



Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérotype W en France

Point au 30 juin 2019

(Données provisoires pour 2019)

Données de la déclaration obligatoire et du Centre national de référence des méningocoques et Haemophilus influenzae

I. Evolution du nombre de cas d'IIM W

Au cours des dernières années, le nombre de cas d'infections invasives à méningocoque du sérotype W (IIM W) a nettement augmenté, passant de 19 cas en 2014 à 74 cas en 2017. En 2018 une baisse a été observée avec 62 cas (Figure 1). Cette dernière tendance a surtout été observée au second semestre 2018, mais le nombre de cas semblait repartir à la hausse au premier semestre 2019, notamment en avril et mai (Figure 2 et 3). En 2018, le taux de déclaration des IIM W était de 0,09 / 100 000 habitants pour la France entière.

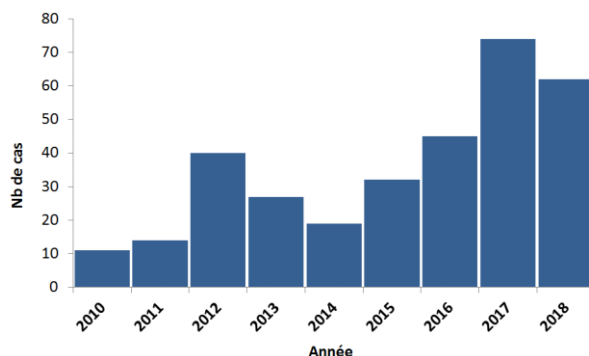


Figure 1 : Nombre de cas d'IIM W par année, France, 2010-2018

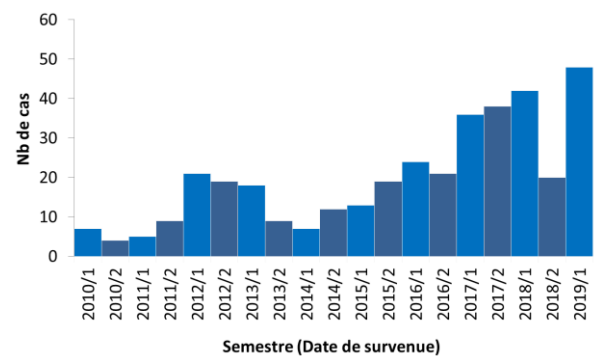


Figure 2 : Nombre de cas d'IIM W par semestre, France, 2010-2019

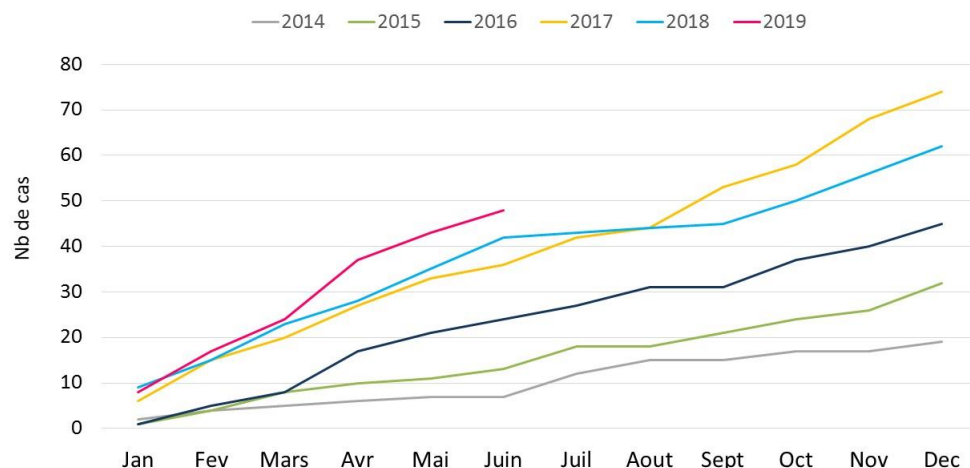


Figure 3 : Nombre cumulé de cas d'IIM W par mois, France, 2014-2019

II. Distribution des IIM par sérogroupes

Dans les analyses suivantes, les données sont présentées par saison pour faire apparaître les tendances récentes. La saison 2018/19 est définie entre le 1^{er} juillet 2018 et le 30 juin 2019.

Au cours de la saison 2018/19, le nombre total de cas d'IIM était de 410 cas, en diminution par rapport aux saisons précédentes. Le nombre de cas était en diminution pour l'ensemble des sérogroupes, en particulier pour le séro groupe C (Figure 4). Avec 68 cas déclarés en 2018/19, le séro groupe W représentait 17% du nombre total d'IIM de séro groupe connu (vs. 54% d'IIM B, 16% d'IIM C et 13% d'IIM Y). Chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 1 à 4 ans, le séro groupe B restait majoritaire avec plus de 70 % des cas mais le nombre de cas d'IIM W était pour la première fois supérieur au nombre de cas d'IIM C (Figure 5).

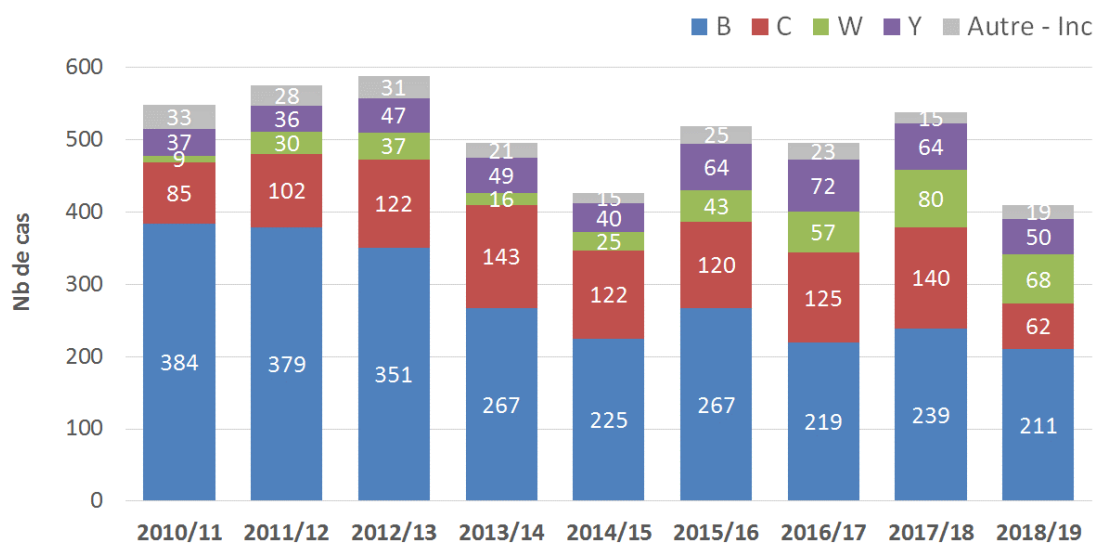


Figure 4 : Nombre de cas d'IIM par saison et par séro groupe, France, 2010-2019

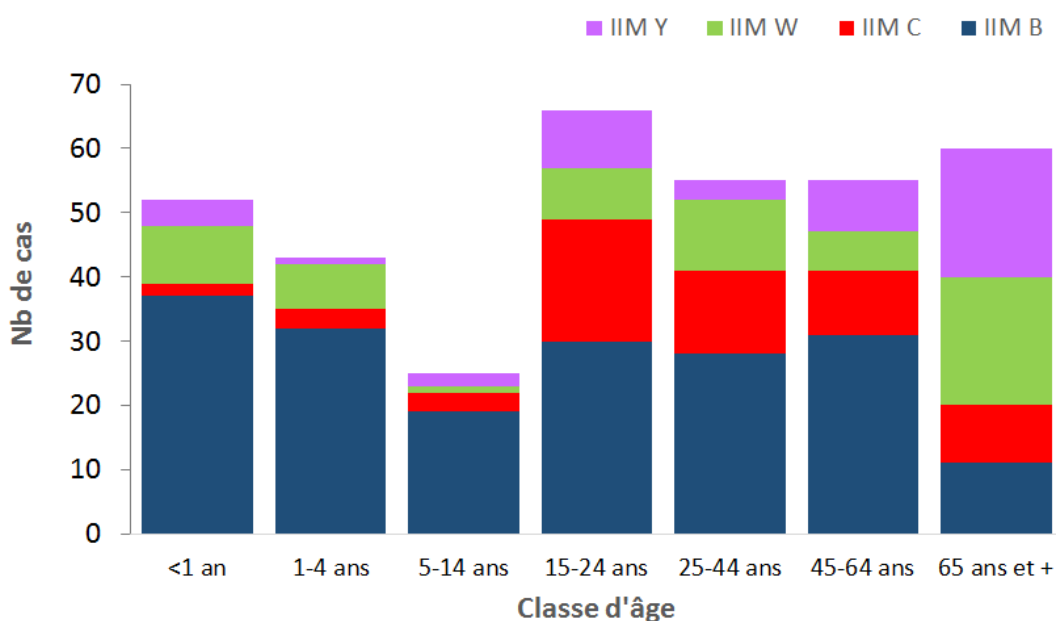


Figure 5 : Nombre de cas d'IIM par séro groupe et par classe d'âge, France, saison 2018/19

III. Distribution par sexe et par âge des cas d'IIM W

Parmi les 68 cas d'IIM W déclarés en 2018/19, 43% sont survenus chez des femmes et 57% chez des hommes. Les cas sont survenus dans l'ensemble des classes d'âge. Le nombre de cas était le plus élevé dans la classe des 65 ans et plus, tandis que peu de cas ont été observés chez les enfants âgés de 5 à 14 ans (Figure 6). En rapportant le nombre de cas à la population par classe d'âge, le taux de notification était le plus élevé chez les nourrissons (9 cas, soit 1,24 / 100 000 nourrissons), puis les enfants âgés de 1-4 ans (8 cas, soit 0,26 / 100 000 enfants) (Figure 7).

Par rapport à la saison précédente, le nombre de cas a diminué chez les 15-24 ans et les 1-4 ans. Une légère diminution a été observée dans les autres classes d'âge sauf chez les sujets âgés de 25 à 64 ans.

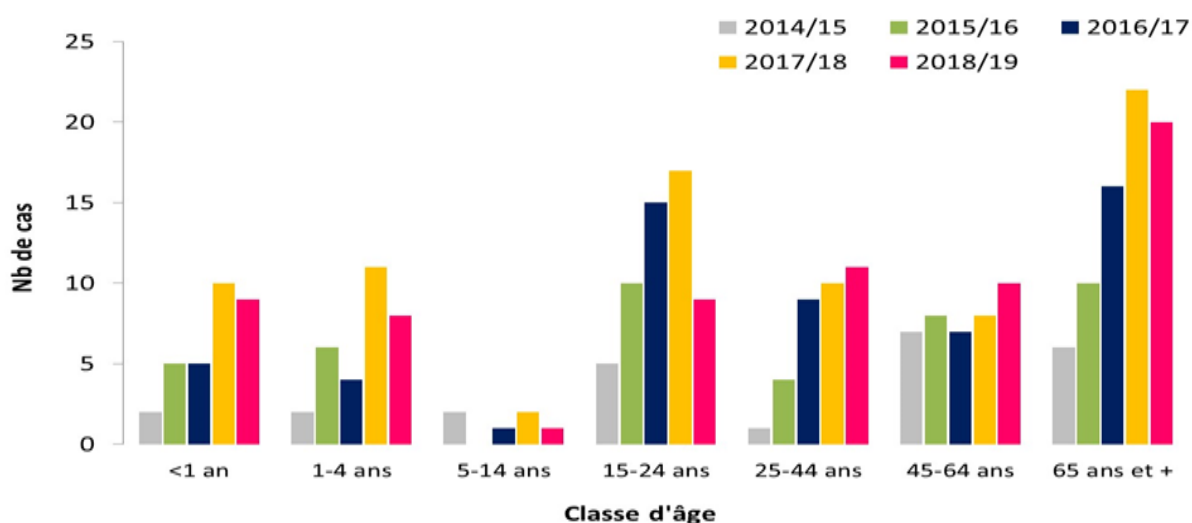


Figure 6 : Nombre de cas d'IIM W par saison et classe d'âge, France, 2014-2019

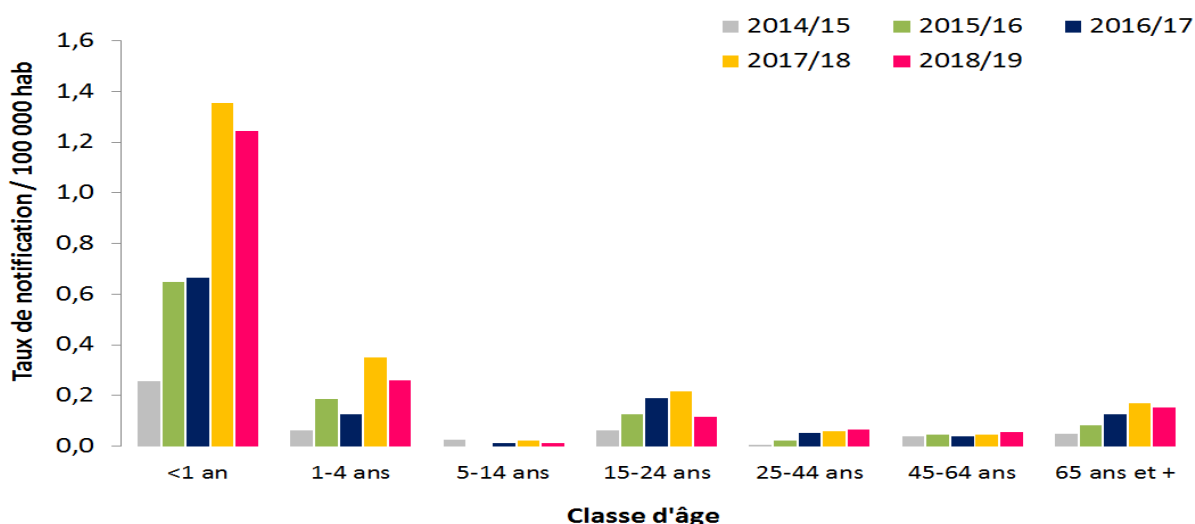


Figure 7 : Taux de notification des IIM W par saison et classe d'âge, France, 2014-2019

IV. Formes cliniques et gravité des cas d'IIM W

Au cours de la saison 2018/19, 9 (13%) cas ont présenté une méningite seule, 34 (50%) cas ont présenté une forme associant une bactériémie/sepsis et une méningite, et 22 cas (32%) ont présenté une bactériémie/sepsis seule. Les autres formes cliniques étaient minoritaires (3 cas).

Seize cas (23,5%) ont présenté un *purpura fulminans* et 6 en sont décédés. La proportion de *purpura fulminans* des IIM W n'était pas significativement différente des autres sérogroupes (22% pour les IIM B, 24% pour les IIM C, et 12% pour les IIM Y, $p=0,5$).

Les données de létalité sont incomplètes pour les cas survenus en 2019. Il a été considéré que les cas pour lesquels l'évolution clinique n'était pas renseignée sur la fiche de DO n'étaient pas décédés, compte-tenu de l'évolution rapide de la maladie et du délai habituel de signalement des décès.

Au cours de la saison 2018/19, 17 décès d'IIM W ont été rapportés, soit une létalité de 25 % (vs. 17 décès, soit 30% en 2016/17 et 12 décès, soit 15% en 2017/18). La létalité des IIM W était significativement plus élevée que la létalité observée pour les autres sérogroupes (7% pour les IIM B, 13% pour les IIM C, 8% pour les IIM Y, $p=0,001$). Parmi les 17 décès d'IIM W, 12 sont survenus chez des adultes âgés de 25 ans et plus, dont 6 chez des personnes âgées de 65 ans et plus. Deux décès sont survenus chez des nourrissons, 1 décès chez un enfant âgé de 1-4 ans, et 2 décès chez des personnes âgées de 15-24 ans.

V. Distribution géographique des cas d'IIM W

La comparaison de la distribution géographique des cas d'IIM W entre la saison 2017/18 et 2018/19 fait apparaître une diminution du nombre de cas en Bourgogne Franche Comté (de 9 à 3 cas) et en Auvergne Rhône Alpes (de 14 à 8 cas). Il a augmenté dans les Hauts de France (de 6 à 15 cas) et en Ile-de-France (de 17 à 21 cas) et est resté stable en Occitanie (8 et 7 cas). Peu de cas ont été déclarés dans les régions de l'ouest de la France (Figure 8).

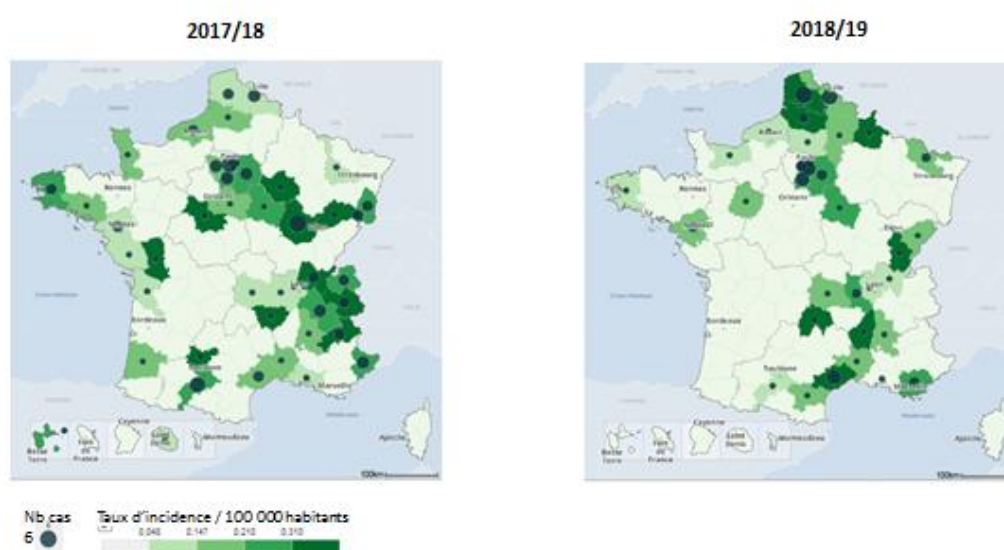


Figure 8 : Distribution géographique des cas d'IIM W, France, saisons 2017/18 et 2018/19

Le CNR a mis en évidence la circulation de différents variants du complexe clonal 11 (cc11) ainsi que des souches appartenant à un nouveau séquence-type (ST) distinct du cc11 avec des caractéristiques épidémiologiques et cliniques différentes (cf. paragraphe VI). La situation est contrastée selon les régions et des augmentations localisées ont été identifiées.

Côte d'Or

Au cours du premier semestre 2018, une situation d'hyperendémicité d'IIM W a été identifiée en Côte d'Or avec la survenue de 5 cas d'IIM W (dont 1 décès) liés au variant UK-2013 chez des jeunes adultes dans un délai de 6 mois dans le secteur de Dijon-Genlis. Cette situation est survenue plus d'un an après un foyer épidémique ayant touché les étudiants de l'université de Dijon (fin 2016) qui avait donné lieu à une campagne de vaccination par les vaccins ACWY sur le campus. La survenue de nouveaux cas en 2018 chez des jeunes adultes hors campus suggérait que cette souche hyperinvasive continuait à circuler dans la population. Une nouvelle campagne de vaccination a été organisée en 2018 pour les personnes âgées de 17 à 24 ans résidant, étudiant ou travaillant dans le secteur de Dijon-Genlis. Aucun cas d'IIM W n'est survenu en Côte d'Or depuis le mois de juin 2018.

Hauts de France

Dans les Hauts de France, une situation particulière est observée avec la circulation de souches du ST-9316, à l'origine 9 cas sur 13 cas d'IIM W en 2017-et 2018 (soit 69% des cas). Cette souche a émergé en 2013 et semble diffuser dans cette région. Les jeunes enfants sont les plus affectés. Aucun regroupement spatio-temporel n'a été identifié à ce jour.

Ile-de-France

En 2018 et 2019, les cas d'IIM W en Ile-de-France étaient en majorité liés aux variants du cc11 : « Original-UK » et « UK-2013 ». Les cas sont survenus à la fois chez les enfants et les adultes. Depuis début 2019, il est noté la survenue de 15 cas d'IIM W, dont 5 décès, chez des jeunes adultes dans différents départements de l'Ile-de-France. Ces cas incitent à la vigilance par rapport au risque de cas groupés en milieu étudiant comme ceux survenus en 2016 à Dijon et en 2017 à Paris (1). Un regroupement de cas d'IIM W a été identifié dans l'Essonne chez des jeunes adultes entre 18 et 22 ans dans le secteur d'Evry et Corbeil-Essonnes. Les cas sont survenus entre les mois de février et juin 2019. Ils sont liés à la souche UK-2013. Cette situation fait actuellement l'objet d'une investigation.

VI. Caractérisation des souches circulantes

L'analyse des données de séquençage du génome entier (WGS) présentée dans ce paragraphe a été réalisée pour l'année 2018. Pour 2019, les données individuelles extraites du WGS n'ont pas encore été fusionnées avec les données épidémiologiques. Pour la surveillance globale de la circulation des variants de W, une analyse annuelle est suffisante. Par contre cette analyse est réalisée immédiatement et sans délai lors de cas groupés ou investigations de foyer d'hyperendémie.

Le séquençage des souches de séro groupe W montre l'expansion depuis 2015 de certaines souches appartenant au complexe clonal cc11. Différents groupes ont été caractérisés au sein du cc11 : souches liées à l'épidémie du Hajj et dans plusieurs pays africains (variant « Anglo-French Hajj »), souches ayant émergé en Amérique du Sud puis au Royaume-Uni en 2009 (variant « Original UK ») et souches ayant diffusé au Royaume-Uni et dans d'autres pays européens à partir de 2013 (variant « UK-2013 ») (2). Les souches « UK-2013 » ont évolué génétiquement à partir des souches « Original UK ». Depuis 2016 ce sont les souches majoritaires en France (Figure 9 et 10).

Pour l'année 2018, les données de WGS sont disponibles pour 50 cas, soit 81% cas d'IIM W déclarés. Les 12 cas restants correspondant à des IIM W sans donnée WGS ne sont pas inclus dans cette analyse. Parmi les 50 cas, la distribution par WGS était la suivante : 26 souches « UK-2013 » (52%),

11 souches « Original UK » (22%), 11 souches appartenant à d'autres complexes clonaux (22%) et 2 souches « Anglo-French Hajj ». Une diminution des souches « UK-2013 » a été observée en 2018 par rapport aux années précédentes (Figure 9).

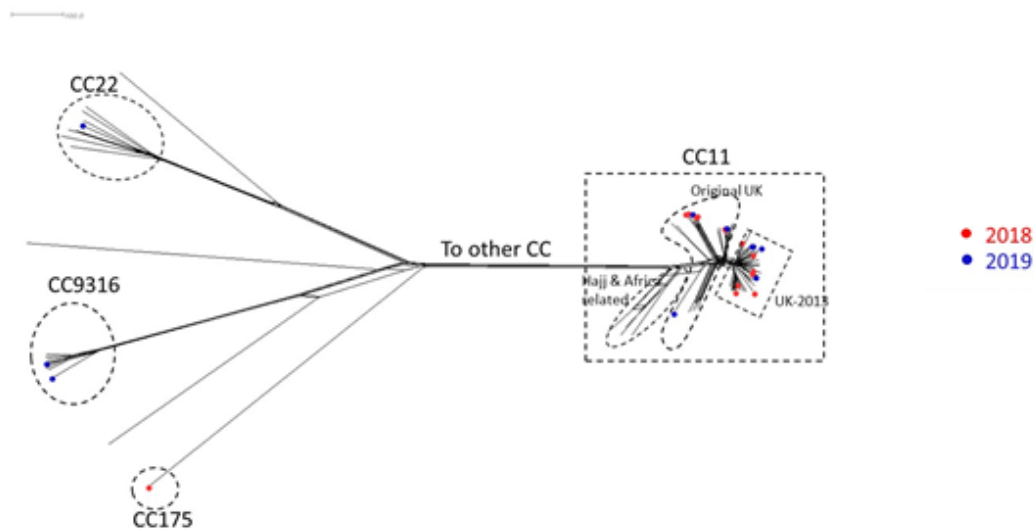


Figure 9 : Arbre de réseau établi par une analyse gène-par-gène sur les 1605 gènes du core-genome des souches de sérotype W isolées en France (2018 et 2019)

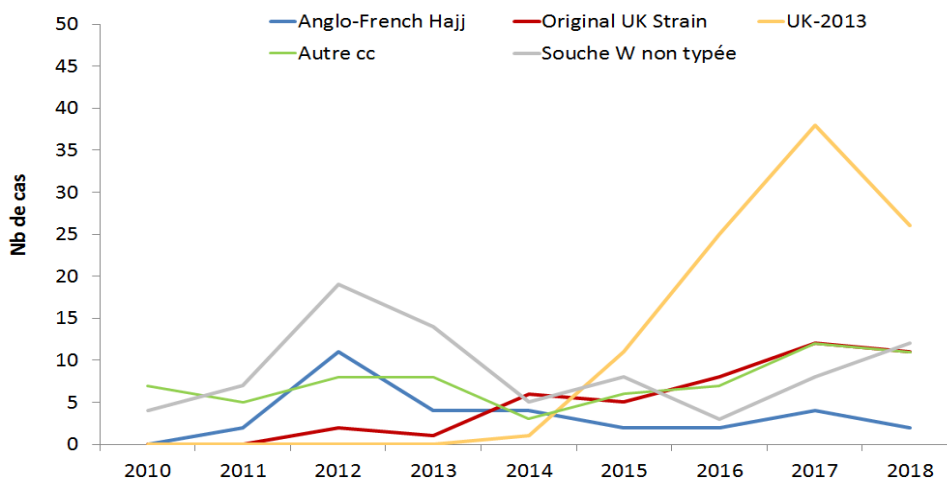


Figure 10 : Nombre de cas selon le type de souche pour les cas d'IIM W confirmés par culture et caractérisés au CNR, France, 2010-2018

VII. Caractéristiques des cas liés au variant « UK-2013 »

Depuis le début de son expansion en 2015, le variant « UK-2013 » a principalement affecté les adultes. En 2016 et 2017, les personnes âgées de 15-24 ans et de 75 ans et plus étaient les plus touchées mais le nombre de cas a nettement baissé dans ces deux classes d'âge en 2018 (Figure 11). Sur l'ensemble de la période 2015-2018, le nombre de cas est resté faible chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 15 ans. A noter que l'augmentation initiale des variants « UK-2013 » et « Original UK » a concerné les personnes âgées de 15 ans et plus. Très peu de cas étaient rapportés chez les nourrissons et jeunes enfants en 2015 et 2016, mais un changement est noté à partir de 2017 avec la survenue de cas chez les nourrissons âgés de moins de un an.

En 2018, sur les 26 cas d'IIM W « UK-2013 », 6 (23%) cas sont décédés. La létalité était légèrement inférieure par rapport aux années précédentes (2016 : 7 décès (28%), 2017 : 13 décès (34%)).

Les cas liés au variant « UK-2013 » étaient concentrés sur les régions Est et Sud-Est de la France et l'Île-de-France. Dans les Hauts de France, les cas caractérisés au CNR étaient liés à des souches différentes (Figure 12).

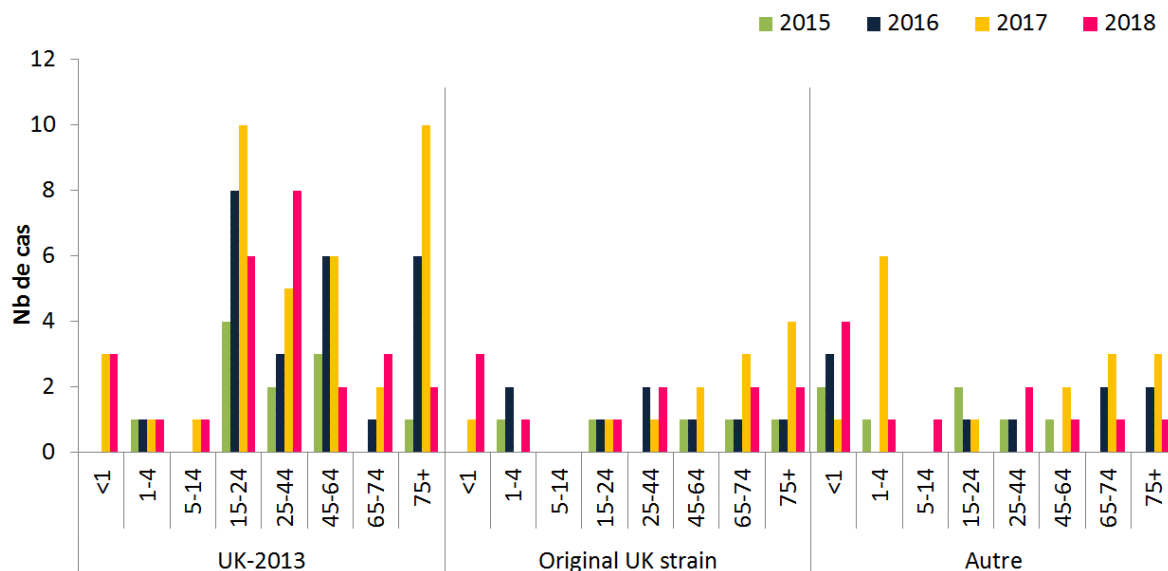


Figure 11 : Nombre de cas d'IIM W par année et classe d'âge, selon la souche caractérisée par séquençage du génome entier (WGS), France, 2015-2018

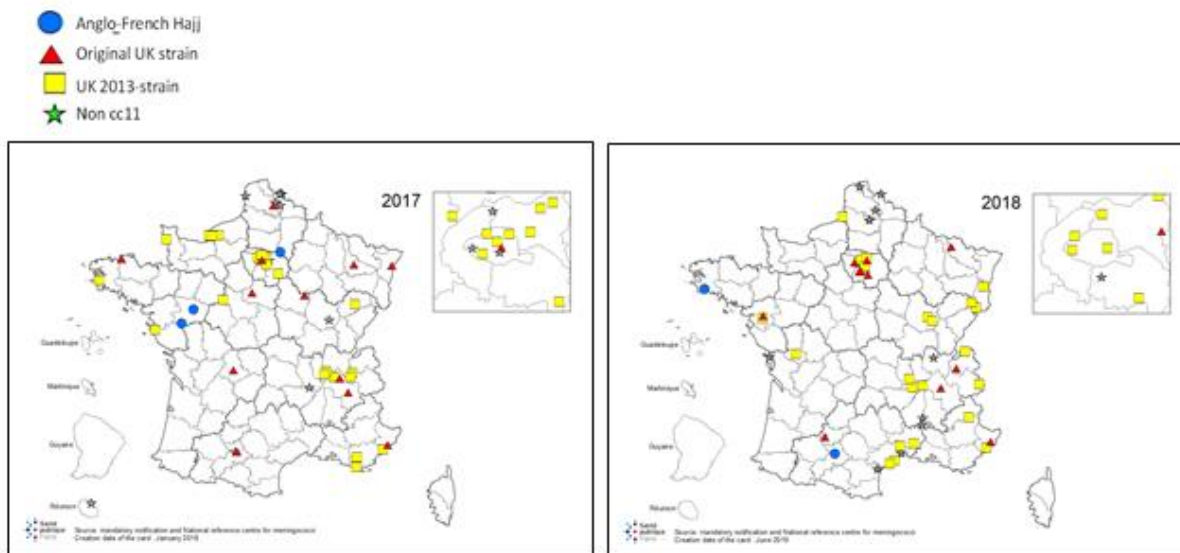


Figure 12 : Distribution géographique des cas d'IIM W selon la souche caractérisée par séquençage du génome entier (WGS), France, 2017-2018

VIII. Situation internationale

Entre 2013 et 2017, l'incidence des IIM W a augmenté dans plusieurs pays européens : Angleterre, Pays-Bas, Allemagne, Espagne, Suède, Suisse (3). Face à cette augmentation, certains pays ont introduit les vaccins ACWY dans les calendriers vaccinaux des adolescents : Royaume-Uni depuis l'automne 2015 (4) et Pays-Bas depuis 2018 (5). Les Pays-Bas ont également remplacé la vaccination contre le méningocoque C à 14 mois par une dose de vaccin ACWY.

Les taux de déclaration des IIM W observés en France restent à ce jour très inférieur à ceux observés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (Figure 13) : 0,09 / 100 000 habitants en France en 2018, contre 0,37 / 100 000 habitants en Angleterre en 2015 et 0,47 / 100 000 habitants en 2017 aux Pays-Bas lors de l'introduction des vaccins ACWY

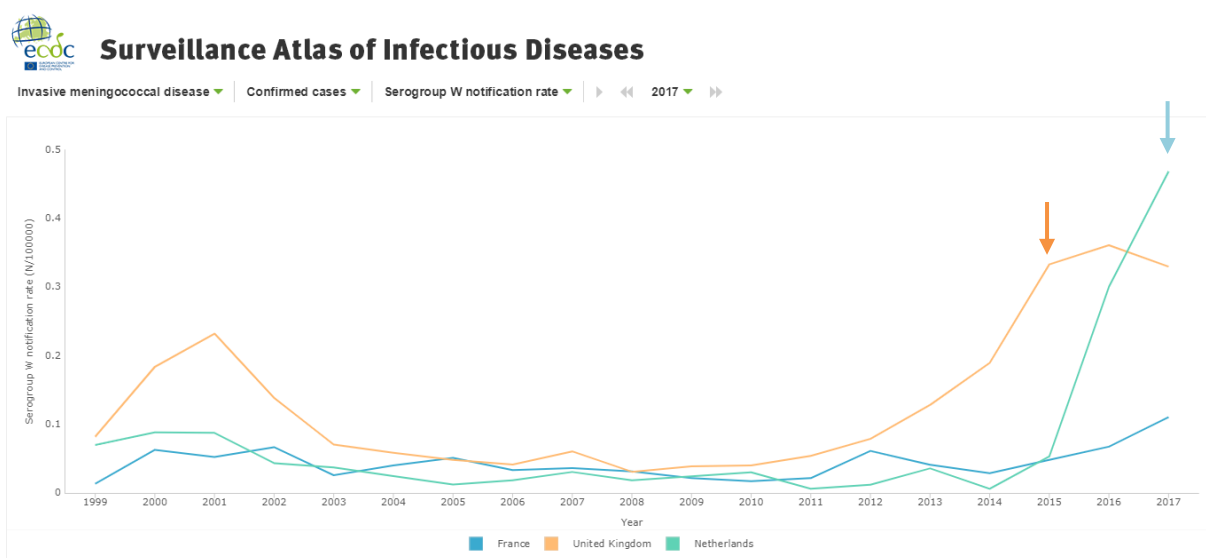


Figure 13 : Taux de déclaration des IIM W en France, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, 2000-2017 (les flèches indiquent l'année d'introduction des vaccins ACWY dans les programmes de vaccination)

IX. Discussion

Une légère baisse du nombre de cas d'IIM W avait été observée au deuxième semestre 2018, mais il est de nouveau en hausse au premier semestre 2019. Au cours de la saison 2018/19, 68 cas d'IIM W ont été déclarés, soit 17% de l'ensemble des cas d'IIM. La létalité des IIM W restait élevée (17 décès, létalité de 25%) comparativement aux autres sérogroupes. En 2018/19, le taux de déclaration le plus élevé est retrouvé chez les nourrissons et jeunes enfants chez lesquels les IIM W sont désormais plus fréquentes que les IIM C. Dans ces classes d'âge, plusieurs variants ont été identifiés. Les personnes âgées de 65 ans et plus demeurent plus particulièrement affectées. Cette classe d'âge regroupe près d'un tiers des cas et 35% des décès. Les IIM W chez les adultes sont majoritairement liées au variant UK-2013.

La situation varie selon les régions et des augmentations localisées ont été identifiées. En Côte d'Or, une hyperendémie, liée au variant UK-2013, a été caractérisée avec 5 cas chez des jeunes adultes dans le secteur de Dijon-Genlis en 2018, qui a donné lieu à une campagne de vaccination par les

vaccins ACWY chez les jeunes adultes dans ce secteur. Dans les Hauts-de-France, une augmentation du nombre de cas d'IIM W a été observée avec des cas liés à des souches du ST-9316, touchant plutôt des jeunes enfants (<5 ans) et des personnes de plus de 50 ans avec des pathologies intercurrentes, sans lien épidémiologique identifiés entre les cas résidant dans des départements différents. Ces situations soulignent à la fois le risque d'implantation locale d'une souche virulente de séro groupe W et l'importance du typage des souches pour distinguer les cas liés à un même clone.

Le taux de déclaration des IIM W demeure, en 2018/19, très inférieur à celui observé au Royaume-Uni et aux Pays-Bas avant l'introduction des vaccins quadrivalents (ACWY) au calendrier vaccinal. La situation en France se distingue donc par une dynamique moins rapide d'augmentation des IIM W du variant UK-2013 qui pourrait être restreinte en raison de la circulation antérieure (en 2012) en France, mais pas aux Pays-Bas, de souches cc11 de la souche du Hajj appartenant au cc11 (6, 7). En Angleterre, la dynamique de l'augmentation était également moins rapide qu'aux Pays-Bas, peut-être due à la circulation de souches Original UK avant l'émergence des souches UK-2013 (8). Les contextes différents en termes de diversité des souches circulantes, niveau d'immunité dans la population, et classes d'âge affectées pourraient ainsi avoir une influence sur le potentiel de diffusion de cette nouvelle souche émergente.

Face à l'augmentation persistante des IIM W et au risque de survenue de cas groupés, des critères d'alerte ont été élaborés par la HAS pour définir les situations d'hyperendémie localisées. Ces critères visent à faciliter la détection et l'évaluation des situations dans lesquelles une vaccination par les vaccins ACWY pourrait être envisagée (9). Dans ce contexte, le signalement rapide des cas aux ARS et l'envoi de souches et prélèvements au CNR sont essentiels pour permettre la détection précoce des situations inhabituelles et adapter les mesures de contrôle permettant de prévenir la survenue de nouveaux cas. La situation épidémiologique reste suivie avec attention.

Références

1. Bassi C, Taha MK, Merle C, Hong E, Levy-Bruhl D, Barret AS, et al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to May 2017. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22(28).
2. Hong E, Barret AS, Terrade A, Denizon M, Antona D, Aouiti-Trabelsi M, et al. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *The Journal of infection*. 2017.
3. Krone M, Gray S, Abad R, Skoczynska A, Stefanelli P, van der Ende A, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019;24(14).
4. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(28).
5. Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, de Melker HE, van der Ende A. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(16).
6. Parent du Chatelet I, Barboza P, Taha MK. W135 invasive meningococcal infections imported from Sub-Saharan Africa to France, January to April 2012. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2012;17(21).
7. Taha MK, Deghmane AE, Knol M, van der Ende A. Whole genome sequencing reveals Trans-European spread of an epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup W clone. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(6):765-7.
8. Knol MJ, Hahne SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2017;2(10):e473-e82.
9. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotype W avec un vaccin tétravalent. Situations d'hyperendémie. Saint-Denis La Plaine: HAS, 2019.