

= 2), pour 3 cas, l'information ne nous est pas parvenue. Pour la quinine, 5 des 6 échecs ont été rapportés à des insuffisances de posologie (< 20 mg/kg/J de quinine base pendant 5 jours); la cause de l'échec est inconnue dans un cas. Dans 4 cas, un second traitement par la quinine a été un succès. Dans un cas, le traitement par la quinine a été remplacé par l'association quinine-doxycycline, l'information manque pour un cas. Un échec de la méfloquine a été mentionné, le traitement de deuxième intention par l'halofantrine a été aussi un échec mais les conditions de prise du médicament ne sont pas précisées. Un échec a été notifié lors de l'association quinine-cycline pour une souche d'origine cambodgienne. Néanmoins, la compliance du patient n'a pas été parfaite (arrêt prématuré de la quinine per os). Ce patient a été traité par la suite par l'atovaquone avec succès. L'association halofantrine-quinine a présenté un échec lié à une intolérance à l'halofantrine (vomissement) et à une mauvaise compliance du patient pour la quinine (arrêt prématuré de la quinine per os). Le traitement par 7 jours de quinine a été un succès. Deux échecs dans le cadre d'un protocole thérapeutique comparant l'artémether-flumétol à l'halofantrine (insu non levé) sont à signaler.

Analyse de la chimiosensibilité in vitro

Pour la chloroquine, toutes régions confondues en 1997, 38 souches de *P. falciparum* sont résistantes sur 76 souches étudiées. En fonction des zones de chimiorésistance définies par le CSHPF [4], la différence des taux de chloroquinorésistance reste non significative, notamment à cause d'un effectif trop faible, entre la zone 2 [41,5% (N = 36)] et la zone 3 [57,5% (N = 40)] (Tableau 1). En agrégeant les données des cinq dernières années, la proportion de résistance du groupe 2 [37,6% (IC95% = 31,2%-44%)] est significativement moindre (p < 0.01) que celle du groupe 3 [53,5% (IC95% = 45,5%-61,5%)].

Tableau 1 - Évolution en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le CSHPF de l'intervalle de confiance à 95% du taux de la résistance à la chloroquine et au cycloguanil des isolats de *P. falciparum* importés en France entre 1993 et 1997 pour les souches non soumises à prophylaxie correspondante (n résistantes/ N testées) adressées au CNRCP et à l'IMTSSA.

	1993	1994	1995	1996	1997
Chloroquinorésistance					
Groupe-2	31%-63% (19/41)	24%-53% (17/45)	18%-44% (16/54)	23%-51% (18/50)	25%-58% (15/36)
Groupe-3	40%-72% (23/41)	24%-71% (9/19)	29%-65% (15/32)	35%-76% (14/25)	42%-73% (23/40)
Cycloguanil-résistance					
Groupe-2			10%-34% (10/50)	27%-45% (39/109)	33%-49% (65/158)
Groupe-3			27%-67% (12/26)	49%-78% (31/48)	62,5%-80% (75/105)

La proportion de résistance au cycloguanil (N = 263) est de 53,2% (IC95% = 47,1%-59,4%) en 1997. En fonction des zones (Tableau 1), le taux de résistance au cycloguanil est plus élevé (p < 0.001) pour les pays de zone 3 que pour les pays de zone 2. L'analyse de cette résistance ne montre pas d'évolution par rapport à l'année dernière. Cette différence devient significative si on compare 1997 à 1995 (p < 0.001) (Tableau 1).

Tableau 2 : Evolution en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le CSHPF de l'intervalle de confiance à 95%* du taux de birésistance à la chloroquine et au proguanil des isolats de *P. falciparum* importés en France entre 1995 et 1997 pour les souches non soumises à l'association chloroquine-proguanil en chimioprophylaxie (n résistantes/N testées) adressées au CNRCP et à l'IMTSSA.

	1995	1996	1997	Total
Groupe-2	3%-35% (3/22)	6,5%-31,5% (7/43)	3%-36,5% (3/21)	8%-25% (13/86)
Groupe-3	9,5%-65% (4/12)	12,5%-56% (6/19)	35%-87% (9/14)	27,5%-58% (19/45)

* test de Fisher-Snédecor

Trente cinq souches ont pu être analysées à la fois pour la chloroquine et pour le cycloguanil. Sur ces 35 souches, 12 sont résistantes aux deux molécules (Tableau 2). En zone 3, il existe une tendance à l'augmentation de la birésistance entre 1995 et 1997. Si on agrège les données de 1995 à 1997

(Tableau 2), la proportion de birésistance observée est significativement moindre en zone 2 qu'en zone 3 (p < 0.01).

L'halofantrine a été testée 189 fois. 4 souches sont apparues résistantes dont une qui présentait une résistance chimioprophylactique à la méfloquine (origine : Congo).

DISCUSSION

Les données d'échecs chimioprophylactiques documentés à la Savarine® dont nous disposons ne représentent pas à proportion d'échec de l'association proguanil-chloroquine car, comme pour toute CP, nous ne connaissons pas le nombre de sujets pour lequel la CP a prévenu la maladie.

Les échecs thérapeutiques documentés sont rares. La notion d'échec R1, R2 et R3 a été remplacée par une classification en deux types : l'échec thérapeutique précoce (ETP) et l'échec thérapeutique tardif (ETT). L'ETP nécessite un changement de traitement ou une adaptation de posologie. Il est à remarquer que si l'observation clinique est à la base du changement de traitement, la parasitémie doit toujours l'étayer. Les critères de l'ETP sont : i) l'apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave au J1, 2 ou 3 avec présence d'une parasitémie ; ii) la présence d'une fièvre au J2 avec une parasitémie supérieure à celle du J0 ; iii) une fièvre au J3 avec une parasitémie ; iv) une parasitémie au J3 égale ou supérieure à 25% de celle du J0 [5].

La représentation des pays, reflet des habitudes de voyage des personnes résidant en France, dans une même zone varie fortement (la Côte d'Ivoire (N = 104) vs le Liberia (N = 2) en groupe 2, le Cameroun (N = 71) vs l'Angola (N = 2) en groupe 3). Il est donc souhaitable de réaliser une surveillance de la chimiosensibilité par pays et non par groupe. La prescription de plus en plus fréquente de l'association chloroquine-proguanil, pourrait faire de la birésistance à cette association la base d'une nouvelle classification par pays. Le développement de nouvelles techniques de surveillance de la chimiosensibilité comme le test génomique récemment utilisé pour le proguanil pourrait permettre cette classification prenant en compte la disparité des pays et la birésistance.

CONCLUSION

Les données du CNRCP et de l'IMTSSA indiquent en 1997 une stabilité de la chloroquinorésistance du paludisme d'importation dans les zones d'où proviennent en plus grand nombre les isolats reçus. Pour le proguanil, l'augmentation de la chimiorésistance est significative entre 1995 et 1997. La birésistance (chloroquine et proguanil) a tendance à augmenter dans la zone 3 en Afrique où la pyriméthamine seule ou associée à la sulfadoxine (Fansidar®) est de plus en plus utilisée (données des grossistes). Pour les recommandations du CSHPF, considérant une fréquence de 50% de birésistance à la chloroquine et au cycloguanil, il apparaît que le Bénin doit être classé en groupe 3 et que le classement des autres pays devra être revu au cours des années à venir. Pour cela, il est souhaitable que les souches non soumises à chimioprophylaxie et provenant de pays où la chimiorésistance est mal connue soient analysées.

BIBLIOGRAPHIE

- Legros, F. Gay, M. Belkaid, M. Danis. Paludisme en France métropolitaine en 1996. Bull. Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation, 15-21 rue de l'école de médecine, 75270 Paris Cedex 06, 1997, 13, 1-53
- C. Longuet, R. Durand, O. Ramiliarisoa, R. Thor, J.C. Doury, J. Le Bras. Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1996. Bull. Epidémiol. Hebdom, 1997, 52
- R. Durand, O. Ramiliarisoa, Y. Sécardin, P. E. de Pécoules, L.K. Basco, J. Le Bras. DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. Trans. R. Soc. Trop. Med Hyg. 1997, 91, 460-61.
- Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. Bull. Epidémiol. Hebdom, 1997, 26.
- Organisation Mondiale de la Santé. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée, 1996, 1077, 12-13.

SITUATION EN FRANCE

LA LISTÉRIOSE HUMAINE EN FRANCE EN 1997 Données du Centre National de Référence des *Listeria*

CH. JACQUET, C. SAINT-CLOMENT, F. BROUILLE, B. CATIMEL, J. ROCOURT
Centre National de Référence des *Listeria*

Centre Collaborateur de l'OMS pour la listériose d'origine alimentaire, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15

I - INTRODUCTION

Le Centre National de Référence (CNR) des *Listeria* participe à la surveillance épidémiologique de la listériose humaine en France en évaluant l'incidence annuelle de cette infection et l'évolution de la répartition des différentes formes cliniques, en détectant toute augmentation anormale du nombre de cas et en prenant part à l'étude de la transmission alimentaire. Lors de l'augmentation du nombre de cas dus à des souches présentant les mêmes caractéristiques phénotypiques ou non, le CNR alerte immédiatement la Direction Générale de la Santé (DGS), le Réseau National de Santé Publique (RNSP), la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGC-CRF) ; si une augmentation du nombre de cas due à une souche unique, est confirmée, un dispositif d'enquête épidémiologique associant ces différents intervenants est mis en place afin d'identifier le véhicule alimentaire à l'ori-

gine.

gine des cas [2]. Le CNR caractérise également un certain nombre de souches de *L. monocytogenes* d'origine alimentaire dont l'utilité a clairement été démontrée lors des épidémies de 1993 et 1995 [1,3].

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

La surveillance de la listériose est effectuée à partir de souches envoyées par les biologistes hospitaliers (représentant 93 % des souches en 1997) et plus rarement par les biologistes privés. Ceci s'explique par la gravité de l'infection ou de la pathologie sous-jacente, qui implique fréquemment une hospitalisation en CHU ou CHR. Il s'agit d'un système de surveillance passif et en conséquence non exhaustif.

Les cas de listériose sont classés en listériose périnatale et listériose non périnatale selon les définitions suivantes : un cas de listériose périnatale est un cas où *L. monocytogenes* est isolée d'un site le plus souvent normalement stérile de la femme enceinte ou du nouveau-né ou du fœtus, la mère et l'enfant comptant pour un seul cas ; les cas ne répondant pas à cette définition sont des cas de listériose non périnatale, avec isolement d'une souche de *L. monocytogenes* à partir d'un site normalement stérile.

La forme clinique est une information collectée sur la feuille de renseignements accompagnant une souche. Elle est mentionnée le plus souvent, et à défaut elle est déduite du prélèvement d'où la souche a été isolée ou éventuellement renseignée lors d'un appel téléphonique au biologiste expéditeur de la souche.

Pour le calcul des incidences en million d'habitants, la source des populations utilisée est le BEH.

Les souches sont caractérisées en routine par sérotypie et lysotypie. Le typage moléculaire (principalement profils de macrorestriction d'ADN) est réservé aux situations épidémiologiques particulières.

III - LISTÉRIOSE HUMAINE EN 1997 EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

1) Listériose sporadique

Nombre de cas

Deux cent vingt-huit cas sporadiques ont été recensés en 1997, à partir des souches reçues au CNR (tableau 1). Selon ces données, l'incidence a été de 3,9 cas par million d'habitants.

Tableau 1 - Nombre de cas sporadiques répertoriés par le CNR des *Listeria*, incidence, répartition des formes périnatales et non périnatales depuis 1987 en France métropolitaine

Année	Nombre de cas	Incidence (par million d'habitants)	Forme périnatale nb (%)	Forme non périnatale nb (%)
1987*	366	6,3	185 (51)	181 (49)
1988*	397	7,1	171 (43)	226 (57)
1989*	410	7,3	192 (47)	217 (53)
1990*	305	5,4	111 (36)	194 (64)
1991*	387	6,8	170 (44)	216 (56)
1992	458 (276)***	7,9	153 (33)	303 (67)
1993	449 (38)***	7,9	144 (32)	305 (68)
1994	336	5,9	73 (22)	263 (78)
1995	301 (37)***	5,2	61 (20)	240 (80)
1996	220	3,8	59 (27)	161 (73)
1997	228 (14)***	3,9	53 (23)	175 (77)

* Données issues du CNR de Nantes.

** Un cas sans information sur la forme clinique en 1991, 2 en 1993.

*** Nombre de cas épidémiques.

Répartition temporelle des cas

La distribution trimestrielle du nombre de cas sporadiques de listériose en 1997 est donnée dans le tableau 2. Un pic dans le nombre de cas de listériose est observé pour le troisième trimestre.

Tableau 2 - Distribution trimestrielle des cas sporadiques de listériose par forme cliniques en France métropolitaine en 1997

	Formes périnatales	Formes non périnatales	Total
1 ^{er} trimestre	14	34	48
2 ^e trimestre	16	39	55
3 ^e trimestre	13	61	74
4 ^e trimestre	10	41	51
Total	53	175	228

Répartition géographique

Selon la région, l'incidence a varié de 0 à 6,7 cas par million d'habitants. Champagne-Ardenne, Basse-Normandie et Bretagne étaient les régions avec les incidences les plus élevées. A l'inverse, Corse, Picardie et Alsace avaient les plus basses incidences (figure 1).

Répartition suivant la forme clinique

Formes périnatales : 53 cas (23 % des cas de listériose).

Une diminution importante du nombre des formes périnatales a été observée en 1993 et depuis cette date, le nombre de ces formes demeure à peu près constant (tableaux 1 et 2).

Formes non périnatales : 175 cas (77 % des cas de listériose).

La distribution des formes non périnatales met en évidence une grande stabilité :

- septicémies/bactériémies : 110 cas (66 %),
- infections du système nerveux central : (45 cas (26 %),

- autres formes : 20 cas (11 %).

Parmi les 144 cas (82 %) pour lesquels l'information sur le terrain était connue, 6 % n'avait pas de terrain connu ; cancer, cirrhose, éthyliisme, diabète, dialyse, transplantation d'organes et traitement immunosuppresseur, en association ou non, ont été mentionnés pour 77 % d'entre eux en association ou non.

En 1997, la distribution des cas par âge a montré que 65 % des cas sont apparus après 60 ans, 33 % entre 21 et 60 ans, et 2 % avant 20 ans, toutes formes cliniques confondues. Soixante-six pour cent des patients étaient de sexe masculin. Cette prédominance de la listériose chez la classe d'âge supérieure à 60 ans et chez l'homme est bien connue [4].

Caractéristiques antigéniques des souches

La répartition des sérovars est la suivante :

- 118 cas (52 %) dus à des souches du sérotype 1/2 : sérovar 1/2a, 72 cas, sérovar 1/2b, 39 cas, sérovar 1/2c, 6 cas, et sérovar 1/2 immobile, 1 cas ;
- 2 cas (1 %) dus à des souches du sérotype 3 : sérovars 3a et 3b, 1 cas ;
- 105 cas (46 %) dus à des souches du sérovar 4b ;
- 3 cas (1 %) dus à des souches de sérovar non désigné.

2) Épidémie

L'analyse régulière des résultats du typage a permis de détecter une augmentation du nombre de cas causés par des souches du sérovar 4b, lysovar 2389 : 2425 : 1444 : 47 : 52 : 340 +/- 108 et même pulsovar. Au total, 14 cas épidémiques ont été identifiés entre le 07.04.97 et le 23.08.97. Ces cas étaient répartis sur 10 départements, 9 d'entre eux (64 %) résidant en Normandie. Les formes cliniques observées étaient pour 36 % des formes périnatales, et pour 64 % des formes non périnatales, dont 89 % d'infection du système nerveux central et 11 % de septicémie/bactériémie.

Les investigations menées par le RNSP, la DGS, la DGAI et la DGCCRF et le CNR ont conduit à identifier comme véhicule alimentaire de cette épidémie 2 fromages à pâte molle, Livarot et Pont l'Évêque, fabriqués par un même établissement. L'ensemble des recherches a montré que la contamination par *Listeria monocytogenes* provenait du lait, et il a été possible d'identifier le producteur de lait ainsi que la vache excrétrice.

IV - LISTÉRIOSE HUMAINE EN 1997 DANS LES DOM-TOM

Six cas de listériose ont été identifiés dans les DOM-TOM en 1997 : Réunion, 3 formes périnatales ; Guyane, 2 formes périnatales ; Martinique, 1 forme non périnatale (septicémie/bactériémie).

V - CONCLUSION

L'année 1997 a été caractérisée par un nombre de cas sporadiques de listériose très similaire à celui de 1996 [228 cas contre 220 [4]], confirmant la diminution observée depuis 5 ans.

La caractérisation fine des souches de *L. monocytogenes* responsables d'infections humaines ainsi que la centralisation des informations et des résultats sont des éléments essentiels pour une surveillance efficace de la listériose humaine à l'échelle nationale. Bien que le recueil des souches ne soit pas exhaustif, cette analyse régulière permet toutefois de détecter les phénomènes épidémiques d'un petit nombre de cas. Il convient donc de souligner que l'envoi régulier au CNR des souches de *L. monocytogenes* isolées par les biologistes est fondamental pour cette surveillance. Qu'ils soient ici remerciés pour leur active participation.

L'inscription de la listériose comme maladie à déclaration obligatoire depuis mars 1998 (décret n° 98-169 du 13 mars 1998 et arrêté du 10 avril 1998) permettra de disposer de 2 systèmes de surveillance de cette infection et d'avoir une meilleure évaluation des caractéristiques de la listériose en France.

RÉFÉRENCES CITÉES

- [1] Goulet V., Jacquet Ch., Vaillant V., Rebière I., Mouret E., Lorente C., Maillot E., Stainer F., Rocourt J., **Listeriosis from consumption of raw-milk cheese.** Lancet, 1995, 345, 1581-1582.
- [2] Goulet V., **Investigations en cas d'épidémie de listériose.** Méd. Mal. Infect., 1995, 25, 184-190.
- [3] Goulet V., Rocourt J., Rebière I., Jacquet Ch., Moyse C., Dehaumont P., Salvat G., Veit P., **Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993.** J. Infect. Dis., 1998, 177, 155-160.
- [4] Rocourt J., Jacquet Ch., Brouille F., Saint-Clément C., Catimel B., **La listériose humaine en France en 1995 et 1996 - Données du Centre National de Référence des *Listeria*.** Bull. Épidémiol. Hebdom., 1997, 41, 186-187.

Figure 1 - Incidence régionale des cas sporadiques de listériose en 1997

