n=2). Des plaies non traumatiques, chroniques (ulcères, mal perforant plantaire) ont été à l'origine des 3 autres cas (11,5 %).

De 1996 à 2000, sur la totalité des 134 cas notifiés, la porte d'entrée n'a pu être identifiée pour 20 cas. En ce qui concerne les 114 cas pour lesquels la porte d'entrée était connue, il s'agissait de 91 blessures par du matériel souillé (80 %) et de 23 plaies chroniques (20 %).

3.6. Durée d'incubation

La durée d'incubation a été analysée sur la période de 1996 à 2000. L'exposition n'étant pas toujours certaine, la durée d'incubation médiane a pu être calculée pour 83 cas (62 %).

Elle était de 8 jours (extrêmes : 1-97 jours) et 80 % des patients avaient présenté des symptômes dans les 2 semaines suivant l'inoculation.

3.7. Durée d'hospitalisation en service de réanimation

L'hospitalisation des cas de tétanos généralisé est systématique : toutes les déclarations provenaient d'hôpitaux publics, de services de réanimation médicale à l'exception d'un cas hospitalisé en médecine interne. Si l'on ne prend pas en compte les cas décédés, la durée médiane d'hospitalisation en service de réanimation était de 40 jours avec des extrêmes allant de 1 à 90 jours (n=95).

3.8. Pronostic de la maladie

L'évolution est connue pour tous les patients. En 2000, 9 cas (31 %) sont décédés, 4 (13,8 %) ont présenté des séquelles (difficultés à la marche, complications de décubitus, ostéodystrophie). Les 16 autres patients (55,2 %) ont évolué vers une guérison sans séquelles.

Sur l'ensemble des 5 dernières années, 37 cas sur 134 sont décédés (28 %), 16 ont présenté des séquelles (12 %) et 81 ont évolué vers la guérison (60 %). L'âge médian des sujets qui sont décédés était de 83 ans (extrêmes : 61-97 ans). Le délai médian de survenue du décès était de 22 jours (extrêmes : 1-67 jours).

3.9. Antécédents vaccinaux

En 2000, parmi les 23 (79,3 %) patients pour lesquels le statut vaccinal est connu, 1 seul avait reçu une vaccination complète c'est-à-dire au moins 2 injections et 1 rappel mais le dernier rappel remontait à 11 ans.

Sur la période 1996-2000, 49 cas avaient un statut inconnu, 74 cas étaient mal ou non vaccinés (< 2 doses et 1 rappel) et sur les 9 cas ayant reçu au moins 2 injections et 1 rappel, seuls 2 avaient un dernier rappel datant de moins de 10 ans.

Tableau 1

Nombre de cas de tétanos déclarés et taux d'incidence par âge et par sexe – France entière, 2000 et comparaison des taux d'incidence avec la période 1996-2000

Classe d'âge	Femmes			Hommes			Total		
	Année 2000		Années 1996-2000	Année 2000		Années 1996-2000	Année 2000		Années 1996-2000
	Nombre de cas	Taux incidence annuelle (/million)	Taux incidence annuelle moyenne (/million)	Nombre de cas	Taux incidence annuelle (/million)	Taux incidence annuelle moyenne (/million)	Nombre de cas	Taux incidence annuelle (/million)	Taux incidence annuelle moyenne (/million)
0-49 ans	–	0,00	0,02	–	0,00	0,00	–	0,00	0,01
50-59 ans	–	0,00	0,14	1	0,30	0,14	1	0,15	0,14
60-69 ans	1	0,34	0,53	1	0,39	0,54	2	0,37	0,54
70-79 ans	10	3,74	3,96	3	1,56	1,62	13	2,83	2,98
≥ 80 ans	13	8,93	5,96	–	0,00	2,92	13	7,47	5,00
Total	24	0,78	0,67	5	0,17	0,22	29	0,47	0,46

Tableau 2 Taux de létalité par tétanos selon l'âge, France entière, 1996-2000

Année	Classes d'âge						Total		
	< 70 ans			70 ans et plus			Nbre de cas	Nbre de décès	Taux de létalité (%)
	Nbre de cas	Nbre de décès	Taux de létalité (%)	Nbre de cas	Nbre de décès	Taux de létalité (%)			
1996	8	0	0	31	9	29	39	9	23
1997	4	1	25	25	8	32	29	9	31
1998	3	1	33	17	5	29	20	6	30
1999	3	1	33	14	3	21	17	4	23
2000	3	0	0	26	9	35	29	9	31
Total	21	3	14	113	34	30	134	37	28

4. Conclusion

Les données de surveillance des cas de tétanos en 2000 confirment les tendances observées au cours de ces 5 dernières années, à savoir que cette maladie affecte des personnes mal ou non vaccinées dans les tranches d'âges les plus élevées de la population, et principalement des femmes moins bien protégées que les hommes, revaccinés jusqu'alors au cours du service militaire. Si la plupart des cas documentés sont dus à une blessure souillée par de la terre ou des débris végétaux, la part prise par les plaies chroniques est élevée (20 % des cas documentés sur ces 5 dernières années).

On constate malgré l'augmentation de l'âge moyen de la population française, une diminution de l'incidence des cas au cours des ans. Cette baisse pourrait cependant être liée en partie à une baisse de l'exhaustivité de la déclaration. Mais même si le nombre de cas annuel de tétanos reste faible, cette infection demeure une maladie grave entraînant une hospitalisation prolongée en service de réanimation, pouvant s'accompagner de séquelles et d'une létalité élevée (31 % en 2000).

Malgré cette diminution de l'incidence, les cas et les décès qui persistent pourraient être très facilement évités par une prévention reposant sur la vaccination par l'anatoxine tétanique (tous les 10 ans chez l'adulte) et, en cas de plaie, sur la vaccination et l'administration d'immunoglobulines spécifiques humaines. Les modalités de prophylaxie sont différentes selon la gravité de la plaie et le statut vaccinal du patient, et sont régulièrement éditées sur différents types de documents, dont

le BEH, le Guide des vaccinations édité par la Direction générale de la santé et le Comité technique des vaccinations et le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques Vidal. L'analyse des cas survenus entre 1996 et 2000, a montré que 9 départements métropolitains et un département d'outre mer ont déclaré au moins 4 cas au cours de cette période. Il convient donc de continuer à sensibiliser le corps médical et la population sur l'importance des rappels antitétaniques à l'âge adulte et d'insister sur l'importance de la déclaration des cas pour suivre l'évolution de cette toxi-infection grave.

5. Références

1. COTTIN J.-F. – Le tétanos en France en 1984-1985, Bull Epidemiol Hebd, 1987 ; **10** : 37-9.
2. PELLETIER A., ROURE C. – Le tétanos en France en 1990, Bull Epidemiol Hebd, 1991 ; **31** : 127-8.
3. LOMBARD I., LEPOUTRE A. – Le tétanos en France en 1991 et 1992, Bull Epidemiol Hebd, 1993 ; **28** : 125-6.
4. REBIERE I. – Le tétanos en France en 1997, Bull Epidemiol Ann, 1999 ; **2** : 77-9.
5. ANTONA D. – Le tétanos en France en 1998 et 1999, Bull Epidemiol Hebd, 2001 ; **17** : 79-81.

Les infections à méningocoques en France en 2000

Sources : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique

Synthèse réalisée par A. PERROCHEAU – Institut de Veille Sanitaire

Mots clés : Infections à méningocoques, déclaration obligatoire

E-mail : a.perrocheau@invs.sante.fr

1. Modalités et qualité du système de surveillance

1.1. Objectifs de la déclaration obligatoire

La déclaration obligatoire (DO) a pour objectif de mettre en place précocement les mesures de prévention dans l'entourage des cas (1). Les cas suspects sont déclarés à la DDASS via le clinicien ou le biologiste. La DDASS transmet de manière hebdomadaire par télématique le nombre de cas déclarés à l'InVS. L'InVS réalise la synthèse hebdomadaire par département (4^{ème} page du BEH) des cas déclarés ce qui permet de détecter précocement une augmentation d'incidence ou des cas groupés dans un département ou dans une région. La déclaration obligatoire a aussi pour objectif de connaître la fréquence, les tendances et les principales caractéristiques épidémiologiques des infections invasives. Ces informations sont collectées par la fiche de DO, remplie par le clinicien ou le biologiste et transmise à la DDASS une fois complétée. La DDASS, après avoir validé les informations et noté le nombre de personnes contact traitées autour du cas, envoie cette fiche à l'InVS qui réalise la synthèse annuelle nationale.

1.2. Définition de cas

Jusqu'en mars 2000, le critère de déclaration était 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). A partir de cette date, les critères de déclaration ont été élargis. A l'isolement de *N. meningitidis* dans un

liquide stérile ont été ajoutés : un patient présentant un purpura fulminans, la présence de cocci gram négatif à l'examen direct du LCR, l'association d'un LCR purulent et d'antigènes solubles anti-méningococciques dans le sang, les urines ou le LCR, ou l'association d'un LCR purulent et de taches purpuriques (Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10/03/2000). Cependant, ces nouveaux critères n'ont pas pu être inclus dans la fiche de DO en circulation en 2000 (et 2001) et seuls les cas correspondant aux anciens critères de déclaration ont été pris en compte dans l'analyse suivante.

1.3. Qualité du système de surveillance

En 2000, 603 cas d'infections à méningocoques (IM) ont été déclarés par les DDASS via le système de notification hebdomadaire dont 592 en France métropolitaine et 11 dans les départements d'Outre Mer.

1.3.1. Proportion de fiches reçues

Au total sur les 603 cas déclarés, 569 (94 %) fiches de déclaration sont parvenues à l'InVS. La proportion de fiches de déclaration transmises par les DDASS a augmenté progressivement de 60 % en 1985 à 94 % en 2000.

1.3.2. Respect des critères de déclaration

Sur 569 fiches transmises, 489 (86 %) correspondaient à des cas confirmés. Parmi les 80 cas exclus, tous pour absence de confirmation biologique, 34 (42 %) présentaient un purpura fulminans (dont 12 sont décédés, 35 %). La proportion de cas exclus, 14 %, reste supérieure, comme en 1998 et 1999, à la moyenne des proportions observées au cours des 10 années précédentes, 8 % ($p < 0,01$).

LES POINTS ESSENTIELS :

- 489 cas confirmés.
- Incidence de 0,99 cas déclarés / 100 000, en hausse de 17 % par rapport à 1999.
- Augmentation de l'incidence chez les moins de 1 an et chez les adultes.
- Proportion de B : 65 %, de C : 23 %, de W135 : 8 %.
- Létalité égale à 12 %.

1.3.3. Exhaustivité et représentativité de la déclaration obligatoire

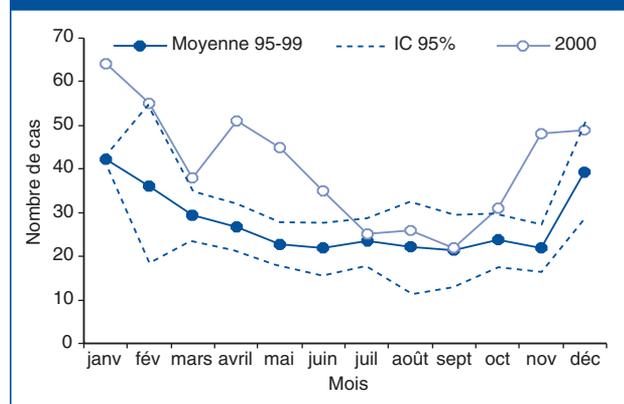
L'exhaustivité de la déclaration obligatoire a été évaluée de nouveau en 1999 selon la méthode capture-recapture à trois sources utilisée en 1996 (2). Le taux d'exhaustivité, pour les cas confirmés par isolement de *N. meningitidis* dans le sang ou le LCR, en France métropolitaine, a augmenté de 62 % en 1996 à 73 % en 1999. L'analyse de la représentativité des cas déclarés par groupe d'âge et par trimestre de diagnostic réalisée en 1996, ne montrait pas de différence de représentativité de la DO pour ces critères (2).

1.3.4. Délai de déclaration

En 2000, 74 % des fiches ont été remplies par le médecin dans un délai de 7 jours suivant le début de l'hospitalisation et 89 % dans un délai de trois semaines.

L'augmentation du nombre de cas par rapport à la période 1995-99 se situe pendant les six premiers et les 3 derniers mois de l'année.

Figure 2 : Distribution mensuelle des cas d'IM : moyenne 95-99 et 2000, DO

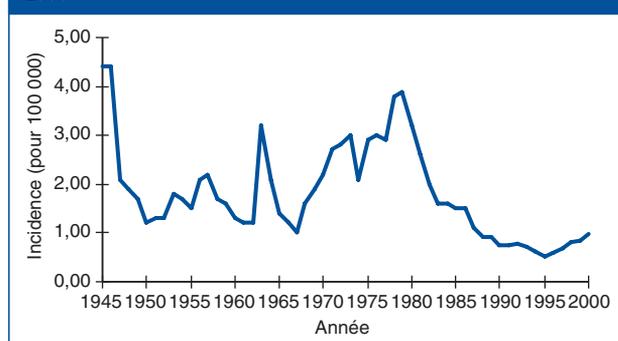


2. Principales caractéristiques épidémiologiques

2.1. Evolution de l'incidence

L'incidence des IM déclarées par la notification hebdomadaire télématique était de 0,99 pour 100 000 habitants en 2000, soit une augmentation de 17 % par rapport à 1999 (figure 1).

Figure 1 : Incidence des cas déclarés d'IM en France de 1945 à 2000



L'incidence des cas confirmés par une fiche de DO était de 0,80 pour 100 000, soit une augmentation de 19 % par rapport à 1999. Après correction pour la sous-notification de la DO, le nombre de cas estimés à partir des cas confirmés par fiche de DO était de 658, soit une incidence de 1,10 cas pour 100 000 habitants. La description épidémiologique des cas portent sur les 489 fiches de DO validées.

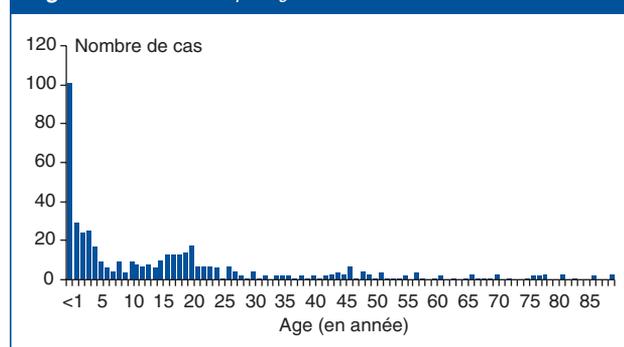
2.2. Répartition par mois

On retrouve la tendance habituelle de recrudescence hivernale et de diminution printanière des IM (figure 2).

2.3. Répartition par sexe et âge

Le sexe ratio H/F était de 1,2. En 2000, 41 % des cas d'IM sont survenus chez des enfants de moins de 5 ans et 70 % avant 20 ans (figure 3). Si la proportion de cas chez les moins de 5 ans est stable entre les deux périodes, 1995-99 et 2000, on observe une augmentation significative de la proportion des moins de 1 an et une diminution significative des 1-4 ans (tableau 1). La proportion des cas a diminué chez les enfants de 5-9 ans et a augmenté chez les adultes de plus de 25 ans, de manière significative, par rapport à la période 1996-99. Parmi les 101 enfants de moins de 1 an, 6 étaient âgés de moins de 1 mois : un de 3 jours, un de 11 jours, 3 de 27 ou 28 jours, et un de 30 jours.

Figure 3 : Distribution par âge des cas d'IM en 2000



En 2000, le taux d'incidence chez les moins de 1 an a augmenté de 76 % par rapport à la période 1996-99 et de 90 % chez les 20-24 ans (figure 4). L'incidence a diminué de 10 % chez les 5-9 ans, et augmenté de 37 % chez les 10-14 ans. Chez les adolescents de 15-19 ans, l'incidence a augmenté de 9 %. Entre les périodes 1990-95 et 1996-99, l'augmentation des cas avait été plus marquée chez les moins de 1 an, 29 % et chez les adolescents de 15-19 ans, 27 %.

Tableau 1 Distribution des cas d'IM par âge et sexe, 1995-99 et 2000

Année d'âge	1996-1999		2000		p
	n	%	n	%	
< 1	226	(16)	101	(21)	0,01
1-4	350	(25)	97	(20)	0,03
5-9	147	(10)	33	(6)	<0,01
10-14	110	(8)	38	(8)	0,98
15-19	227	(16)	63	(13)	0,12
20-24	101	(7)	45	(9)	0,14
25 et +	240	(17)	112	(23)	<0,01
Total	1 401	(100)	489	(100)	

Sexe	n	%	n	%	p
Masculin	800	(57)	262	(54)	0,26
Féminin	607	(43)	224	(46)	-

Figure 4 : Incidence des IM par classes d'âge 1990-1995, 1996-1999 et 2000

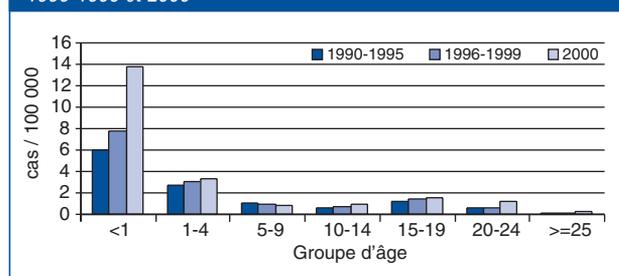
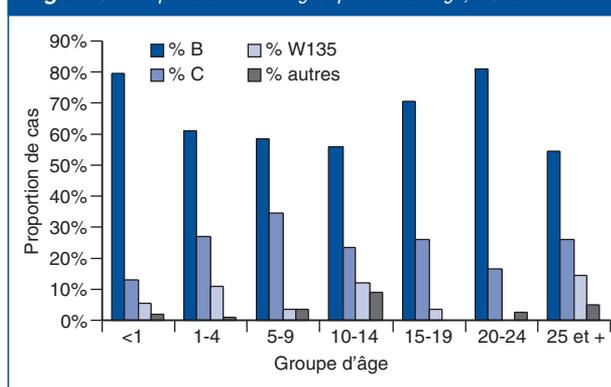


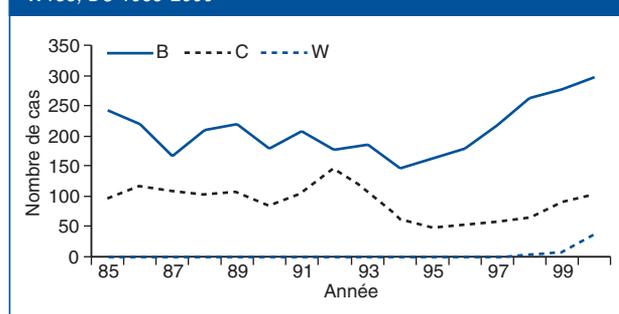
Figure 6 : Proportion des sérogroupes selon l'âge, DO 2000



2.4. Répartition par séro groupe

En 2000, le séro groupe B est toujours le séro groupe dominant avec 65,1 % (297) des cas, le séro groupe C représente 22,8 % (104) et le séro groupe W135 8,1 % (37). Les autres séro groupes rares, Y (7), A (5) et X (1) représentent 2,8 % et les séro groupes « autres », à savoir non différenciés, représentent 1,1 % des cas (5 cas). Le séro groupe W135 a augmenté de 8 à 37 cas entre 1999 et 2000 en raison d'une épidémie d'IM W135 liée aux pèlerinages de la Mecque 2000 (3) (figure 5). Le séro groupe B a augmenté de 7 % entre 1999 et 2000 et le séro groupe C de 13 % ($p = 0,81$). La proportion de W135 était plus élevée chez les sujets de 25 ans et plus, et celle de C chez les 5-9 ans (figure 6).

Figure 5 : Evolution du nombre de cas de séro groupe B, C et W135, DO 1985-2000



2.5. Confirmation du diagnostic

En 2000, 60,1 % (294) des cas ont été confirmés par isolement du méningocoque à partir du LCR, 21,5 % (105) à partir d'hémocultures, et 13,3 % (65) à partir du LCR et des hémocultures. Au total, 24,3 % (119) des cas avaient des antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR et 4,9 % (24) des cas ont été confirmés uniquement par la présence d'antigènes solubles.

2.6. Clinique et pronostic de la maladie

En 2000, 23 % (112) des cas présentaient un purpura fulminans. Cette proportion est stable depuis 1985. Le purpura fulminans n'était pas plus fréquent pour les cas de séro groupe B (21 %) que pour le séro groupe C (29 %) ($p=0,09$). La proportion de purpura fulminans était de 26 % dans les formes avec septicémie (*N. meningitidis* isolée dans le sang) et de 17 % dans les formes avec méningite non associée à une septicémie. Respectivement, 83 % (392) des malades dont l'évolution était connue ont guéris, et 4 % (19) ont présenté des séquelles : nécroses cutanées avec ou sans amputation (7), hypoacousie uni ou bilatérale (3), syndromes neurologiques non systématisés

(5), arthralgies (1), atteinte des séreuses (3). Le taux de létalité était de 12,5 %. Ce taux est stable depuis 1985. Il est maximum dans les groupes d'âge extrêmes : 18 et 25 % chez les moins de un an et chez les 50 ans et plus (tableau 2). Le taux de létalité est de 5 % en l'absence de purpura fulminans et augmente à 35 % en sa présence. La létalité n'était pas significativement différente pour le méningocoque C par rapport au B ($p=0,05$).

Tableau 2 Taux de létalité selon l'âge, la forme clinique et le sérotype en 1998 et 1999		
	Décès N	Létalité %
Age		
< 1	19	18,8
1-4	8	8,2
5-14	7	9,9
15-19	6	9,5
20-49	7	6,4
50 et +	12	25,5
Purpura fulminans		
Oui	39	34,8
Non	20	5,3
Sérotypes		
B	28	9,4
C	17	16,3
Autres	12	21,8

3. Les cas reliés

Ils sont définis par la survenue de 2 cas ou plus dans une même communauté ou parmi des personnes ayant eu des contacts proches. Pour l'analyse nous avons défini : les cas co-primaires : cas survenant dans un délai de 24 heures après

un cas index ; les cas secondaires : cas survenant plus de 24h après le cas index, et parmi eux on distingue les cas secondaires directs : le second cas est survenu dans un délai de 24 heures à 15 jours après le dernier contact avec le cas index, et les cas secondaires indirects : le délai entre le contact avec le cas index et le début de la maladie du cas secondaire dépassait 16 jours.

En dehors de l'année 1993, la proportion de cas secondaires est stable depuis 1990 et ne dépasse pas 2 % de l'ensemble des cas déclarés (tableau 3). En 2000, 10 foyers de cas reliés ont été signalés, 2 de 3 cas et 8 de 2 cas. Trois grappes incluaient exclusivement des cas confirmés selon les critères de la DO. Selon le délai entre contact et survenue du second cas nous avons identifié, 2 fois 2 cas co-primaires, 5 cas secondaires et 5 cas secondaires indirects. Les cas co-primaires sont survenus, d'une part en milieu familial entre 2 cousins âgés de 4 ans, avec un méningocoque de groupe B et d'évolution favorable, et d'autre part chez 2 adolescentes d'un même lycée et de différentes classes, avec un méningocoque de groupe C, et d'évolution fatale pour l'une d'entre elles.

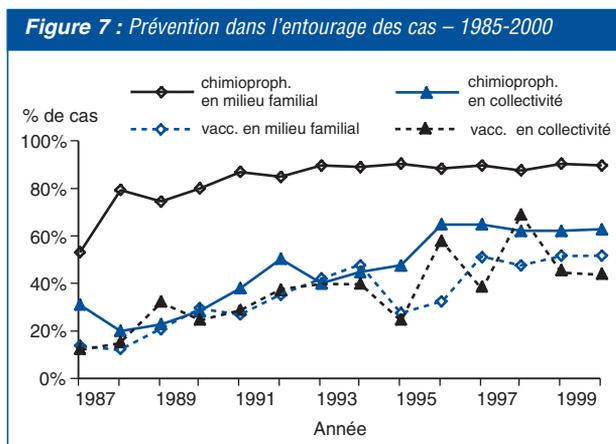
Les cas secondaires directs : 2 sont apparus dans le milieu familial, 1 entre amis intimes, et 2 en milieu scolaire chez des enfants fréquentant des classes différentes. Il s'agissait 3 fois de méningocoque B et 2 fois de C. Pour les deux cas survenus en milieu familial, le traitement prophylactique avait été prescrit plus de 48 heures après 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 la maladie (4 jours après l'hospitalisation du cas index). Parmi les 5 cas survenus plus de 15 jours après le dernier contact avec le cas index, il s'agissait 4 fois de contacts en milieu scolaire : maternelle 1 fois (classe différente, groupe B), primaire 1 fois (classe différente, groupe B), et secondaire 2 fois (classes différentes, groupe C), et une fois d'un contact ponctuel lors d'un mariage (groupe C).

Tableau 3 Nombre de foyers, de cas secondaires et co-primaires, France, 1988-1999					
Année	Foyers n	Cas Secondaires		Cas Coprimaires	
		N	(%)	n	(%)
1988	20	21	(4,8)	7	(1,6)
1989	15	15	(3,6)	2	(0,5)
1990	7	7	(2,0)	0	(0,0)
1991	7	4	(1,0)	3	(0,8)
1992	5	4	(1,0)	1	(0,3)
1993	7	10	(2,6)	3	(0,8)
1994	5	6	(1,9)	0	(0,0)
1995	5	5	(1,7)	1	(0,3)
1996	4	4	(1,4)	0	(0,0)
1997	5	5	(1,6)	0	(0,0)
1998	6	7	(1,8)	1	(0,2)
1999	7	4	(0,9)	3	(0,7)
2000	10	10	(2,0)	2	(0,4)

En 2000, une épidémie liée à une souche de sérotype W135 a causé 24 cas dans les semaines qui ont suivi le retour du pèlerinage de la Mecque (3).

4. Prévention dans l'entourage d'un cas

La proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie familiale ou collective (ne sont considérés comme susceptible d'appartenir à une collectivité que les cas âgés 2 à 21 ans) est réalisée est stable depuis 1996, autour de 90 % et 60 % respectivement (figure 7). La proportion de cas pour lesquels une vaccination est rapportée dans l'entourage familial des cas de sérotype A ou C est stable depuis 1997, autour de 50 % ; dans l'entourage collectif des cas de A-C (cas de A ou C âgés de 2 à 21 ans), cette proportion varie selon les années avec une tendance à l'augmentation de 26 % en 1995 à 45 % en 2000. 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. La couverture autour de ces cas n'a pas été prise en compte pour le graphique.



Au total en 2000, dans l'entourage familial d'un cas nous avons estimé que 3 294 personnes ont reçu une chimioprophylaxie, et 599 une vaccination préventive ; en collectivité, nous avons estimé que 12 067 personnes ont reçu une chimioprophylaxie et 3 071 personnes ont été vaccinées. Dans l'entourage familial, lorsqu'une prophylaxie est rapportée sur la fiche de DO, le nombre moyen de personnes traitées par chimioprophylaxie a augmenté de 5 en 1995 à 7,5

en 2000 et le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas de A ou C a progressé de 6 en 1995 à 9 en 2000, en passant par un pic à 11 en 1998. 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.

5. Conclusion

Le taux d'incidence des infections à méningocoques augmente progressivement depuis 1996. Cette augmentation résulte d'une amélioration de la déclaration par les praticiens et d'une réelle augmentation du nombre de cas. En 2000, l'augmentation est significative pour les enfants de moins de 1 an et chez les adultes de plus de 24 ans par rapport à la période 1995-99. Le sérotype B représente toujours le sérotype dominant et le sérotype W135 a augmenté brusquement en 2000. La proportion de sérotype C est stable comparée aux années précédentes ; en 2001, l'analyse préliminaire des données indique une augmentation de la proportion de C qui représente 33 % des cas. L'analyse de l'impact épidémiologique de la vaccination systématique des enfants et/ou adolescents avec le nouveau vaccin anti-méningocoque C conjugué est en cours d'évaluation. 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 stable depuis 10 ans.

6. Références

- (1) Circulaire n° DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001. 2001.
- (2) PERROCHEAU A. Evaluation de la surveillance des infections à méningocoques en France en 1996 par la méthode capture-recapture. Rapport InVS, 2001.
- (3) MATSIKA-CLAQUIN M.D., PERROCHEAU A., TAHA M.K., LEVY-BRUHL D., RENAULT P., ALONSO J.M. *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.

Données de surveillance des infections à méningocoques

d'après l'étude des souches de *Neisseria meningitidis* au Centre National de Référence. Bilan en l'année 2000

Sources : Unité des *Neisseria*, Département de Bactériologie et de Mycologie, Institut Pasteur, Paris et laboratoires correspondants publics et privés envoyant leur souche au Centre National de Référence pour expertise

Synthèse réalisée par Jean-Michel ALONSO et Muhamed-Kheir TAHA ; avec la collaboration de Pascale VIENNE, Magaly DUCOS, Annie GUIYOULE, René PIREs et Dario GIORGINI

Mots clés : *Neisseria meningitidis*, méningites, méningococcémies, incidences

E-mail : jmalonso@pasteur.fr

1. Introduction

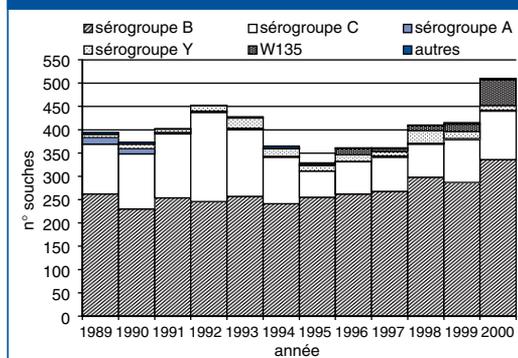
Les infections à *Neisseria meningitidis*, le méningocoque, sont dominées par les méningites et les méningococcémies (septicémies) pouvant se compliquer de choc septique mortel. Le traitement antibiotique est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries, mais la cascade inflammatoire du choc septique accompagnant les signes de *purpura fulminans* ne peut être contrée par aucun traitement spécifique, à ce jour. Cette dualité de la maladie : processus infectieux inaugural aisément curable/complication septique incurable, impose un algorithme diagnostique urgent pour l'instauration du traitement spécifique et la mise en oeuvre des mesures prophylactiques.

2. Bilan des infections à *Neisseria meningitidis*

L'examen des données sur les infections invasives à *N. meningitidis*, établies d'après le nombre de souches adressées au CNRM depuis 1989, montre une incidence croissante depuis 1995 (figure 1). Les cas sont le plus souvent sporadiques. Les mesures de prévention de la dissémination de l'infection, à partir d'un cas primaire, sont systématiquement appliquées, dès que le sérotype de la souche est identifié (recommandations de la DGS sur la prophylaxie des infections à méningocoques). Le CNRM reçoit de ses 600 correspondants nationaux (laboratoires hospitaliers ou privés) les souches de *Neisseria* spp.

pour confirmation, détermination du groupe antigénique capsulaire (sérotype), du sérotype et antibiogramme de référence. Toute suspicion de cas groupés d'infections *N. meningitidis* fait l'objet d'un typage moléculaire des souches exprimant des phénotypes analogues. Les données de surveillance nationales sont régulièrement évaluées avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et la Direction Générale de la Santé (DGS). Une surveillance internationale est instaurée en partenariat avec l'European Monitoring Group on Meningococci (EMGM) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les Centers for Disease Control (CDC).

Figure 1 : Nombre annuel de souches de *N. meningitidis* isolées d'infections systémiques en France (1989-2000)



2.1. Les infections à méningocoques en 2000

Le bilan des souches de *N. meningitidis* (Nm) de différents sérotypes, isolées de différents

LES POINTS ESSENTIELS :

6

● Les infections méningococciques

connaissent une incidence croissante en France depuis 1995. Les cas restent cependant sporadiques.

● Le sérotype B est prédominant, suivi par le sérotype C. Le sérotype W135 connaît une incidence croissante qui a été aggravée en 2000 par la survenue de cas groupés au retour des pèlerins de La Mecque.

● La mortalité avoisine 10%. Les classes d'âges extrêmes sont les plus touchées.

prélèvements, figure au tableau 1, il est globalement représentatif de l'endémie méningococcique en France depuis onze ans de surveillance.

2.1.1. Infections systémiques

Les souches de Nm du sérotype A ne sont pas endémiques. Elles correspondent à des cas importés. Le sérotype B reste prédominant avec 66 % des cas. Les souches du sérotype C représentent 19,2 % des cas avec une fréquence de souches C : 2a ou 2b : P1-5 ou 2,5, apparentées au complexes clonaux ET-37 et A4 fréquemment incriminés en Europe (1). La fréquence du sérotype Y est de 2 % et correspond essentiellement à des infections chez des patients immunocompromis (vieillards et immunodéficients). Le sérotype W135 a progressivement été détecté dans des méningocoques depuis 1994 (Fig.1). La fréquence des souches W135 endémiques a été de 7,2 % en 2000 contre 3,85 % en 1999. Cette élévation d'incidence a été aggravée par les cas groupés d'infections à *N. meningitidis* du sérotype W135, du complexe clonal ET-37 (1) associés au retour de voyage des pèlerins de La Mecque (2, 3).

2.1.2. Isolements de *N. meningitidis* de prélèvements respiratoires et de divers sites muqueux

La majorité des souches isolées de prélèvements respiratoires correspond à des prélèvements rhinopharyngés, le plus souvent de porteurs asymptomatiques (tableau 1). En ce qui concerne les prélèvements broncho-pulmonaires, le caractère polymicrobien et les charges bactériennes généralement inférieures à 10^6 unités formant colonie /ml, ainsi que le fait que >60% des souches appartiennent à des sérotypes rares, parmi les isolats

invasifs, ou non typables n'évoquent pas une infection méningococcique aiguë. Les pneumopathies à Nm existent et sont en fait confirmées par la bactériémie qui les complique. Elles sont donc recensées en tant que méningococcémies. La présence de Nm dans des prélèvements génitaux est le plus souvent de découverte fortuite. Elle est rarement associée à des urétrites ou cervicites aiguës.

2.2. Les populations atteintes d'infections systémiques à *N. meningitidis*

La figure 2 montre l'évolution des isolations de Nm d'infections systémiques par classes d'âge depuis 1998. L'augmentation d'incidence observée en 2000 correspond essentiellement à l'atteinte des classes d'âge extrêmes.

Figure 2 : Evolution du nombre de souches de *N. meningitidis* isolées de méningocoques par classe d'âge (1998, 1999, 2000)

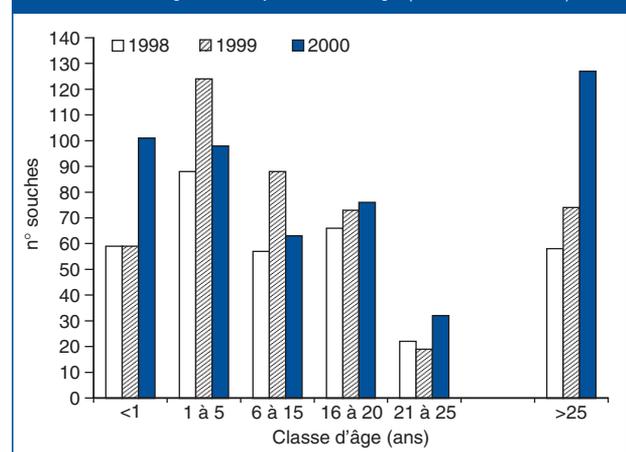


Tableau 1 Distribution des sérotypes de *N. meningitidis* en fonction de l'origine du prélèvement (Porteurs et Malades) en 2000

Prélèvement	Nombre de Souches	Sérotypes								
		A	B	C	Y	X	29E	W135	AA*	PA**
Infections invasives										
LCR	359	2	258	67	3	1		28		
SANG	151		76	35	7			30		3
Liquide articulaire	4			2				2		
Biopsie cutanée	2		2							
Prélèvements respiratoires										
Rhinopharynx	128		27	7	4	1	2	25	22	40
Produit d'expectoration	83		33	3	3		1	9	13	21
Prél. Bronchique Protégé	88		32	3	5		3	9	13	18
Lavage alvéolaire	16		5	1			1	1	3	5
Autres prél. respiratoire	11		1	2	1			4		3
Oeil	6		4	1						1
Appareil génital féminin	6		1	1				1		3
Appareil génital masculin	5		1	1					2	1
Total	864	2	441	124	23	2	8	110	54	100

* AA= auto-agglutinable; ** PA=poly-agglutinable

2.3. Infections méningococciques mortelles

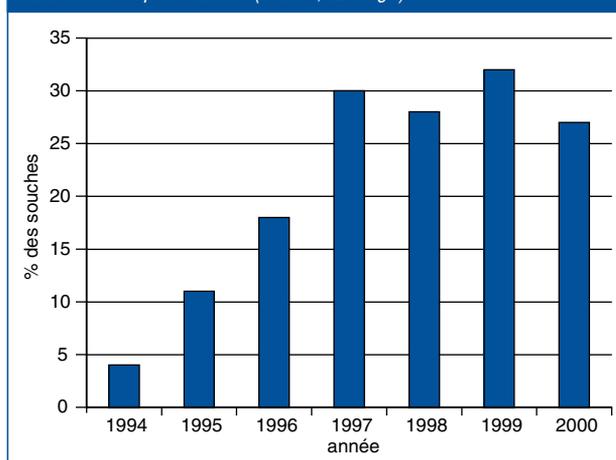
Le nombre de souches de Nm isolées d'infections fatales atteint 45 (9 %) en 2000 contre 22 (5,3 %) en 1999. Dans 21/45 cas la souche était du sérotype B (47 %), dans 10/45 cas du sérotype C (22,2 %) et dans 14/45 cas (31 %) du sérotype W135, dont 4 cas associés au retour de pèlerinage de La Mecque. Vingt-cinq pour cent des cas mortels sont survenus chez des patients de plus de 60 ans et 20 % chez des enfants de moins de 1 an, ce qui confirme l'extrême gravité des méningococcies aux classes d'âges extrêmes.

2.4. Surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques

Toutes les souches sont sensibles à la rifampicine, au céfotaxime et à la ceftriaxone, au chloramphénicol, et à la ciprofloxacine. La spiramycine est active contre les souches des sérotypes A, B, C et W135 (<10 % de souches de sensibilité intermédiaire) mais 9/10 souches Y isolées d'infections systémiques étaient de sensibilité intermédiaire. Les souches de Nm sont résistantes à la streptomycine, et 99 % sont résistantes aux sulfamides.

Les β -lactamines restent le traitement de choix des méningococcies (4). La CMI de la pénicilline G pour les souches d'infections systémiques est systématiquement étudiée. Elle était >0,125 mg/l pour 26,6 % des souches des quatre sérotypes les plus fréquents en 2000. Le seuil critique de 1mg/l, équivalent à la concentration dans le LCR lors de traitements aux doses habituellement utilisées n'est atteint par aucune des souches étudiées (5). Toutes les souches sont sensibles au céfotaxime, qui est avec la ceftriaxone le traitement d'urgence communément recommandé (4). Aucune souche de *N. meningitidis* β -lactamase (céninase) positive n'a été caractérisée. Les premières souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G ont été détectées en France dès 1994 (6). L'évolution de leur fréquence est présentée à la figure 3.

Figure 3 : Evolution du pourcentage des souches de *N. meningitidis*, isolées d'infections systémiques, de sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI>0,125 mg/l)



3. Conclusions et perspectives

La persistance d'une incidence élevée des infections méningococciques impose une surveillance constante et des investigations exhaustives de tout cas, notamment par des études d'épidémiologie moléculaire pour détecter et prévenir toute expansion clonale (2, 3). Le caractère sporadique des cas, la prédominance du sérotype B et la diversité génotypique des souches incriminées rend difficile la mise en œuvre d'une prévention vaccinale. Il apparaît clairement que, indépendamment de la formule antigénique, le génotype de la souche de méningocoque est un élément décisif de son potentiel invasif et épidémiogène.

Le CNRM collabore avec plus de 600 laboratoires de microbiologie clinique en France, ainsi qu'avec les autorités nationales de santé (DGS, InVS), l'EMGM et l'OMS. Les collaborations internationales, et en particulier européennes, seront renforcées pour une meilleure standardisation de la surveillance et du contrôle de ces infections potentiellement épidémiques et dont l'augmentation d'incidence et des taux de mortalité reste préoccupant.

4. Références

- CAUGANT D. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. APMIS 1998 ; 106 : 505-25.
- TAHA M.K., ACHTMAN M., GREENWOOD B., RAMSAY M., FOX A., GRAY S., ALONSO J.M., KACZMARSKI E. serogroup W135 meningococcal disease in travellers returning from the annual Hajj pilgrimage of 2000 and their contacts due to a clone of ET-37 complex. Implications for surveillance and vaccination. Lancet 2000 ; 356 : 2159.
- MATSIKA-CLAQUIN M.D., PERROCHEAU A., TAHA M.K., LEVY-BRUHL D., RENAULT P., ALONSO J.M., DESENCLOS J.C. Epidémie d'infections à méningocoque W135 liée au pèlerinage de La Mecque de 2000. Presse Med 2001 ; 30 : 1529-34.
- QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M. Drug therapy : Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med. 1997 ; 336 : 708-16.
- HIEBER J.P., NELSON J.D. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. N Engl J Med 1977, 297 : 410-13.
- GUIBOURDENCHE M., LAMBERT T., COURVALIN P., RIOU J.Y. Epidemiological survey of *Neisseria meningitidis* susceptibility to penicillin G in France. Pathol Biol 1997 ; 45 : 729-36.

