



SURVEILLANCE

LA SURVEILLANCE DE LA CRYPTOCOCCOSE EN FRANCE MÉTROPOLITaine

Évaluation de l'exhaustivité et de la représentativité des données
du Centre national de référence par la méthode de capture-recapture

F. DROMER* (1), S. MATHOULIN*, B. DUPONT*, A. LAPORTE**,
et le Groupe d'étude de la cryptococcose en France

La cryptococcose est une infection due à une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans*, responsable de méningo-encéphalites graves, souvent disseminées. Elle survient principalement chez des sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire [1]. En France, cette pathologie touche dans 80 % des cas des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H.) [2].

Depuis 1985, le Centre national de référence des mycoses et des antifongiques (C.N.R.) recense annuellement les cas de cryptococcose survenant sur le territoire métropolitain [2] et collecte les souches correspondantes de *C. neoformans* qui sont alors sérotypées [3]. Le système de recueil des données est passif et semi-actif. Le système passif provient de l'envoi par le clinicien et/ou le biologiste, tout au long de l'année, des déclarations spontanées rédigées sur une fiche individuelle fournie par le C.N.R. L'activité d'expertise du C.N.R. permettant de connaître d'autres cas de cryptococcose non notifiés par la voie précédente, des renseignements complémentaires sont alors demandés par envoi de la fiche de déclaration au centre d'hospitalisation du patient (système semi-actif). Cette surveillance concerne les cas de cryptococcose survenus chez des sujets infectés ou non par le V.I.H.

L'exhaustivité et la représentativité de ce système de surveillance ont pu être estimées indirectement entre 1989 et 1992 grâce aux données d'autres systèmes de surveillance, à l'échelon national, l'unité Sida du Réseau national de Santé publique (R.N.S.P.) et, à un échelon régional, le Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (G.E.C.S.A.).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La méthode de capture-recapture [4, 5] a été appliquée pour le croisement des données et l'évaluation de l'exhaustivité et de la représentativité du système de surveillance du C.N.R. Cette méthode permet d'estimer le nombre total de cas d'une même maladie dans une population donnée lorsqu'au moins 2 sources indépendantes d'information existent. Les déclarations enregistrées par le C.N.R. étaient *a priori* indépendantes de celles du R.N.S.P. ou du G.E.C.S.A. et le diagnostic de cryptococcose est unique. Il repose sur la culture de la levure, qui est ensuite identifiée par ses caractères biochimiques, et en urgence sur la présence des levures encapsulées à l'examen direct d'un prélevement et/ou sur la détection de l'antigène cryptococcique dans différents liquides biologiques.

En France, hormis le C.N.R., il n'existe aucun système dont l'objectif soit de recenser tous les cas de cryptococcose. Cependant, les infections opportunistes survenant dans le premier mois du stade Sida (dont fait partie la cryptococcose extrapulmonaire) sont notifiées dans le cadre de la déclaration obligatoire (D.O.) des cas de Sida au R.N.S.P. Ainsi, cette D.O. permet-elle d'enregistrer des cas de cryptococcose inaugurale du stade Sida. Les systèmes de surveillance qui étudient l'histoire naturelle de l'infection V.I.H. permettent indirectement de surveiller la cryptococcose quel que soit le stade. Il existe un tel dispositif dans la région Aquitaine depuis 1987 ; cette cohorte regroupe les cas de cryptococcose (S') quel que soit le stade de l'infection V.I.H. et nous a permis d'évaluer à un échelon régional la notification au C.N.R.

À partir de 1989, la fiche de déclaration du C.N.R. comportait comme information le stade de l'infection V.I.H. au moment du diagnostic de cryptococcose. 4 stades étaient définis sur cette fiche : infection V.I.H. asymptomatique, symptomatique (anciennement A.R.C.), ou non connue pour laquelle la cryptococcose était révélatrice de la séropositivité et enfin le stade Sida connu (patient ayant déjà eu des pathologies « classantes Sida »). On pouvait donc penser que, parmi les cas collectés au C.N.R., les cas déclarés sous la rubrique « révélateur, asymptomatique ou symptomatique » cor-

respondaient à des infections inaugurales du stade Sida (R) et recoupaient la définition des cas (S) recensés par le R.N.S.P. Les cas recensés ont été comparés pour identifier les cas communs aux systèmes C.N.R.-R.N.S.P. d'une part, et C.N.R.-G.E.C.S.A. d'autre part.

RÉSULTATS

De 1989 à 1992, 384 cas de cryptococcose extrapulmonaire ont été déclarés au R.N.S.P. (tabl. 1). Pendant cette période, le C.N.R. avait reçu 267 déclarations de cryptococcose inaugurale concernant des sujets infectés par le V.I.H. La recherche des cas communs a permis d'identifier 178 doublons. Au moins 1 différence dans les variables de comparaison était observée pour 17 % des doublons. Il a été retrouvé des cas « communs » aux 2 systèmes mais ne correspondant pas à la même définition : des cryptococcoses inaugurales pour le R.N.S.P. ($n = 42$) étaient déclarées comme diagnostiquées après l'entrée dans la maladie Sida pour le C.N.R. Par ailleurs, la surveillance du C.N.R. avait identifié 4 cas de cryptococcose pulmonaire. En première analyse, ces déclarations n'ont pas été prises en compte pour le croisement des données. L'application de la méthode capture-recapture a permis d'estimer le nombre total de cas de cryptococcose inaugurale chez les patients infectés par le V.I.H. à 576 (intervalle de confiance à 95 % : 558-594). Le taux d'exhaustivité du R.N.S.P. était de 67 % et celui du C.N.R. de 46 %. Le regroupement des 2 systèmes de surveillance permettait d'identifier 82 % du nombre total de cas estimés (tabl. 1). La répartition observée pour le C.N.R. selon l'année de déclaration ou selon la classe d'âge ne différait pas de la répartition attendue, sous l'hypothèse d'un taux d'exhaustivité homogène ($\chi^2 = 0,42$, ddl = 3). Le taux de déclaration des 2 systèmes pour chaque année n'était pas significativement corrélé ($r = -0,68$, ddl = 2, non significatif), prouvant l'indépendance des 2 systèmes. Par ailleurs, les estimations du nombre de cas après stratification sur l'âge (565) ou l'année de diagnostic (570) étaient proches de l'estimation par la méthode globale (576) et comprises dans l'intervalle de confiance de l'estimation globale (558-594). Par des critères moins stricts d'identification des doublons (inclusion des cas déclarés à des stades différents selon le système), l'exhaustivité était estimée à 57 % pour le C.N.R. et 82 % pour le R.N.S.P. De 1989 à 1992, 41 cas de cryptococcose extrapulmonaire ont été déclarés au G.E.C.S.A. et 31 cas au C.N.R. dont 1 cas de cryptococcose pulmonaire. La recherche des cas communs, limitée à cette région d'étude, a permis d'identifier 25 doublons. Pour 20 cas communs, le même stade de l'infection V.I.H. (stade inaugural ou Sida) était enregistré lors de la déclaration faite aux 2 systèmes. 3 déclarations du G.E.C.S.A. avaient été notifiées au C.N.R. dans une autre région et n'ont donc pas été prises en compte en tant que doublons. Le nombre total de cas estimés pour la période de 1989 à 1992 était de 51 (intervalle de confiance à 95 % : 46-56). Les taux d'exhaustivité du C.N.R. et du G.E.C.S.A. étaient respectivement de 60 et 80 %. Le regroupement des 2 systèmes permettait d'identifier 92 % du nombre total de cas estimés. Le petit nombre de cas recensés rendait peu fiable une analyse plus poussée de la représentativité et de l'exhaustivité.

* Centre national de référence des mycoses et des antifongiques, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

** Réseau national de Santé publique, 14, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice Cedex.

(1) Correspondant.

DISCUSSION

L'existence des systèmes de surveillance de l'infection V.I.H. a rendu possible l'utilisation de la méthode de capture-recapture pour estimer le nombre de cryptococcose chez les sujets infectés par le V.I.H. Le croisement des cas de cryptococcose représentait alors un moyen indirect d'estimer l'exhaustivité et la représentativité du C.N.R. La condition d'indépendance des systèmes croisés (C.N.R. et R.N.S.P. d'une part, et C.N.R. et G.E.C.S.A. d'autre part) semblait évidente *a priori* puisque les circuits de recueil de l'information sont différents. Malgré le faible nombre de classes, l'étude stratifiée sur l'année de déclaration de la cryptococcose ou sur la classe d'âge des sujets, au moment du diagnostic de cryptococcose, a permis de vérifier cette hypothèse par 2 méthodes différentes (coefficients de corrélation et intervalle de confiance).

À l'échelon national, le taux d'exhaustivité du C.N.R. était de 47 % et celui du R.N.S.P. de 67 %. L'exhaustivité de la déclaration des cas de cryptococcose est donc comparable à celle des systèmes de surveillance par D.O. de pathologies infectieuses graves telles les infections à méningocoques (56 %) [5]. Pour le C.N.R., il s'agissait d'une évaluation basée sur le stade de la maladie au moment du diagnostic de cryptococcose, et donc indirecte puisque ne prenant en compte que les cryptococcoses inaugurales du stade Sida. Le croisement avec les données du G.E.C.S.A., qui comptabilise les cryptococcoses à tous les stades, retrouve cette différence d'exhaustivité entre les 2 systèmes (60 et 80 %, respectivement pour le C.N.R. et le G.E.C.S.A.) et valide ainsi l'évaluation nationale. L'application stricte des critères d'identification des doublons, pouvant entraîner une sous-estimation des taux d'exhaustivité des systèmes croisés, expliquerait que l'exhaustivité du R.N.S.P. pour la cryptococcose soit inférieure à celle de la déclaration obligatoire de Sida, estimée à 85 % [6]. En élargissant les critères d'identification des doublons, on retrouvait en effet une exhaustivité de 82 % pour le R.N.S.P. Cette mauvaise classification des cas de cryptococcose selon le stade de l'infection V.I.H. pouvait être liée à une mauvaise compréhension de la fiche épidémiologique du C.N.R. que nous avons donc modifiée en 1995. Il n'est pas exclu non plus que, pour le R.N.S.P., les cliniciens soient plus attentifs à déclarer le stade Sida par le caractère obligatoire de la déclaration, qu'à être précis sur les pathologies inaugurales.

La représentativité de notre population d'étude a été estimée satisfaisante par croisement avec les données du R.N.S.P. puisque les répartitions après stratification ne différaient pas de la répartition attendue. Cependant, elle pouvait être perturbée par la motivation des participants à l'enquête. En effet, une infection plus grave, un problème thérapeutique sur un terrain particulier ou des relations privilégiées avec le C.N.R. pouvaient représenter des biais de sélection, les déclarants demandant plus volontiers un avis au C.N.R. Ce facteur n'était pas chiffrable, seuls des estimateurs indirects fournis par

la surveillance puis 1985 [2] étaient accessibles : le nombre restreint d'enfants, les maladies prédisposant à la cryptococcose, la répartition géographique étaient compatibles avec les données de la littérature [1, 2].

CONCLUSION

Ainsi, la surveillance par le C.N.R. fournit des données valides et utiles pour la description de la cryptococcose en France et pour suivre l'évolution de cette pathologie au cours du temps. La qualité de cette surveillance est certainement liée aux particularités de ce système et de la pathologie surveillée. Parmi ces particularités, nous retiendrons les éléments suivants :

- le diagnostic est univoque et spécifique (devant une suspicion clinique, le laboratoire est l'étape obligée du diagnostic) ;
- les cas sont notifiés par le clinicien, le biologiste ou les 2 et nécessitent un échange d'informations entre ces acteurs du diagnostic) ;
- cet échange est facilité par l'existence d'un réseau de professionnels cliniciens (dermatologues, internistes, infectiologues, pneumologues) ou biologistes (mycologues, parasitologues et bactériologues) du secteur public mais aussi privé, ayant des liens anciens et étroits avec le C.N.R. (cours de mycologie de l'institut Pasteur, associations, congrès).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KWON-CHUNG K. J., BENNETT J. E. - *Cryptococcus neoformans*. - Eds Medical Mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992 ; p. 397-446.
- [2] DUPONT B., BOIRON P., DROMER F. - *Enquête épidémiologique concernant la cryptococcose en France métropolitaine en 1991*. - B.E.H., 1992 ; 16 : p. 70-71.
- [3] DROMER F., GUEHO E., RONIN O., DUPONT B. - *Serotyping of Cryptococcus neoformans by using a monoclonal antibody specific for capsular polysaccharide*. - J. Clin. Microbiol., 1993 ; 31 : p. 359-63.
- [4] SEKAR C. C., DEMING W. E. - *On a method of estimating birth and death rates and the extend of registration*. - Amer. Stat. Ass. J., 1994 ; 44 : p. 100-15.
- [5] HUBERT B., DESENCLOS J.-C. - *Évaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et 1990*. - Rev. épidém. et Santé publique, 1993 ; 41 : p. 241-49.
- [6] MOYSE C. - *Les limites de la surveillance exhaustive (déclaration obligatoire)*. - Lettre de l'infectiologue, 1993 ; 8 (11) : p. 361-62.

Tableau 1. - Taux d'exhaustivité du Centre national de référence (C.N.R.) et du Réseau national de Santé publique, section Sida (R.N.S.P.) sur les cas de cryptococcose inaugurale chez les sujets infectés par le V.I.H. en France métropolitaine de 1989 à 1992

	Nombre de cas observés			Nombre de cas estimés	Nombre				
	C.N.R.	R.N.S.P.	Doublons		C.N.R.		R.N.S.P.		
					%	I.C. 95*	%	I.C. 95	
Total	267	384	178	576	46	43-49	67	62-71	
Années de diagnostic :									
Total stratifié									
1989	37	70	29	570	47	46-48	67	65-69	
1990	81	88	45	89	42	37-47	79	70-89	
1991	78	109	53	158	51	45-59	56	49-64	
1992	71	117	51	160	49	44-54	68	61-76	
Âge (ans) :									
Total stratifié									
0-25	23	33	13	565	47	44-50	68	64-72	
26-35	125	206	96	57	40	32-54	58	43-71	
36-45	67	95	46	268	47	43-50	76	72-82	
> 46	35	50	23	138	48	44-55	69	62-78	
inconnu	27	0	-	75	46	39-56	65	56-80	
				27**	-	-	-	-	

* Intervalle de confiance à 95 % du taux d'exhaustivité.

** Le nombre total de cas est égal à la somme des cas identifiés dans les 2 systèmes.

RECTIFICATIFS

N° 39/1995 SUR LA LISTÉROSE

Dans l'article intitulé « La listériose humaine en France en 1994 : données du Centre national de référence » du n° 39/1995, le tableau 1 est à remplacer par le tableau suivant :

Tableau 1. – Nombre de cas, répartition des formes foeto-maternelles et néonatales (F.M.N.) et des formes de l'adulte et de l'enfant (A.E.) depuis 1987 en France métropolitaine.

Années	Nombre de cas	F.M.N.		A.E.	
		Nb	%	Nb	%
1987*	347	173	50	174	50
1988*	390	169	43	221	57
1989*	410	196	48	214	52
1990*	305	108	35	197	65
1991*	387**	170	44	216	56
1992	737 (276)***	250	34	487	66
1993	489 (39)***	175	36	314	64
1994	333	73	22	260	78

* Données du C.N.R. de Nantes.

** Un cas sans information sur la forme clinique.

*** Nombre de cas épidémiques.

N° 40/1995 SUR LES D.O.

Dans le tableau sur le cumul des maladies à déclaration obligatoire, 1 cas de diphtérie a été déclaré par erreur en 1993.

INFORMATION...



5ème Colloque sur le Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses

Organisé par : L'institut Pasteur, Pr. BARME M., Pr. RHODAIN P.

Le Groupe d'Etudes Épidémiologiques et Prophylactiques (GEEP), Pr. LAFAIX Ch.

La Ligue Française pour la Prévention des Maladies Infectieuses (LFPMI), Pr. REY M.

Comité d'Organisation : Pr. BARANTON, Pr. BEYTOUT, Dr. BOUVET, Dr. PATEY

*Le 26 avril 1996
Grand amphithéâtre de l'Institut Pasteur
Nombre de places limité*

Programme Préliminaire :

MALADIES INFECTIEUSES ET EVOLUTION DES SOCIÉTÉS HUMAINES

- ➡ Maladies infectieuses et appauvrissement des populations
- ➡ Maladies infectieuses et transports
- ➡ Nouvelles expressions des maladies. Modification des sensibilités aux agents infectieux.
- ➡ Personnel d'encadrement des enfants (crèche, école, service de pédiatrie) et maladies infectieuses

Secrétariat : Service des Maladies Infectieuses (GEEP). CHI - 94195 Villeneuve Saint Georges Cedex
Tel. 43 86 21 72 - Fax : 43 86 22 98

Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles

Données provisoires non validées

Semaine du 20
au 26 novembre 1995

Directeur de la publication : P^r J. F. GIRARD – **Rédacteur en chef :** D^r Élisabeth BOUVENT
Rédaction : D^r Jean-Baptiste BRUNET, Isabelle CAPEK, Jean-Claude DESENCLOS,
Brigitte HAURY, Florence LOT, Martine LEQUELLEC-NATHAN, Véronique TIRARD
Administration : M^e André CHAUVIN – **Secrétariat :** M^e Hortense PINVILLE
Direction générale de la Santé – Sous-direction de la Veille sanitaire
Bureau VS 2-1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP - Tél. : (1) 46 62 45 54
N° CPP : 2015 AD – N° INPI : 1 732 278 – ISSN 0245-7466

Diffusion : LA DOCUMENTATION FRANÇAISE

Par abonnement uniquement (52 numéros par an)

Tarif 1995 : 270 FF (France) TTC, 370 FF (Europe, U.E.), 580 FF hors Europe (HT)

commandes et renseignements auprès de :
IMMIGRATION FRANÇAISE - Service des émigrants

LA DOCUMENTATION FRANÇAISE - Service abonnements
124, rue Henri Barbusse, 92308 AUBERVILLIERS CEDEX (France)

Tél. : (1) 48 39 56 00 - Télécopie : (1) 48 39 56 01

Tel. : (1) 48 39 56 00 - Telecopie : (1) 48 39 56 01