

# Autres zoonoses et encéphalopathies subaïgues spongiformes transmissibles

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14



# La brucellose humaine en France de 1998 à 2000

**Sources** : déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de la santé publique

**Synthèse** réalisée par : l'Institut de Veille Sanitaire (U. Durr, M. Valenciano, V. Vaillant)

**Mots clés** : Brucellose, zoonose

**E-mail** : v.vaillant@invs.sante.fr

## 1. Introduction

La brucellose est une zoonose dont la transmission à l'homme se fait par contact direct avec des animaux infectés, par ingestion d'aliments contaminés ou par inhalation. Cinq espèces de *Brucella* sont pathogènes pour l'homme : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis* et *B. canis*.

## 2. Modalités et qualité du système de surveillance

### 2.1. Objectifs de la déclaration obligatoire

La déclaration obligatoire des cas de brucellose humaine a pour objectifs de détecter des cas groupés, de suivre l'évolution de l'incidence de la maladie et de décrire ses principales caractéristiques épidémiologiques (distribution géographique des cas, âge, sexe, catégorie professionnelle, expositions à risque). En France, dans un contexte d'éradication de la brucellose animale [1], la déclaration représente un indicateur permettant d'apprécier l'impact sur l'incidence humaine des programmes de contrôle de la brucellose animale.

### 2.2. Définition des cas

Un cas est défini comme une personne présentant des signes cliniques de brucellose associés à une sérologie positive ou à un isolement de *Brucella*.

### 2.3. Qualité du système de surveillance

Entre 1998 et 2000, 131 cas de brucellose ont été déclarés : 31 cas en 1998, 56 en 1999 et 44 en 2000.

L'exhaustivité de la déclaration n'a pas été évaluée mais une enquête réalisée en 2001 auprès de l'ensemble des laboratoires hospitaliers (N = 392) et des laboratoires d'analyse biologiques et médicales (LABM) (N = 3858) fournit des éléments d'appréciation. Les 2085 laboratoires répondants (taux de participation = 49 %) ont signalé un total de 265 sérologies positives en 1999 et de 268 en 2000. Même si ces sérologies positives ne peuvent pas être interprétées comme des nouveaux cas (elles incluent des sérologies de brucelloses chroniques et plusieurs sérologies d'une même personne) elles suggèrent une sous-notification des cas dans la DO.

#### 2.3.1. Délai de déclaration

Le délai médian entre le début des signes et la date de déclaration à la DDASS est de 34 jours (33 en 1998, 36 en 1999 et 40 en 2000). La déclaration tardive s'explique en partie par le délai entre le début des signes et la confirmation du diagnostic (médiane 19 jours, moyenne 41 jours). Une fois le diagnostic confirmé, le délai médian de déclaration des cas aux DDASS est de 10 jours (moyenne de 21 jours). Ce dernier varie peu d'une année à l'autre, les médianes étant de 9 jours en 1998 et 1999 et de 10 jours en 2000.

## 3. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 3.1. Diagnostic

De 1998 à 2000, le diagnostic a été réalisé par la sérologie seule pour 94 cas (72 %), par la sérologie et l'isolement de *Brucella* pour 26 cas et par l'isolement seul pour 11 cas. L'espèce a été précisée

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **131 cas déclarés de 1998 à 2000** et stabilité de l'incidence des cas déclarés depuis 1996.

● **Prédominance de *B. melitensis*** (91 %).

● **Localisation prédominante** dans le sud de la France, en particulier dans les Alpes.

● **Prédominance masculine** et majorité des cas adultes.

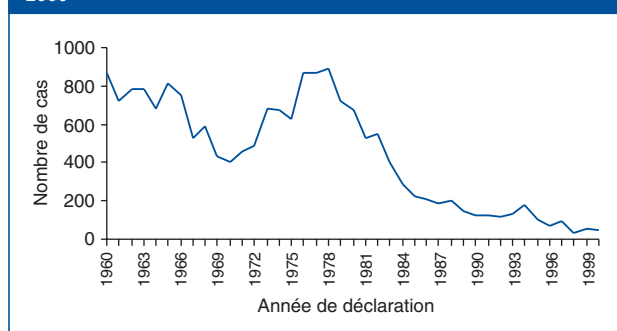
● **Expositions à risque** : consommation de fromage frais (59 %) et travail exposé (15 %).

pour 22 (59 %) des 37 cas pour lesquels *Brucella* a été isolée : 20 cas étaient des *B. melitensis* (91 %), *B. abortus* et *B. suis* ont été isolés une fois.

### 3.2. Evolution de l'incidence

L'incidence des cas déclarés a diminué de façon importante, passant d'environ 900 cas pour 100 000 habitants en 1978 [2, 3, 4, 5] à 0,13 cas pour 100 000 en 1996. L'incidence est globalement stable depuis : 0,15/100 000 en 1997 et 0,07/100 000 cas en 2000 (figure 1).

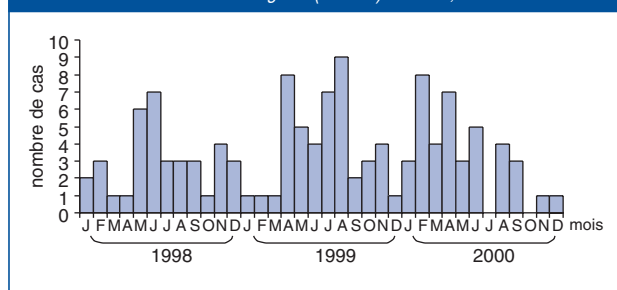
Figure 1 : Nombre de cas de brucellose déclarés, France 1960-2000



### 3.3. Répartition temporelle des cas

On n'observe pas de saisonnalité au cours des trois années 1998 à 2000 (figure 2). En 1998 le maximum de cas est observé au mois de juin (N = 8), en 1999 en avril (N= 9) et en 2000 en février (N = 8).

Figure 2 : Distribution mensuelle des cas de brucellose déclarés selon la date de début des signes (N=122). France, 1998-2000



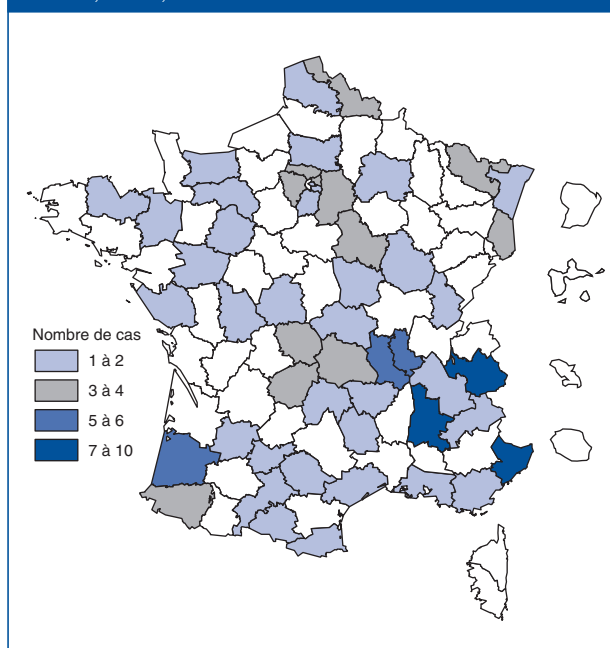
### 3.4. Répartition géographique

Des cas de brucellose ont été déclarés dans 53 départements (figure 3). La zone avec le plus de cas déclarés se situe dans les Alpes avec 9 cas dans les Alpes Maritimes, 7 en Savoie et 7 dans la Drôme.

### 3.5. Répartition par âge et par sexe

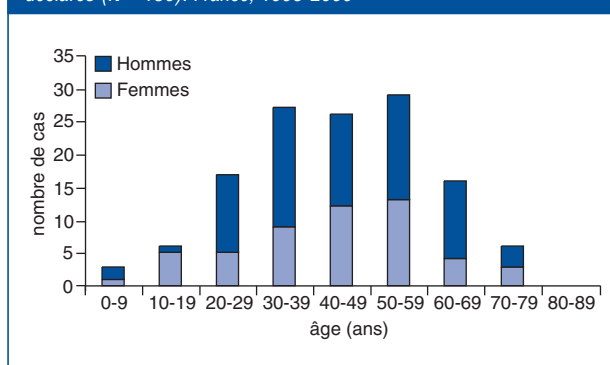
De 1998 à 2000, le sexe ratio Homme / Femme est de 1,5 contre 2 en 1997 (figure 4).

Figure 3 : Distribution par département des cas de Brucellose déclarés, France, 1998-2000



L'âge médian est de 44 ans (minimum 6 ans, maximum 78 ans). La plupart des cas (63 %) sont des adultes de 30 à 59 ans. La proportion de cas âgés de moins de 18 ans diminue par rapport à 1997 : elle est de 6,9 % entre 1998-2000 contre 15,6 % en 1997. La distribution par âge ne diffère pas entre les hommes et les femmes (moyenne d'âge 44 ans pour les hommes, 43 ans pour les femmes) (figure 4).

Figure 4 : Répartition par sexe et par âge des cas de brucellose déclarés (N = 130). France, 1998-2000



### 3.6. Répartition par catégorie socio-professionnelle

Parmi les 88 cas qui exerçaient une activité professionnelle, 19 (21,6 %) signalait une profession considérée à risque pour la brucellose : 5 travaillaient dans un abattoir, centre d'équarrissage ou laboratoire et 14 exerçaient un métier en rapport avec l'élevage ou l'agriculture. Parmi les 12 cas pour lesquels aucune indication sur la profession n'était disponible, 6 avaient moins de 18 ans.

Le sexe ratio H/F pour les personnes exerçant une profession à risque est de 2,2, alors qu'il est de 1,6 pour l'ensemble des autres cas en exercice professionnel.

### 3.7. Expositions à risque

La fiche de déclaration obligatoire recueille les informations suivantes sur les sources de contamination potentielles : travail exposé, contact avec des animaux infectés, manipulation de fumier de brebis ou de chèvre, consommation de lait de brebis ou de chèvre, consommation de fromage frais. Plusieurs sources possibles de contamination peuvent être signalées sur la fiche pour une même personne.

Pour les expositions alimentaires, 60 % des cas avaient signalé avoir consommé du fromage frais et 24 % du lait de brebis ou de chèvre. Pour les autres expositions, 15 % des cas avaient un travail exposé, 15 % disaient avoir été en contact avec des animaux infectés et 12 % avaient manipulé du fumier. Pour 26 cas (20 %), aucune source probable de contamination n'était signalée.

Pour 17 cas (13 %), le lieu de contamination suspecté était un pays du bassin Méditerranéen.

## 4. Cas groupés

Parmi les 19 cas avec signalement d'autres cas de brucellose dans l'entourage, 6 indiquaient comme lieu probable de contamination un autre pays (Portugal, Espagne, Algérie, Turquie) et 2 un fromage d'origine non française. Pour les 9 cas dont le lieu probable de contamination signalé était la France, 5 correspondaient à des personnes ayant été en contact avec un foyer de brucellose ovine survenu dans la Drôme en 2000 où plusieurs troupeaux avaient été abattus.

## 5. Discussion

L'incidence de la brucellose humaine continue à diminuer. Cependant, en raison de sa sous-déclaration elle reste sous-estimée. Pour évaluer la situation réelle de cette maladie en France, il est important que tout les nouveaux cas soient déclarés. Les nouvelles procédures de notification prévoient que les LABM signalent eux aussi les cas ce qui augmentera probablement l'exhaustivité de la déclaration.

La définition de cas actuelle est peu spécifique, une seule sérologie positive étant difficilement interprétable. Ainsi la nouvelle DO brucellose comprendra deux niveaux de définition de cas : les cas certains (signes cliniques associés à un isolement, ou à une augmentation du titre d'anticorps ou à une immunofluorescence directe positive) et les cas possibles (sérologie positive associée à des signes cliniques).

L'isolement de *Brucella* qui n'est réalisé que pour 28 % des cas signalés, reste le seul diagnostic certain et permet d'identifier l'espèce. La création du CNR brucellose permettra de typer les souches isolées et ainsi de mieux orienter sur la source d'infection (comparaison à des souches animales, souches fréquentes ou rares en France).

Le long délai de signalement rend difficile l'investigation des cas et l'identification de la source de contamination, l'exposition ayant pu avoir lieu des mois auparavant. Les informations recueillies sur la fiche de déclaration ne suffisent pas à identifier la source d'infection. De ce fait, une étude cas-témoins nationale est prévue afin de déterminer les facteurs de risque de la brucellose en France et d'adapter les mesures de contrôle à la situation actuelle.

## 6. Références

1. GARIN-BASTUJI B., DELCUEILLERIE F. Les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000. Situation épidémiologique – Programmes de contrôle et d'éradication. Médecine et Maladies Infectieuses 2000 ; 31 Suppl2 : 202-16
2. MAILLOT E. La brucellose en France en 1996. Bull Epidemiol Hebd. 1998 ; numéro spécial mars : 41.
3. MAILLOT E., TCHAKAMIAN S. La brucellose en France en 1995. Bull Epidemiol Hebd 1997 ; numéro spécial février : 32.
4. TCHAKAMIAN S., LEPOUTRE A., PIERRE V. La brucellose en France de 1990 à 1994. Bull Epidemiol Hebd 1996 ; 34 : 146-8
5. MAILLOT E. La brucellose humaine en France en 1997. Bull Epidemiol Hebd. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives récentes. Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France, avril 1999 101-3.



# La leptospirose en France de 1998 à 2000

**Sources** : CNR et Laboratoires de Microbiologie correspondants

**Synthèse** réalisée par G. Baranton et D. Postic du CNR des Leptospires, Institut Pasteur, Paris

**Mots clés** : Leptospirose - Epidémiologie - Facteurs de risque - Répartition spatio-temporelle

**E-mail** : gbaran@pasteur.fr ; dpostic@pasteur.fr

## 1. Modalités et Qualité du système de surveillance

### 1.1. Objectif

Donner une image de l'évolution leptospirienne ne prétendant ni à l'exhaustivité, ni à une parfaite représentativité, mais qui soit parfaitement comparable d'une année sur l'autre.

### 1.2. Définition de cas

La définition de cas est biologique et à visée épidémiologique. La désaffectation et les performances modestes de la bactériologie, ainsi que la faible utilisation de la PCR, ont conduit à retenir essentiellement une définition sérologique des cas :

- En Métropole, la présence d'anticorps envers l'un des antigènes pathogènes à un taux supérieur au 1/100 en Micro Agglutination Test (MAT).
- Dans les régions de haute endémie (Nouvelle-Calédonie, la Réunion, Polynésie Française), où l'incidence de la maladie est beaucoup plus importante ( $\geq 10/100\ 000$  habitants), la fréquence des anticorps résiduels incite à retenir un seuil plus élevé : 1/400.

### 1.3. Les modalités de fonctionnement du système de surveillance

Afin de regrouper l'ensemble des résultats sur le territoire national, des contacts sont établis avec tous les laboratoires qui pratiquent le MAT (de 9 à 16 sérogroupes sont habituellement

testés), et communiquent résultats et informations au CNR :

– En Métropole : Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Purpan, Toulouse (Dr BAURIAUD), Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon (Dr TIGAUD), Laboratoire de Sérologie Spécialisée des Laboratoires MERIEUX, Lyon (Dr DENOYEL), Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier (Dr BRUN). Cependant, il est à noter que deux des trois plus grands laboratoires privés d'analyses de biologie médicale, situés à Lille et à Bordeaux, dont le recrutement déborde largement le cadre régional (jusque dans les DOM/TOM), ne fournissent aucune information épidémiologique, y compris l'origine géographique du malade. Ceci contribue à biaiser fortement les données de distribution des cas dans ces deux régions (Tableau 1).

– Dans les DOM/TOM : Laboratoire des Leptospores de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (Dr PEROLAT), Laboratoire de Bactériologie du Centre Hospitalier de St Pierre, La Réunion (Dr MICHAULT), Laboratoire de Biologie Médicale du Centre Hospitalier Territorial de Papeete, Tahiti (Dr RODA).

Des fiches portant les renseignements cliniques et épidémiologiques recueillis auprès des patients sont remplies par les médecins et adressées au laboratoire en même temps que le prélèvement ou après le rendu du résultat. La saisie de ces données a été effectuée jusque mi-2000 sur le logiciel Dbase puis sur EpiSurv. Ces données ont été analysées sur Dbase et les graphiques générés sur Excel.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **De 267 à 306 cas annuels** en métropole et de 266 à 453 dans les DOM-TOM.

● **Fluctuations annuelles** peu marquées en Métropole : peu de fluctuations mensuelles d'une année sur l'autre.

● **En France métropolitaine**, incidence maximale en Aquitaine, Basse Normandie et Champagne Ardennes.

● **28 % des cas dus au séro-groupe** *Icterohaemorrhagiae* et 21 % des cas dus au séro-groupe *Grippotyphosa*.

Tableau 1 Incidence régionale de la leptospirose, France, 1998 à 2000

	Total des cas	Incidence/ 100 000 habitants
<b>Alsace</b> 67-68	12	0,33
<b>Aquitaine *</b> 24-33-40-47-64	101	1,14
<b>Auvergne</b> 03-15-43-63	10	0,24
<b>Bourgogne</b> 21-58-71-89	8	0,16
<b>Bretagne</b> 22-29-35-56	55	0,62
<b>Centre</b> 18-28-36-37-41-45	38	0,51
<b>Champagne Ardennes</b> 08-10-51-52	41	1,01
<b>Corse</b> 20	3	0,38
<b>Franche-Comté</b> 25-39-70-90	32	0,93
<b>Ile-de-France</b> 75-77-78-91-92-93 94-95	111	0,33
<b>Languedoc- Roussillon</b> 11-30-34-48-66	5	0,08
<b>Limousin</b> 19-23-87	17	0,75
<b>Lorraine</b> 54-55-57-88	27	0,41
<b>Midi-Pyrénées</b> 09-12-31-32-46-65-81-82	38	0,49
<b>Nord, Pas-de-Calais *</b> 59-62	87	0,72
<b>Basse-Normandie</b> 14-50-61	46	1,07
<b>Haute Normandie</b> 27-76	13	0,18
<b>Pays de la Loire</b> 44-49-53-72-85	88	0,91
<b>Picardie</b> 02-60-80	10	0,17
<b>Poitou-Charentes</b> 16-17-79-86	39	0,83
<b>Provence-Alpes-Côte d'Azur</b> 04-05-06-13-83-84	6	0,03
<b>Rhône-Alpes</b> 01-07-26-38-42-69 73-74	54	0,31
<b>Total</b>	843	0,49

\* Deux laboratoires de ces régions ne fournissant aucun renseignement (notamment sur la provenance des patients), le nombre de cas enregistrés pour ces 2 régions peut être surestimé

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 2.1. Variations annuelles

- En Métropole, l'endémie leptospiroïenne apparaît modérée et exceptionnellement stable ces trois années par rapport à la décennie précédente (Figures 1 et 4).
- Dans les DOM/TOM (Figure 2), à côté des fluctuations de l'incidence liées aux conditions climatiques, il faut surtout souligner les fluctuations dues à l'hétérogénéité dans l'accès au diagnostic, la baisse (La Réunion, Mayotte) ou la cessation (Tahiti) des activités du laboratoire correspondant local. Ainsi en Nouvelle-Calédonie, les cas diagnostiqués par PCR en 1997 s'ajoutent à ceux diagnostiqués par la sérologie, seule comptabilisée les années suivantes.

Figure 1 : Nombre de cas de leptospirose diagnostiqués en France Métropolitaine selon l'année

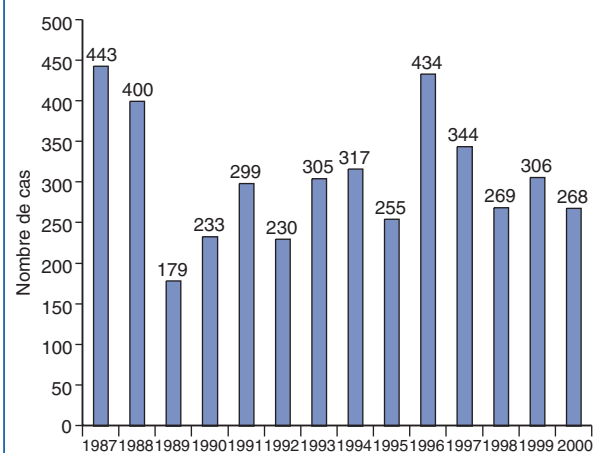
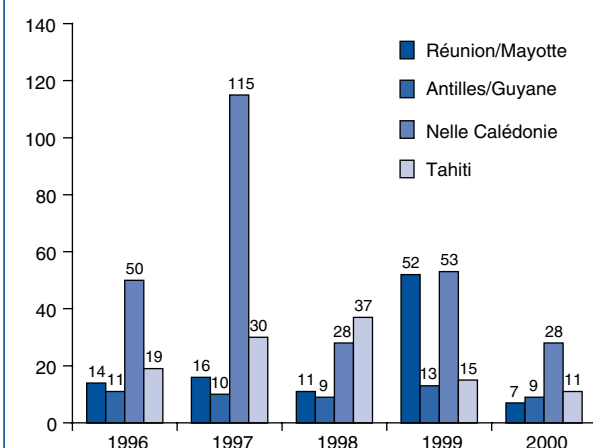


Figure 2 : Incidence de la leptospirose dans les DOM/TOM. Nombre de cas /100 000 habitants

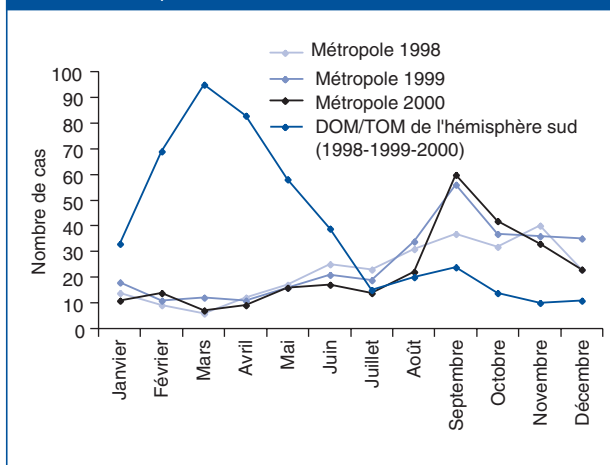




## 2.2. Variations mensuelles

- La répartition mensuelle des cas en Métropole (Figure 3) fait apparaître, en 1998, un léger aplatissement de la courbe avec un décalage en Octobre du « pic estivo-automnal » généralement observé en Septembre, comme en 1998, 1999 et les années précédentes (1).
- De façon symétrique, la courbe mensuelle pour les trois années 1998 à 2000 dans les quatre DOM/TOM de l'hémisphère sud montre un décalage de 6 mois du maximum par rapport à la métropole avec un « pic saisonnier » en Mars (Figure 3).

**Figure 3 :** Variations saisonnières de l'incidence de la leptospirose, en France métropolitaine et dans les DOM/TOM



## 2.3. Sur le plan géographique

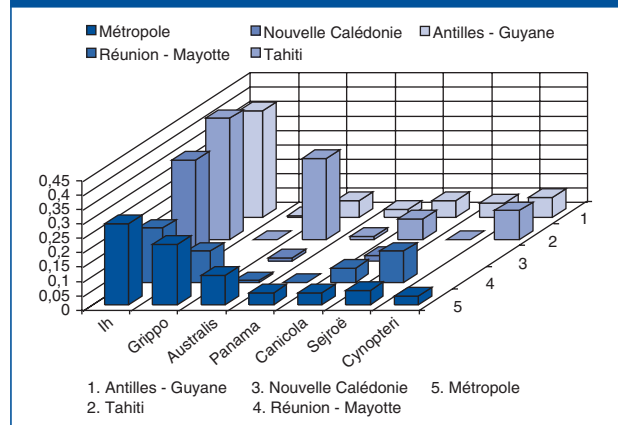
Le cumul de trois années montre une relative stabilité des régions d'incidence maximale en Métropole, avec pour 100 000 habitants, plus de 1 cas en Aquitaine, Champagne Ardennes et Basse-Normandie, puis plus de 0,9 cas en Franche Comté et Pays de Loire, et 0,83 cas en Poitou-Charentes. Il faut cependant tempérer le résultat de l'Aquitaine par la remarque faite au paragraphe 1.3 (Tableau). Cependant, les taux d'incidence en Métropole restent loin de ceux des DOM/TOM (Figure 2).

## 2.4. Distribution des sérogroupes

Elle varie selon les zones géographiques et climatiques, mais est généralement assez stable dans un endroit donné (Figure 4). Quelle que soit la zone géographique concernée, le sérotype Icterohaemorrhagiae est le plus fréquemment observé. Les variations les plus importantes concernent les deux sérogroupes :

- Grippytyphosa, en seconde place en Métropole, il est absent des DOM/TOM à l'exception de Mayotte où il est le premier responsable des cas humains.
- Australis, très rare en Nouvelle Calédonie et à la Réunion, il est au contraire très fréquent en Polynésie.

**Figure 4 :** Incidence des principaux sérogroupes responsables de leptospirose humaine



## 2.5. La leptospirose humaine

Globalement, les dossiers sont documentés pour 40 à 57 % des patients ayant eu une sérologie positive.

### Age-Sexe

La prépondérance masculine est évidente (81 %). L'âge moyen de survenue de la maladie est de 43 ans chez les femmes et de 40 chez les hommes.

### Contexte professionnel ou occupationnel

Sur les trois ans ont été répertoriés : 83 agriculteurs éleveurs, 33 travailleurs du bâtiment, 14 égoutiers, assainissement – voirie, 7 employés de filière alimentaire ou stockage, 6 jardiniers, 5 employés en pisciculture, 5 militaires, 3 vétérinaires, 2 marinières, 1 pompier, 1 moniteur en canoë kayak. Comme à l'accoutumée, les retraités ou inactifs sont la catégorie la plus représentée (42 %), suivis des écoliers, étudiants, enfants (20 %), puis les professions non exposées. Parmi les activités à risques, généralement dans un cadre de loisirs, on note 75 % de contacts avec l'eau douce, notamment en rivières. Les baignades, suivies de la pêche, étant les circonstances favorisant les plus fréquentes. Des contacts avec des animaux sont signalés dans 74 % des cas, le plus souvent des rats, des rongeurs ou des chiens, plus rarement des animaux de rente.

A noter qu'en 1999-2000, une enquête cas-témoins sur les facteurs de risque de leptospirose a été réalisée par l'InVS, retrouvant de façon significative les facteurs favorisant suivants : professions exposées, contact avec l'eau douce, présence de rongeurs dans l'environnement et notion de blessure (3).

### Symptomatologie

La fièvre est présente dans 92 % des cas, un syndrome algique dans 66 %, des signes rénaux dans 49 %, un ictère dans 45 %, des signes hémorragiques ou thrombopénie dans 38 %, une méningite dans 23 %, des signes oculaires (précoces : conjonctivite ou tardifs : uvéite) dans 22 %, une encéphalite dans 10 % et des signes bronchopulmonaires dans 7 %.

### 3. Discussion – Conclusion

Ces trois dernières années, les données sur la leptospirose ont été très homogènes en Métropole, montrant une endémie moyenne, principalement due aux sérogroupes *Icterohaemorrhagiae* et *Grippotypfosa*. Les zones les plus touchées sont la Franche-Comté et la Champagne Ardennes à l'est, et l'ensemble de la partie ouest de la France.

Au niveau des DOM /TOM, des difficultés dans le maintien local des activités diagnostiques se traduisent par des fluctuations dans le nombre de cas détectés.

Au total, les données épidémiologiques montrent une assez grande stabilité par rapport à celles des années précédentes (4). Depuis 1987, la surveillance est assurée dans des conditions homogènes et deux périodes de recrudescence ont été enregistrées en Métropole : 1987-1988 et 1996-97. Si les premières coïncidaient avec une pluviométrie élevée, ce n'était pas le cas de la seconde période pour laquelle les raisons de la recrudescence restent obscures. Depuis 1996, l'essentiel de ces données est disponible sur le Web (2).

### 4. Références

1. 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. Leptospirose (CNR), pages 105-107.
2. Epidémiologie de la leptospirose en France, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000.  
<http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/Leptospira.html>
3. NARDONE A. *et al.* Les facteurs de risque de leptospirose : une étude cas-témoins nationale. Méd. Mal. infect., 2001, 31, suppl. 2, 2855-2875.
4. BARANTON G., POSTIC D. La leptospirose humaine en France de 1986 à 1992. Méd. Mal. infect., 1993, 23, 499-503.

# La fièvre hémorragique à syndrome rénal (FHSR) en France, 1999-2000

## principales caractéristiques épidémiologiques

**Sources :** Centre National de Référence des Arbovirus et des fièvres hémorragiques virales, Institut Pasteur et laboratoires correspondants

**Synthèse** réalisée par Zeller Hervé, Coudrier Daniel, Murgue Bernadette, Centre National de Référence des arbovirus et fièvre hémorragiques, Institut Pasteur

**Mots clés :** hantavirus, rongeur ; fièvre hémorragique à syndrome rénal

**E-mail :** zeller@cervix-lyon.inserm.fr

### 1. Introduction

La fièvre hémorragique à syndrome rénal ou FHSR, qui résulte d'une infection par un hantavirus, est rencontrée en Europe et en Asie, et cause plus de 200 000 hospitalisations dans les pays endémiques chaque année. Les hantavirus appartiennent à la famille des Bunyaviridae, genre *Hantavirus* qui comprend plusieurs génotypes. Ce sont des virus enveloppés, à ARN segmenté, d'une taille de 80 à 120 nm de diamètre. Ils sont rencontrés en Asie, en Europe et sur le continent américain. En Europe, la FHSR ou néphropathie épidémique avait été identifiée au niveau clinique avant la découverte de l'agent causal, le virus Puumala (PUU) chez un campagnol en 1983. Le virus PUU circule en Europe du Nord atteignant le nord-est de la France. Le virus Dobrava est aussi responsable de FHSR dans les Balkans et plus récemment en Estonie, Hongrie et Allemagne, de même que le virus Séoul inféodé aux rats et cosmopolite. Sur le continent américain, à partir de 1993, des syndromes pulmonaires à hantavirus (HPS) sont décrits (virus Sin Nombre, Andes...) avec un taux de létalité pouvant atteindre 50 % (1). Chaque hantavirus est inféodé à une espèce particulière de rongeurs, qui appartiennent aux genres soit *Murinae* ou *Arvicolinae* en Eurasie ou au genre *Sigmodontinae* en Amérique. En Europe, le campagnol roussâtre, *Clethrionomys glareolus*, est le rongeur réservoir du virus PUU. Ce campagnol présente une aire de distribution géographique qui va du nord de l'Espagne et de l'Italie à la Scandinavie et la Russie. L'homme se contamine généralement par inhalation de poussières contaminées par les excréta de ces rongeurs.

L'incubation est variable, en général de 2 à 4 semaines.

Le tableau clinique associe un syndrome grippal avec des algies sévères (lombalgies et céphalées), associé à des troubles de l'accommodation, une atteinte rénale dans la moitié des cas et d'évolution favorable. Les signes hémorragiques sont discrets, une atteinte pulmonaire, généralement modérée, est aussi parfois présente (2).

Plusieurs études cas témoins (3) ont montré que le risque d'infection est lié à la génération d'aérosol potentiellement infectieux en liaison avec des activités de manipulations de bois, et activités dans des locaux inhabités non aérés colonisés par ces rongeurs (nettoyage...). Le fait de rencontrer fréquemment des rongeurs dans l'environnement habituel est aussi cité de même que les captures de rongeurs sans précautions.

### 2. Surveillance de la FHSR

#### 2.1. Objectifs

La surveillance de la FHSR au niveau humain permet : de mesurer l'importance de la FHSR en France, d'en dresser la répartition géographique, d'en suivre les variations saisonnières et les fluctuations cycliques, de suivre l'évolution de chaque foyer, de sensibiliser le personnel médical et de préciser les facteurs de risque d'infection, afin de proposer des mesures adéquates de prévention et de contrôle.

### LES POINTS ESSENTIELS :

- De 1993 à 2000, 9 241 demandes de sérologie pour FHSR soumises au CNR dont 701 positives (6,7 %).
- La fièvre hémorragique à syndrome rénal est présente essentiellement dans le quart Nord-est de la France.
- Un pic épidémique est noté tous les trois ans.
- Une flambée est attendue en 2002 en France et en Belgique.

Cette surveillance peut associer un volet rongeur pour étudier la circulation virale au sein des populations de rongeurs réservoir potentiels et approcher la dynamique de l'infection et les mécanismes d'excrétion du virus.

### 2.2. Modalités de la surveillance

Le diagnostic de FHSR est assuré en France par le CNR des Arbovirus et des Fièvres Hémorragiques Virales, ce qui permet d'avoir une image exhaustive de la situation épidémiologique. Le diagnostic biologique de FHSR est réalisé par sérologie avec détection d'anticorps sérique IgM et IgG vis-à-vis des virus Hantaan et Puumala. Les patients présentent en majorité des anticorps IgM au cours la première semaine de la maladie. Eventuellement une apparition différée des IgM spécifiques peut aboutir à un sérodiagnostic faussement négatif. En cas de détection d'IgM isolées sans IgG spécifiques correspondantes, un second prélèvement à 5-15 jours d'intervalle est nécessaire pour confirmer le diagnostic car des activations polyclonales d'IgM à l'origine de fausses positivité sont parfois observées. La détection du génome viral par RT-PCR de même que les tests de séroneutralisation ne sont pas réalisés en routine et sont réservés à des recherches spécifiques. L'isolement viral n'est pas pratiqué.

**Données collectées :** Une demande de renseignements cliniques et épidémiologiques est envoyée systématiquement avec tout résultat positif. Le retour de ces informations permet de mieux définir les tableaux cliniques et biologiques et d'apprécier les modes de contamination.

**Acteurs de la surveillance :** La recherche d'hantavirose est demandée par les cliniciens, en milieu hospitalier en fonction du contexte clinique, souvent en association avec la leptospirose, principalement dans les régions Nord-Est de la France. Au niveau clinique, le relais principal est le centre hospitalier de Charleville-Mézière. Il n'y a pas de définition clinique mais tout patient présentant un syndrome grippal, algique associé à une protéinurie et une thrombopénie est à considérer comme suspect d'infection à hantavirus. De très rares demandes proviennent de l'extérieur du territoire métropolitain.

### 3. Qualité du système de surveillance

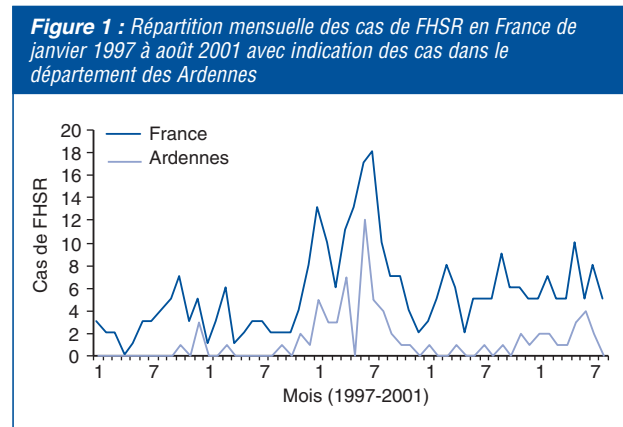
Le système de surveillance est basé sur les données collectées. Jusqu'à présent, le CNR réalise l'ensemble des demandes d'analyses, ce qui permet d'obtenir une image exhaustive de la situation, aucun cas d'HFRS n'ayant été signalé en France métropolitaine par ailleurs. Selon le contexte, un dialogue direct avec les cliniciens est établi, permettant des échanges rapides d'informations. Pour tout cas positif ou douteux, le CNR envoie une fiche de renseignement en même temps que le résultat que le médecin doit remplir. Le taux de retour des fiches épidémiologiques

entre 1997 et 2000 est de l'ordre de 54 % variant de 45 à 61 % selon les années. Les données de surveillance de la FHSR en France sont comparables avec celles observées en Belgique (4) où le CNR Belge rapporte la majorité des cas dans la région frontalière sud-est, avec un cycle épidémique trisannuel similaire.

### 4. Principales caractéristiques épidémiologiques

De 1993 à 2000, 9241 demandes de sérologies ont été traitées au CNR et 701 cas d'infection par hantavirus ont été rapportés (6,7 %) (tableau 1). Des flambées ont été observées selon un cycle trisannuel en 1993, 1996 et de moindre amplitude en 1999. De janvier 1997 à août 2001, 308 cas ont été diagnostiqués tout au long de l'année avec une augmentation légère en juin-juillet, notamment lors des épisodes épidémiques de 1996 et 1999 (Figure 1).

Année	Demandes	Positifs	Pourcentage
1993	1 257	168	13,4
1994	1 257	25	2
1995	1 142	40	3,5
1996	1 552	211	13,6
1997	1 247	38	3
1998	1 185	36	3
1999	1 366	115	8,4
2000	1 465	68	4,6



**Répartition géographique :** La presque totalité des infections humaines sont rencontrées dans la partie nord-est du pays : régions de Picardie, Nord-Pas de Calais, Champagne-Ardenne, Lorraine et Franche-Comté. Quelques cas sont aussi rapportés en Ile de France. La localisation géographique

des foyers reste stable et ceux-ci ne tendent pas à s'étendre d'une épidémie à l'autre. Le département des Ardennes à lui seul totalise de 35 à 50 % des cas humains lors des flambées épidémiques (5). Pour la période 1997 – juin 2001, le quart des cas sont rapportés dans ce département des Ardennes (Figure 1). Une poussée a été observée en Franche-Comté en 2000 (23 cas de 1997 à 2000 dont 12 en 2000). Parmi les cas rapportés en région parisienne, les renseignements obtenus font suspecter une contamination dans ces départements. Deux autres cas en 1999 sont rapportés, l'un dans l'Ain et l'autre à l'île de La Réunion probablement suite à une infection par un virus type Séoul. En mars 2001, le premier cas d'HPS d'importation en Europe a été décrit chez un patient qui s'est infecté en Amérique du Sud (6).

## 5. Conclusion et perspectives

Tout patient présentant un syndrome grippal, algique associé à une protéinurie et une thrombopénie est suspect d'infection à hantavirus. Si la grande majorité des cas sont des infections à virus Puumala diagnostiquées dans le quart nord-est de la France, quelques cas sporadiques sont rapportés dans d'autres régions liés à un virus probablement différent plus proche de Séoul. L'interrogatoire cherchera à préciser une éventuelle source de contamination. De même chez des patients présentant des signes respiratoires aigus, une étiologie hantavirus devra être recherchée en cas de notion de voyage récent sur le continent américain. Un plan d'action a été mis en place en octobre 2001 avec participation de la CIRE-Est pour renforcer le système de surveillance basé sur la collecte des données épidémiologiques. Le renforcement des actions de sensibilisation des cliniciens est en cours en vue de la prochaine épidémie annoncée pour 2002. La brochure de 1999 détaillant la maladie, le virus, le réservoir, les risques de transmissions et des mesures préventives a été

rééditée (7). Au niveau international, le réseau Européen des Maladies Virales d'importation (ENIVD : [www.enivd.de](http://www.enivd.de)) facilite les échanges et permet une meilleure coordination des activités de surveillance.

## 6. Références

- (1) LE GUENNO B. Les Hantavirus. *Méd Mal Infect* 1997, 27 : 703-710.
- (2) PENALBA C., GALEMPOIX J.M. Fièvres aux Hantavirus. *Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses*, Elsevier, Paris 8-063-B-10, 2000, 8p.
- (3) CROWCROFT N.S., INFUSO A., ILEF D., LE GUENNO B., DESENCLOS J.C., VAN LOOCK F., CLEMENT J. Risk factors for human hantavirus infection : The first Franco-Belgian collaborative case-control study during the 1995/6 epidemic. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1737-1738.
- (4) HEYMAN P., VERVOORT T., COLSON P., CHU Y.K., AVSIC-ZUPANC, LUNDKVIST A. A major outbreak of hantavirus infection in Belgium in 1995 and 1996. *Epidemiol Infect* 1999, 122 : 447-453.
- (5) PENALBA C., GALEMPOIX J.M., LANOUX P. Epidémiologie des infections à hantavirus en France. *Méd Mal Infect* 2001, 31 : 272-284.
- (6) MURGUE B., DOMART Y., COUDRIER D., ROLLIN P.E., DARCHIS J.P., MERRIEN D., ZELLER H.G. First reported case of imported Hantavirus Pulmonary Syndrome in Europe. *Emerg Inf Dis* 2002, 8 : 106-107.
- (7) Bull Epidemiol Hebd 1999 ; 33 : 137-139.



# Epidémiologie et prophylaxie de la rage humaine en France – 2000

**Sources :** Centre National de Référence pour la Rage (CNRR), Unité de la Rage, Institut Pasteur et Centres de traitement antirabique (CAR)

**Synthèse réalisée par le :** Centre National de Référence pour la Rage, Unité de la Rage, Institut Pasteur, Y. Rotivel, M. Goudal, H. Bourhy, H. Tsiang

**Mots clés :** rage, prophylaxie, traitement après exposition

**E-mail :** yrotivel@pasteur.fr

## 1. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

La surveillance de la rage humaine est assurée par l'Institut Pasteur depuis sa fondation en 1887. Depuis 1982, la surveillance de la rage humaine et de sa prophylaxie est effectuée par le CNRR situé dans l'Unité de la Rage à l'Institut Pasteur, à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS). Ses objectifs, définis par un cahier des charges (Arrêté du 7 octobre 1996 – Arrêté du 29 juin 2001), sont, entre autres (1, 2) :

- décrire les cas de rage humaine (autochtones ou importés) définis par un diagnostic biologique,
- décrire les caractéristiques principales de la prophylaxie de la rage humaine en France en termes de traitements antirabiques après exposition,
- en vue d'organiser et d'optimiser la prophylaxie de la rage humaine en France.

Dans ce but, un système de surveillance unique en Europe et dans le monde a été mis en place. Le CNRR, chargé de la formation des médecins responsables des CAR, rassemble et analyse les données sur la rage humaine et la prophylaxie de la rage humaine qui lui sont transmises par les CAR agréés sur le territoire français, sur la base du volontariat. 54 CAR sur 61, 89 %, ont transmis leurs données en 2000, soit 1 de plus que les trois années précédentes. Les patients traités dans plusieurs centres sont enregistrés dans le premier centre en tant que patients traités et dans les centres où ils poursuivent leur traitement en tant que patient de passage. Dans l'analyse globale, seuls les patients traités sont pris en compte. En revanche, le Bulletin

d'activité par centre, envoyé à chacun des centres antirabiques, inclus tous les patients vus dans le centre, que le traitement ait été débuté ou poursuivi dans ce centre. Ces données anonymes sont collectées sur des fiches de recueil ou des fichiers informatiques. Au niveau du CNRR, les données sont traitées par le logiciel Vaccilab®. Le rapport établi à partir de ces données est la base du « Bulletin sur l'épidémiologie et la Prophylaxie de la Rage humaine en France » qui est édité chaque année. Il rassemble les données des CAR, leur analyse par le CNRR, ainsi que les recommandations issues de l'OMS. Ce bulletin est envoyé aux CAR, DSV, Ecoles Vétérinaires etc... La synthèse des données est disponible sur le site internet de l'Unité de la Rage. (<http://www.pasteur.fr/recherche/rage/pubfr.html>). Les données elles-mêmes sont également accessibles sur le web pour les CAR (l'Unité de la Rage abrite également le Centre Collaborateur OMS pour la Rage).

Le laboratoire du CNRR analyse les suspicions de rage humaine qui lui sont adressées par les Centres hospitaliers au moyen de techniques classiques (Immunofluorescence, ELISA, inoculation sur cultures de cellules) et de techniques particulières (PCR) en cas de diagnostic *intra-vitam*. Il contribue à la surveillance de la rage animale en effectuant le diagnostic chez les animaux suspects de contamination humaine, la surveillance des animaux non mordus étant réalisée par le Laboratoire d'Etudes et de Recherches sur la Rage et la pathologie des animaux sauvages, de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Malzéville.

## LES POINTS ESSENTIELS :

- **La surveillance de la rage humaine** est assurée par le CNRR depuis 1982.
- **L'organisation des CAR et du CNRR** permet à la fois la surveillance de la maladie et de sa prophylaxie et la formation des médecins.
- **Aucun cas de rage humaine** n'a été rapporté en 2000.
- **Le nombre de traitements antirabiques** continue à décroître, mais de manière moins rapide que celui des animaux positifs (4 chauves-souris en 2000).
- **Importance des expositions** à des animaux inconnus ou disparus et des expositions survenues à l'étranger.

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

10 537 patients ont consulté un Centre de Traitement Antirabique en l'an 2000, correspondant à :

- 5 391 traitements après exposition (52 %),
- 5 009 sujets non traités (48 %),
- 137 sujets ayant commencé leur traitement dans un Centre et continué dans un autre.

### 2.1. Caractéristiques de la population

59 % des sujets traités contre la rage sont de sexe masculin et 41 % de sexe féminin. Trente quatre pour cent des sujets ont moins de 20 ans, 56 % entre 20 et 60 ans et 10 % plus de 60 ans. La population des sujets traités est jeune et à prédominance masculine, caractéristique retrouvée dans la majorité des études sur la rage.

### 2.2. Caractéristiques de l'exposition

#### 2.2.1. Mode de contamination

Chez les sujets traités, la contamination était de catégorie III (morsures ou griffures transdermiques, contamination des muqueuses par la salive) dans 78 % des cas ; de catégorie II (mordillage, griffures bénignes ou excoriations, léchage sur peau érodée) dans 17 % des cas ; de catégorie I (contact ou léchage sur peau intacte) dans 2 % des cas et, chez 3 % des patients, la contamination n'est pas précisée (3).

#### 2.2.2. Espèce à l'origine de la contamination

Les traitements ont eu pour origine un animal domestique dans 90 % des cas, un animal sauvage dans 6 % des cas. Les petits rongeurs représentent encore 2,4 % des traitements.

Aucun traitement n'a été institué à la suite du contact avec un être humain suspect de rage ou enragé. Un traitement a été institué à la suite d'un contact avec un appât vaccinal.

#### 2.2.3. Statut de l'animal à l'origine de l'exposition

Onze personnes, soit 0,2 %, ont reçu un traitement à la suite d'une exposition à un animal diagnostiqué positif au laboratoire. Pour 28 personnes, soit 0,5 %, le diagnostic de rage chez l'animal source était uniquement clinique. Ces cas correspondent le plus souvent aux personnes exposées dans un pays où le diagnostic biologique n'est pas disponible ou n'a pas été pratiqué. Pour 77 personnes (1,4 %), le diagnostic biologique de rage s'est révélé négatif. De même, la surveillance vétérinaire a permis d'exclure le risque de contamination chez 606 sujets traités (11 %). Chez les patients de ces deux derniers groupes, le traitement après exposition a donc pu être interrompu. Chez 87 % des sujets traités, le statut de l'animal est resté inconnu du fait de la disparition de l'animal.

#### 2.2.4. Lieu de l'exposition

91 % des sujets ont été traités à la suite d'une exposition survenue en France. Vingt deux pour cent des sujets traités ont été exposés à un animal dans les 5 départements encore déclarés infectés en l'an 2000 : Ardennes, Bas-Rhin, Meuse, Moselle et Meurthe-et-Moselle.

Les 9 % des sujets traités à la suite d'une exposition survenue hors de France l'ont été en Europe (1,4 %), en Asie (2,5 %), en Afrique (3,8 %), et en Amérique (0,7 %).

### 2.3. Caractéristiques du traitement

#### 2.3.1. Vaccin

Seul le vaccin rabique Pasteur préparé sur cellules VERO est disponible en France. Deux personnes ont cependant reçu du vaccin sur cellules diploïdes humaines de l'Institut Mérieux. Six personnes ont reçu des vaccins notés comme inconnus.

#### 2.3.2. Immunoglobulines

Des immunoglobulines ont été associées au vaccin antirabique chez 2,4 % des patients. Les immunoglobulines d'origine humaine ont été utilisées dans tous les cas sauf un cas où des immunoglobulines d'origine équine ont été utilisées.

#### 2.3.3. Compliance

Le traitement antirabique a été terminé dans 79 % des cas, arrêté (par le médecin) dans 9 % des cas et abandonné (par le patient) dans 12 % des cas.

#### 2.3.4. Tolérance

Aucune réaction n'a été rapportée chez 84 % des sujets traités. Chez 0,4 % des sujets, une réaction a été rapportée, soit locale (0,1 %), soit générale (0,3 %). Aucun échec de traitement n'a été rapporté. Chez 16 % des sujets, la tolérance n'est pas connue.

### 2.4. Résultats du laboratoire de diagnostic du CNRR

Quatre suspicions d'encéphalite rabique, dont 1 provenant d'Algérie ont été étudiées. Ont été analysés : 13 prélèvements de salive, 4 échantillons de LCR, 3 sérums et une biopsie de peau. Les résultats ont tous été négatifs.

1 555 prélèvements animaux en provenance de France métropolitaine et 7 prélèvements en provenance des DOM ont été analysés au CNRR en 2000. Tous les résultats ont été négatifs.



### 3. Discussion – Conclusion

Aucun cas de rage humaine n'a été rapporté en France en l'an 2000. En comparaison, 9 cas ont été rapportés en Europe, (1 en Lituanie, 1 en Roumanie et 7 dans les républiques de la Fédération de Russie) (4). Le dernier cas de rage humaine contracté en France date de 1924, le dernier cas importé de 1997 (Inde).

Le nombre des sujets traités a diminué de 11 % entre 1999 et 2000, et de 27 % entre 1993 et 2000 (5, 6). En ce qui concerne le sexe et l'âge, la population des sujets traités est remarquablement stable d'une année sur l'autre. Aucune modification des expositions et des espèces à l'origine de l'exposition, n'est notée par rapport aux années antérieures. Le pourcentage de personnes traitées à la suite d'un contact avec un animal diagnostiqué positif au laboratoire a été divisé par 10 de 1999 à 2000, mais il est comparable au pourcentage de 1998. Ceci est dû aux 120 traitements antirabiques pratiqués à la suite de l'exposition à une Roussette Egyptienne, chauve-souris importée en 1999. Le pourcentage de traitements institués à la suite d'un diagnostic positif uniquement clinique, ne varie pas non plus d'une année sur l'autre. Les pourcentages de diagnostics de laboratoire négatifs et de surveillance vétérinaire ont en revanche diminué de 1999 à 2000, tandis que la grande majorité des sujets est traitée à la suite d'une suspicion de contamination par un animal de statut inconnu, le plus souvent « disparu ». Depuis 1998, aucun cas de rage n'a été diagnostiqué chez un animal terrestre sur le territoire français.

Le pourcentage de sujets mordus hors de France a augmenté d'un point entre 1999 et l'an 2000. La répartition entre les différents continents ne varie pas. De même, le pourcentage des expositions survenues en France dans les

départements déclarés infectés, qui sont les mêmes en 1999 et en 2000 : Ardennes, Meurthe et Moselle, Meuse, Moselle, et Bas-Rhin.

Le pourcentage des traitements associant des immunoglobulines n'a pas varié entre 1999 et l'an 2000. En ce qui concerne la compliance et la tolérance, aucune modification notable n'est notée d'une année sur l'autre. La tolérance du traitement est toujours excellente.

### 4. Références

1. Y. ROTIVEL. La rage – Importance actuelle en santé publique. Annales de l'Institut Pasteur /actualités 1995 ; 6 : 100-109.
2. P. AUBRY, Y. ROTIVEL. Rage, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 8-065-C-10 : 200116.
3. O.M.S., Série de rapports techniques. Comité O.M.S. d'Experts de la Rage, Huitième rapport, 1992, 824, Genève : 1-91.
4. WHO Collaborating Center for Rabies Surveillance and Research. Rabies Bulletin Europe, information, surveillance, research, 2000 ; 4 : 1-38.
5. Y. ROTIVEL, C. FRITZELL, H. BOURHY, H. TSIANG. Bilan de l'activité des centres antirabiques en 1992, 1993 et 1994, Bull Epidemiol Hebd 1996 ; 4 : 14-15.
6. Y. ROTIVEL, C. FRITZELL, H. BOURHY, H. TSIANG. Actualités sur la rage, Bull Epidemiol Hebd, 1996 ; 47 : 203-204.



# Les leishmanioses autochtones et d'importation en France pour l'année 2000

**Sources :** Centre National de Référence des *Leishmania*

**Synthèse** réalisée par D. BASSET, F. PRATLONG, J. DEREURE, C. RAVEL, J.P. DEDET, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Montpellier

**Mots clés :** Leishmanioses, surveillance, déclaration, épidémiologie, France

**E-mail :** d-basset@chu-montpellier.fr

## 1. Introduction

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires dues à un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania*. Ces parasites sont principalement zoonotiques, affectant de très nombreuses espèces de mammifères, y compris l'homme, et sont transmis par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome. Chez l'homme, les leishmanioses présentent des manifestations cliniques diverses, comprenant la leishmaniose viscérale (LV), les leishmanioses cutanées (LC), localisées ou diffuses, et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) (1).

## 2. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

Le Centre National de Référence des *Leishmania* (CNRL) existe depuis 1999. Un de ses objectifs est le recensement annuel des cas de leishmanioses diagnostiqués sur le territoire national, qu'ils soient d'origine autochtone ou d'importation. Cette surveillance régulière a pour but une meilleure compréhension de l'épidémiologie et des facteurs d'évolution de la maladie.

Le recensement des cas de leishmanioses en 2000 a été fait, comme l'année précédente, par déclaration passive. Les services cliniques ou les laboratoires déclarants nous ont retourné une fiche de renseignements élaborée par le CNRL. Les informations concernent les données épidémiologiques sur l'origine de la contamination, les antécédents du patient, une brève description clinique et les techniques diagnostiques.

D'autre part, des prélèvements ou des souches déjà isolées sont adressés au CNRL. L'identification moléculaire est réalisée par séquençage du gène de

l'ARN polymérase II. L'identification biochimique est basée sur l'électrophorèse des isoenzymes en gel épais d'amidon en utilisant 15 systèmes enzymatiques (2), parfois associée à l'isoélectrofocalisation (3). Toutes les souches sont cryoconservées dans la Banque Internationale de *Leishmania* du CNRL qui contient actuellement plus de 4200 isolats.

## 3. Principales caractéristiques épidémiologiques en 2000

Pour l'année 2000, 67 cas de leishmanioses ont été déclarés, dont 36 cas de LV et 31 cas de LC (tableau 1).

		1999	2000
<b>Leishmaniose viscérale</b>	Total	25	36
	Autochtones	22 (88,0 %)	30 (83,3 %)
	Importés	3 (12,0 %)	6 (16,7 %)
<b>Leishmaniose cutanée</b>	Total	81	31
	Autochtones	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
	Guyane	63 (77,8 %)	9 (29,0 %)
	Autres pays	17 (21,0 %)	22 (71,0 %)

## 4. Leishmaniose viscérale

Sur les 36 cas de LV déclarés, 30 sont autochtones et six importés.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Les cas de leishmanioses détectés en France sont recensés depuis 1998 par le Centre National de Référence des *Leishmania*.**

● **Le nombre de cas de leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum* au cours des immunodépressions, d'origine infectieuse (VIH) ou iatrogène, est en augmentation.**

● **D'autres espèces de *Leishmania* à tropisme cutané importées sont régulièrement dépistées dans notre pays, à la suite d'une contamination dans diverses régions du monde et notamment le département de Guyane.**

#### 4.1. Cas autochtones

L'origine géographique de la contamination a été rapportée aux départements du Sud de la France suivants : Alpes-Maritimes : 9, Bouches-du-Rhône : 11, Hérault : 2, Aude : 1, Pyrénées-Orientales : 2, Ardèche : 1, Corse : 2 (tableau 2). Le département de contamination n'a pu être précisé dans 2 cas.

Les sujets contaminés en France correspondent à 26 hommes et 4 femmes. Leur moyenne d'âge est de 39 ans avec des extrêmes de 8 mois à 70 ans. Deux cas intéressent des enfants de moins de six ans.

Foyers	1999	2000	Moyenne *
Côte d'Azur	8	9	4,8
Provence	6	11	8,3
Cévennes	5	4	2
Pyrénées-Orientales	1	2	0,5
Corse	2	2	2

\* Nombres moyens annuels de cas estimés dans chaque foyer, d'après les données rétrospectives (4)

Onze patients sur les 30 (36,7 %), tous de sexe masculin, étaient porteurs d'une immunodéficience acquise par infection par le VIH. Ce pourcentage est en augmentation par rapport à 1999 (27,3 %) (4).

De plus, huit patients (6 hommes et 2 femmes) présentaient une immunodépression d'origine iatrogène (IMD) (corticoïdes au long cours, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur après transplantation rénale). Deux cas seulement avaient été recensés en 1999 : un transplanté cardiaque et un transplanté rénal.

L'augmentation des LV chez des patients porteurs d'une immunodépression d'origine infectieuse ou iatrogène est à noter cette année par rapport à l'année précédente (tableau 3).

L'identification isoenzymatique de 19 souches isolées à partir des 30 cas déclarés a permis d'obtenir 17 fois *Leishmania infantum* zymodème MON-1, *L. infantum* zymodème MON-24 à partir d'un cas VIH+ provenant de Nice, et *L. infantum* zymodème MON-29 chez un autre patient VIH+ ayant séjourné en Ardèche en 1993.

	1999	2000
IMD	1 (4,50 %)	8 (26,66 %)
VIH+	6 (27,27 %)	11 (36,66 %)
Non-IMD	15 (68,23 %)	11 (36,66 %)

#### 4.2. Cas importés de leishmaniose viscérale

Six cas de LV diagnostiqués en France en 2000 provenaient de patients contaminés dans d'autres pays du Bassin méditerranéen, en particulier d'Algérie (2 hommes et 2 femmes adultes, tous VIH+). Deux enfants, respectivement âgés de 5 ans et de 20 mois ont été contaminés, l'un au Kosovo et l'autre en Espagne.

Trois souches identifiées en provenance d'Algérie se rapportaient à *L. infantum*, zymodème MON-1 pour l'une et zymodème MON-24 pour les deux autres.

### 5. Leishmanioses cutanées

Un total de 31 cas de LC a été déclaré, parmi lesquels aucun ne provenait de France métropolitaine.

#### 5.1. Leishmaniose cutanée de Guyane française

Contrairement à l'année précédente (4), seulement 9 cas de leishmaniose cutanée provenant de Guyane nous ont été rapportés. Dans huit cas il s'agissait d'hommes (militaires) et dans un cas d'une femme. L'âge moyen des patients, très homogène en raison de leur profession, était de 27 ans avec des extrêmes à 21 et 31 ans.

L'identification moléculaire a pu être pratiquée dans 7 cas : il s'agissait de *Leishmania guyanensis*. La forte variation par rapport à l'année précédente, où 63 cas avaient été observés s'explique par l'absence, cette année, de mission militaire en forêt profonde (Morillon, communication personnelle, 2001). En dehors de ces cas de LC originaires de Guyane et diagnostiqués en France métropolitaine, le service de dermatovénérologie du CHG de Cayenne (Dr R. Pradinaud) a diagnostiqué 57 cas de LC durant l'année 2000. La même diminution du nombre de cas est observée à Cayenne en 2000 par rapport à 1999, où 250 cas avaient été observés (DR R. Pradinaud, communication personnelle).

#### 5.2. Leishmanioses cutanées d'importation

Vingt-deux cas de LC contractés dans d'autres régions du monde, ont été diagnostiqués en France et signalés au CNRL. Ils concernent 16 sujets de sexe masculin et six de sexe féminin, ayant des âges très dispersés (extrêmes 15 mois et 70 ans) et une moyenne d'âge de 26,3 ans.

Les grandes régions concernées sont les suivantes :

- le Proche-Orient (un cas était originaire de Turquie ; deux cas, dans la même fratrie, originaires d'Iran à *L. tropica* zymodème MON-61).
- l'Afrique du Nord (4 cas tunisiens avec 3 isolements de *L. major* zymodème MON-25, et 5 cas algériens avec 2 isolements du même zymodème de *L. major*).

- l'Afrique sahélienne (2 cas sénégalais avec un isolement de *L. major* zymodème MON-74, 4 cas maliens avec une fois l'isolement du même zymodème, une autre fois *L. major* MON-26).
- l'Amérique Centrale et du Sud, hormis les cas guyanais déjà cités : un cas d'ulcère de gommiers provenant du Mexique et identifié comme *L. mexicana*, un cas du Guatemala non identifié, un de Bolivie à *L. braziliensis* et un du Pérou à *L. guyanensis*.

## 6. Discussion – Conclusion

Pour la deuxième année de surveillance des leishmanioses en France, on observe, par rapport à l'année précédente, une augmentation du nombre de cas de LV (36 versus 25), portant aussi bien sur les cas autochtones qu'importés. Le nombre de cas semble augmenter au cours des états d'immunodépression, en particulier par infection VIH (36,7 % versus 27,3 %) (3), mais aussi par traitements immunosuppresseurs (26,7 % versus 4,5 %). Cette observation doit attirer l'attention dans le contexte actuel d'augmentation du nombre de transplantations d'organes. Le nombre de cas est en augmentation dans les deux principaux foyers du Sud de la France : le foyer Côte d'Azur (9 cas contre 8) et celui de Provence (11 cas contre 6). Les chiffres 2000 sont supérieurs aux chiffres de 1999 et aux moyennes annuelles (tableau 2). Concernant la LC, le nombre de cas déclarés est passé de 81 en 1999 à 31 en 2000, ceci en raison du faible nombre de cas de Guyane (9 contre 63).

## 7. Perspectives d'avenir

le recensement annuel des cas de leishmanioses sera amélioré par l'inclusion des dermatologues praticiens du Sud de la France dans les correspondants du CNRL. Depuis de nombreuses années, les différentes souches envoyées à notre laboratoire, étaient identifiées par électrophorèse des isoenzymes sur gel épais d'amidon. L'identification moléculaire par séquençage du gène de la RNA polymérase II est utilisée pour différencier *L. guyanensis* de *L. braziliensis*. Cette technique d'identification moléculaire est actuellement étendue à l'ensemble des espèces du genre *Leishmania*, ce qui permettra une identification rapide de toutes les espèces connues pathogènes pour l'homme. D'autre part, le CNRL envisage la mise sur site Internet de sa base de données relationnelle incluant les données du typage biochimique et moléculaire des souches ainsi que les données cliniques et thérapeutiques concernant les cas. Le contenu de cette base sera mis à jour de façon régulière et sera directement accessible aux laboratoires des autres CHU, ainsi qu'aux équipes étrangères. Ceci devrait faciliter l'identification et le typage de souches par une mise en commun des

méthodologies et des outils d'analyse, et par l'afflux de données nouvelles en provenance des différentes équipes. Le CNRL participe étroitement au réseau OMS sur la co-infection leishmaniose-VIH (5). Il participe également à un projet collaborateur européen sur l'identification et la taxonomie de *L. infantum* dans le bassin méditerranéen qui débute cette année.

## 8. Références

1. DEDET J.P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique in : *Encycl. Méd. Chir.* (Maladies infectieuses) Elsevier éd., 2001, 8-506-A-10, 11p.
2. RIOUX J.A., LANOTTE G., SERRES E., PRATLONG F., BASTIEN P. & PÉRIÈRES J. Taxonomy of *Leishmania*. Use of Isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann. Parasitol. Hum. Comp* 1990 ; 65 : 111-25.
3. PIARROUX R., TROUVE V., PRATLONG F., MARTINI A. LAMBERT M. & RIOUX J.A. The use of isoelectric focusing on polyacrylamide gel for the enzymatic analysis of Old World *Leishmania* species. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg* 1994 ; 88 : 475-478.
4. BASSET D., PRATLONG F., RAVEL C., PUECHBERTY J., DEREURE J., DEDET J.P. Les leishmanioses déclarées en France en 1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2001 ; 5 : 19-21.
5. DESJEUX P., PIOT B., O'NEILL, MEERT J.P. – Co-infections à *Leishmania*/VIH dans le sud de l'Europe. *Méd. Trop.* 2001 ; 61 : 187-93.

## 9. Remerciements

Les responsables du CNRL remercient les Médecins et Pharmaciens qui leur ont fait parvenir les déclarations de cas de leishmanioses, et, en particulier :

Faraut F. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital la Timone, Marseille), Marty P. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice), Deniau M. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Créteil), Sarfati C. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital St-Louis, APHP Paris), Darie H. (Hôpital d'Instruction des Armées, Bégin), Houze S. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Bichat-Claude Bernard, APHP Paris), Persat F. (Hospices civils, Lyon), Strady.C. (Médecine Interne, CHRU Reims), Castello-Begué P. (Pédiatrie, Hôpital Trousseau, Paris), Vandemeulebroucq E. (Biologie, CH de Gonesse), Martet G. (Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille), (Biologie-Hôpital d'Instruction des Armées Picqué-Bordeaux), Gautret P. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Poitiers), Darde M.L. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Limoges), Raccurt C. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU d'Amiens), Camus D. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Lille).



# Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France de 1998 à 2000

**Sources :** Le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées<sup>1</sup>

**Synthèse** réalisée par l'Institut de veille sanitaire (Isabelle Capek, Véronique Vaillant)

**Mots clés :** Maladies de Creutzfeldt-Jakob, épidémiologie, France

**E-mail :** i.capek@invs.sante.fr

## 1. Objectifs – modalités du système de surveillance

### 1.1. Les objectifs du réseau de surveillance

Le réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et des maladies apparentées (syndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker et insomnie fatale familiale) a pour objectifs de détecter tous les cas d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) humaines, et plus particulièrement les cas de variante de la MCJ (V-MCJ) liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), les classer par étiologie, en décrire les caractéristiques épidémiologiques et établir d'éventuels facteurs de risque.

### 1.2. Les partenaires du réseau

Créé en 1992, le réseau de neurologues et de neuropathologistes coordonnés par l'Unité 360 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM U 360) a été étoffé par l'apport d'autres partenaires :

- L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) transmet, depuis septembre 1996, les déclarations obligatoires (DO) faites par les médecins aux Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS).
- Le réseau de neuropathologie, coordonné par le laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Salpêtrière de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), harmonise les méthodes

neuropathologiques, transmet les résultats des autopsies et des prélèvements et organise la réalisation des autopsies dans le respect des règles éthiques et de sécurité.

- Les laboratoires de biologie et de génétique (service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière, AP-HP, service de biochimie de l'hôpital Neurologique, Hospices civils de Lyon et laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux) effectuent les recherches de marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (protéine 14-3-3) et les études du gène de la protéine Prion (PrP).
- Le Centre national de référence des Agents transmissibles non conventionnel (CNR des ATNC : laboratoire de neurovirologie du Commissariat à l'énergie atomique) assure la caractérisation des souches au plan moléculaire et éventuellement des inoculations à l'animal.
- Le Centre national de référence des MCJ iatrogènes surveille la survenue de nouveaux cas de MCJ liés au traitement par hormone de croissance extractive.

### 1.3. Le fonctionnement du réseau

Chaque neurologue et chaque partenaire du réseau transmettent à l'U 360 tous les éléments disponibles sur les cas de MCJ dont ils ont connaissance. L'U 360 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des caractéristiques cliniques, biologiques, anatomiques et génétiques recueillies.

Les critères de classification sont détaillés dans le tableau en annexe 1.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Le nombre de personnes atteintes de MCJ sporadiques certaines ou probables décédées de 1998 à 2000 est stable : entre 1,38 à 1,56 cas par million d'habitants.**

● **Pendant la période 1998-2000, un cas de variant de MCJ est décédé en 2000 (un cas est décédé en 1996 et un autre en 2001 ; 2 autres cas probables vivants sont connus à la date du 1er décembre 2001).**

● **Huit à neuf personnes atteintes de MCJ iatrogènes liées à l'administration d'hormone de croissance extractive sont décédées chaque année pendant cette période.**

● **La répartition géographique des domiciles des patients décédés de MCJ sporadique est hétérogène.**

Tableau 1 Nombre de notifications de suspicions de MCJ en France par an et par catégories de sources de notification ; 1998-2000

Origine de la première notification	1998		1999		2000	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Neurologues	28	6,1	26	4,4	7	0,9
Déclarations obligatoires	13	2,8	8	1,4	14	1,7
Neuropathologistes	7	1,5	12	2,0	6	0,7
Laboratoires de biologie / génétique	385	83,9	526	89,1	767	93,2
CNR des MCJ iatrogènes	22	4,8	8	1,4	9	1,1
Autres	4	0,9	10	1,7	20	2,4
<b>Total</b>	<b>459</b>		<b>590</b>		<b>823</b>	

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 2.1. Les signalements

En 1998, le réseau de surveillance a reçu 459 signalements de suspicions de MCJ, 590 en 1999 et 823 en 2000 (tableau 1).

Le nombre de notifications de suspicion de MCJ augmente depuis 1998 ; on constate que cela est dû à l'augmentation considérable du nombre de demande d'examen biologiques notamment les dosages de protéine 14-3-3. Les laboratoires de biologie effectuant ces dosages sont donc la source principale de premiers signalements de suspicion de MCJ.

Seuls 13 cas en 1998, 8 cas en 1999 et 14 cas en 2000 ont été signalés en premier par la déclaration obligatoire (DO). Cependant, en 1998, 90 suspicions ont fait l'objet d'une DO (19 % des suspicions), 87 en 1999 (14 %) et 98 en 2000 ont fait l'objet d'une déclaration obligatoire.

La valeur prédictive positive (VPP) des premiers signalements <sup>2</sup> a varié selon les différentes sources et a évolué dans le temps. Celle des laboratoires était la plus basse et régulièrement en baisse. Par ailleurs, en 2000, celle des neurologues a augmenté pendant que celle de la DO baissait (tableau 2).

La répartition par sexe des signalements de MCJ est semblable pendant les trois années considérées : le sexe ratio (homme/femme) est de 1,05. La proportion de signalements de suspicions chez des personnes de moins de 50 ans est stable (16 % de la totalité des signalements de 1998 à 2000).

La répartition géographique des notifications de suspicions de MCJ en fonction du département du médecin déclarant est très hétérogène (de 0 à 346 sur les 3 années étudiées). Les notifications proviennent surtout des départements ayant un centre hospitalier universitaire comme Paris, Bordeaux, Marseille ou Strasbourg, mais ceux ayant un centre hospitalier régional participent aussi activement au signalement des cas suspects.

Tableau 2 Valeur prédictive positive des premiers signalements par les différentes sources, France, 1998-2000

Origine de la première notification	1998	1999	2000
Neurologues	0,57	0,46	0,63
Déclarations obligatoires	0,46	0,63	0,29
Laboratoires de biologie / génétique	0,21	0,17	0,14
CNR des MCJ iatrogènes	0,64	1,00	0,78

### 2.2. Principales caractéristiques des cas de MCJ décédés de 1998 à 2000

Ces données concernent les cas de MCJ classés par année de décès et suivant les critères détaillés dans l'annexe 1.

#### 2.2.1. Classification des cas

Le nombre de cas de MCJ sporadiques certaines ou probables est stable avec une mortalité de 1,38 cas pour 1 million d'habitants en 1998, 1,56 en 1999 et 1,41 en 2000 (Population France entière : projections Omphale, hypothèse 1.8, mise à jour en 1994). En 2000, un deuxième cas de v-MCJ est décédé en France (le premier cas était décédé en 1996, le troisième cas est décédé en 2001 et deux autres cas probables sont vivants au 1er décembre 2001). Le nombre de décès par MCJ dues à l'hormone de croissance extractive reste stable (tableau 3).

Tableau 3 Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 1998-2000

	Nombre de décès		
	1998	1999	2000
MCJ sporadiques certaines ou probables	81	92	83
V-MCJ	0	0	1
MCJ génétiques	13	5	6
MCJ iatrogène sauf hormone de croissance	1	0	0
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive	8	8	9
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>105</b>	<b>99</b>



### 2.2.2. Répartition par sexe et âge

Pendant la période étudiée, pour toutes les formes de MCJ confondues, la répartition par sexe est stable avec un sexe-ratio (H/F) de 0,82 ; il en est de même si on ne considère que les MCJ sporadiques pour lesquelles le sexe-ratio est de 0,75. Quelle que soit la forme de MCJ, la proportion des moins de 50 ans est stable sur la période considérée et représente 2 % des décès par MCJ sporadiques, 25 % des décès par MCJ génétique et 100 % des décès par MCJ iatrogène.

### 2.3. Répartition géographique (par département de résidence au moment du décès)

L'incidence moyenne des années 1998 à 2000 par département, est assez hétérogène. La carte suivante (figure 1) montre que 20 départements n'ont pas eu de décès déclarés par MCJ pendant les 3 années étudiées, 36 départements ont eu des décès déclarés mais l'incidence annuelle est inférieure à la moyenne nationale (7,44/1 million). Quarante quatre départements sont au dessus de la moyenne nationale dont 4 (Meuse, Haute-Saône, Orne, Lozère) ont une incidence supérieure à 3 fois la moyenne nationale.

### 2.4. Les examens anatomopathologiques

– Le nombre d'autopsies (MCJ et autres diagnostics) effectuées par an est stable : 101 en 1998, 94 en 1999 et 105 en 2000. La répartition géographique des autopsies effectuées en fonction du département des médecins déclarant est très variable. Le plus grand nombre d'autopsies est pratiqué à Paris (26 en 3 ans) ; viennent ensuite les Bouches-du-Rhône et le Rhône (16 à 20 en 3 ans), puis une quinzaine de départements avec 6 à 15 autopsies pendant

cette même période. Trente et un départements n'ont pas fait faire d'autopsie pendant ces trois ans parmi lesquels 24 ont fait au moins un signalement de suspicion.

- Le nombre d'autopsies effectuées peut paraître faible par rapport au nombre de suspicions signalées ; en effet, un nombre élevé de patients signalés comme suspects de MCJ, notamment ceux pour lesquels l'évolution clinique permet déjà d'écarter le diagnostic de MCJ, ne sont pas décédés.
- En 1998, 57 (51,4 %) des 111 diagnostics cliniques possibles et probables de MCJ ont été confirmés par examen neuropathologique après le décès. En 1999, ce nombre était de 66 (54,5 %) pour 121 diagnostics et en 2000, 62 (57,9 %) pour 107 diagnostics.
- Quatorze biopsies cérébrales ont été effectuées pendant les trois années considérées et ont permis de confirmer 4 MCJ sans autopsie et 2 biopsies positives ont été confirmées par autopsie<sup>3</sup>. Cependant 8 de ces biopsies cérébrales ont abouti à un autre diagnostic que celui de MCJ, résultat confirmé par autopsie pour au moins 2 cas.

### 2.5. La génétique : mutation et codon 129

Les MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène *PRNP* : 24 mutations ont été identifiées (une porte sur le codon 102, 3 sur le codon 178, 13 sur le codon 200, une sur le codon 203, 5 sur le codon 210 et une sur le codon 211).

Le codon 129 a été étudié pour 57 % des cas de MCJ quelle que soit sa forme. Parmi les 130 cas de MCJ sporadiques certaines ou probables qui ont été étudiés, 103 (79%) étaient homozygotes, parmi lesquels 78 (76%) étaient Met-Met. Parmi les 24 cas de MCJ iatrogènes dus à l'hormone de croissance extractive pour lesquels l'étude du codon 129 a été effectué, 70 % étaient homozygotes (77 % Met-Met et 23 % Val-Val).

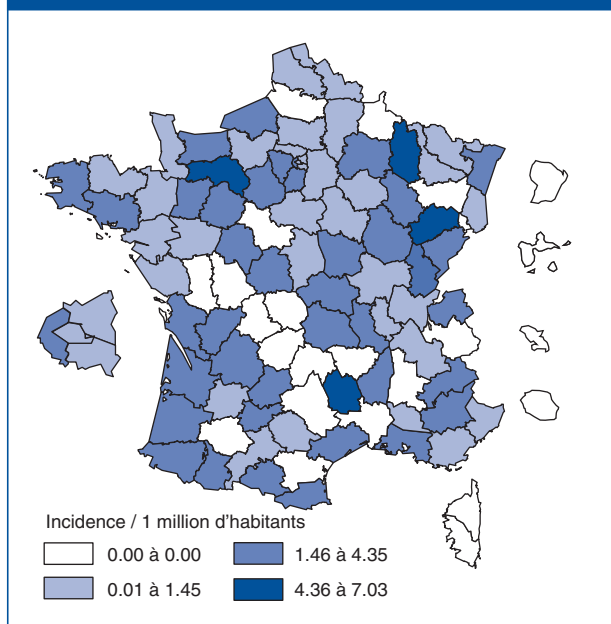
### 2.6. Les cas de v-MCJ en France

Les 5 cas de v-MCJ déclarés en France au 1<sup>er</sup> décembre 2001 présentent les caractéristiques suivantes : 3 cas de v-MCJ certains (décédés respectivement en 1996, 2000 et 2001) et 2 cas de v-MCJ probables (vivants, déclarés en 2001). Il s'agit de 3 hommes et 2 femmes, dont la médiane des âges lors du décès ou lors de la notification est de 27 ans (entre 18 et 36 ans), trois personnes résident ou résidaient en Ile de France et deux en province. Tous sont homozygotes pour le codon 129 et ne présentent aucun facteur de risque connu.

## 3. Discussion

Depuis 1992, date du début de la surveillance de la MCJ par l'Unité 360 de l'INSERM, le rapport entre le nombre de MCJ diagnostiquées et le nombre de signalements s'est beaucoup modifié passant de 85 % en 1993 à 16 % en 2000 (1-2-3). A partir de 1996, date de la description des v-MCJ par le

Figure 1 : Incidence moyenne des MCJ par département ; France, 1998-2000



Royaume-Uni, le nombre de signalements a fortement augmenté tandis que le nombre de diagnostics de MCJ n'augmentait que très modérément. A titre de comparaison, le nombre de signalements de suspicions de MCJ au Royaume Uni a beaucoup moins augmenté qu'en France alors que le nombre de cas cumulé de v-MCJ y est 20 fois plus élevé (4). Le système de surveillance actuellement en place privilégie la sensibilité du signalement : le suivi des cas permet d'éliminer au fur et à mesure de l'évolution les autres diagnostics pour aboutir, à terme, à une classification stricte des cas de MCJ. L'analyse de l'origine de la première notification montre que l'augmentation des signalements reflète l'augmentation de l'utilisation des dosages de protéine 14-3-3 dans le LCR. Or la VPP de cette demande d'examen est faible ; il est nécessaire de mieux cibler les indications de la prescription de ce dosage en rappelant les conditions de sa spécificité pour le diagnostic de la MCJ et ses limites.

Après une augmentation entre 1993 et 1996, l'évolution de la mortalité par MCJ semble stabilisée. Le système de surveillance a sans doute atteint la meilleure exhaustivité possible.

Les résultats de la répartition géographique de la mortalité doivent être considérés avec prudence car s'agissant de petits effectifs, l'hétérogénéité de cette répartition peut être un effet stochastique.

La proportion de demandes d'autopsies pour des suspicions de MCJ est en baisse entre 1998 et 2000 avec une moyenne annuelle de 16 %. Ceci est dû à l'augmentation importante des signalements de suspicions aboutissant en cours d'évolution à un autre diagnostic que celui de MCJ et au nombre élevé de patients signalés comme suspects de MCJ qui ne sont pas décédés. Certes le nombre d'autopsies est stable et 51 à 58 % des MCJ classés cliniquement possibles ou probables sont confirmés par un examen neuropathologique post mortem.

Cependant, ce nombre est encore insuffisant : le refus des familles et les difficultés d'organisation des transports de corps vers un lieu d'autopsie adapté limitent fortement cet examen pourtant capital.

La recherche de mutations du gène *PRNP*, durant cette période, confirme que la mutation la plus fréquente est celle du codon 200. Parmi les cas de MCJ sporadiques ayant eu une étude du codon 129, la majorité des patients sont homozygotes et surtout Met-Met. Il en est de même pour les patients ayant développé une MCJ après traitement par hormone de croissance extractive.

#### 4. Références

1. DELASNERIE-LAUPRÊTRE N., SALOMON D., BRANDEL J-P., ALPÉROVITCH A. Etude épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. Bulletin épidémiologique annuel n°2. Institut de veille sanitaire. Avril 1999.
2. CAPEK I. Les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes humaines en 1996 et 1997. Bulletin épidémiologique annuel n°2. Institut de veille sanitaire. Avril 1999.
3. Site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>
4. Department of Health : <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjdstat.htm>

Remerciements à tous les participants au réseau sans lesquels ce rapport ne pourrait exister et à l'équipe de l'Unité 360 de l'INSERM qui gère au quotidien l'ensemble de ces données.

<sup>1</sup> Annick Alperovitch (directeur de l'Unité 360 de l'INSERM), Jean-Philippe Brandel (CNR de la MCJ iatrogène et Unité 360 de l'INSERM), Isabelle Capek (InVS), Emmanuelle Cotto (laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux), Nicole Delasnerie-Lauprêtre (Unité 360 de l'INSERM), Jean-Claude Desenclos (InVS), Dominique Dormont (CNR des ATNC – Service de neurovirologie du CEA), Hervé Fleury (laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux), Jean-Jacques Hauw (coordonnateur du réseau de neuropathologie, laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Salpêtrière, AP-HP), Jean-Louis Laplanche (service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière, AP-HP), Armand Perret-Liaudet (service de biochimie de l'hôpital Neurologique, HCL), Dominique Salomon (Unité 360 de l'INSERM), Véronique Vaillant (InVS), Marta Valenciano (InVS).

<sup>2</sup> Proportion de diagnostics de MCJ certaines ou probables parmi les premiers signalements en fonction de la source.

<sup>3</sup> A noter que la biopsie cérébrale ne doit pas être un examen de confirmation de diagnostic de MCJ : en effet, outre les risques qu'elle comporte et l'absence de bénéfice pour le patient, un résultat négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de MCJ du fait de l'hétérogénéité des lésions et du caractère limité du prélèvement.

## Annexe 1 : Définition des différentes formes de MCJ. Réseau de surveillance des MCJ et maladies apparentées, France, 2001

### Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

- certaine : confirmation neuropathologique, et/ou présence de PrP-res en immuno-histochimie ou Western blot, et/ou présence de SAF (scrapie associated fibrils) ;
- probable : démence progressive, et EEG typique ou présence de protéine 14-3-3 dans le LCR, et au moins 2 des 4 signes cliniques listés ci-dessous :
  - myoclonies,
  - signes visuels ou cérébelleux,
  - signes pyramidaux ou extra pyramidaux,
  - mutisme akinétique.

### Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable et maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable chez un apparenté au premier degré,
- ou atteinte neuropsychiatrique avec une mutation du gène PRNP.

### Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive :

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant été traitée par hormone de croissance extractive avant 1988.

### Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène autre que liée à l'hormone de croissance extractive :

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant eu un traitement pour lequel l'enquête épidémiologique permet d'établir la possibilité de transmission de la maladie.

### Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ)

- 1 – trouble neuropsychiatrique progressif ;
- 2 – durée de la maladie supérieure à 6 mois ;
- 3 – pas d'autre diagnostic après les examens de routine ;
- 4 – pas d'antécédent iatrogène potentiel ;
- 5 – absence d'élément en faveur d'une forme génétique d'ESST ;
- 6 – au moins 4 des signes suivants :
  - a) troubles psychiatriques précoces \* ,
  - b) symptômes sensitifs douloureux persistants \*\* ,
  - c) ataxie,
  - d) myoclonie ou chorée ou dystonie,
  - e) démence ;
- 7 – pas d'anomalie EEG typique du CJD sporadique \*\*\* ;
- 8 – hypersignaux bilatéraux caractéristiques dans les pulvinaux sur l'IRM ;
- 9 – présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-Blot à la biopsie d'amygdale.

### v-MCJ probable :

- 1) en l'absence de biopsie d'amygdale positive, tous les critères de 1 à 8 doivent être présents ;
- 2) en cas de biopsie d'amygdale positive (critère 9), seuls les caractères de 1 à 5 inclus sont requis.

\* dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire

\*\* ceci inclus des douleurs franches et/ou des dysesthésies pénibles

\*\*\* complexes triphasiques généralisés à environ 1 cycle par seconde



# Epidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine et de la tremblante en France

**Sources :** Réseaux de surveillance clinique et programmes de surveillance active mis en œuvre par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) du Ministère en charge de l'agriculture, animés et suivis scientifiquement par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)

**Synthèse** réalisée par D. Calavas<sup>1</sup>, C. Ducrot<sup>2</sup>,

**Mots clés :** ESST animales – ESB – Tremblante

**E-mail :** d.calavas@lyon.afssa.fr

## 1. Epidémiosurveillance de l'ESB

### 1.1. Evolution du dispositif de surveillance de l'ESB en France

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été formellement décrite pour la première fois en Grande Bretagne en 1987, où elle a par la suite pris la forme d'une épidémie spectaculaire puisque plus de 180 000 bovins ont été atteints à ce jour dans ce pays. L'analyse de risque réalisée alors en France conduisait à penser que l'ESB pourrait apparaître en France où elle prendrait vraisemblablement une forme sporadique. Aussi l'ESB a-t-elle été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire le 13 juin 1990 et un réseau de surveillance mis en place. Le dispositif de surveillance a évolué à plusieurs reprises au cours du temps, permettant progressivement de parvenir à un système de surveillance qui est actuellement particulièrement complet dans notre pays. Deux phases principales peuvent être distinguées, la première faisant appel uniquement à la surveillance clinique, la deuxième à une complémentarité entre la surveillance clinique et la mise en œuvre des tests rapides de détection de la PrPres sur des populations données.

#### 1.1.1. Surveillance clinique : décembre 1990-mai 2000

Le réseau de surveillance élaboré fin 1990 est de type *passif*, c'est-à-dire qu'il ne s'appuie pas sur des

analyses biologiques systématiques dans des populations définies d'animaux, mais est fondé sur la surveillance de l'ensemble de la population bovine adulte (deux ans et plus) sur la base de critères cliniques, épidémiologiques et anamnestiques pouvant conduire à établir une *suspicion légitime* d'ESB. Les suspicions sont portées par les vétérinaires sur la base de tableaux cliniques comportant des symptômes de modification de la sensibilité, du comportement, de la posture et des mouvements, évoluant progressivement et inéluctablement vers la mort. Après euthanasie, un diagnostic de confirmation est réalisé par histologie ou Western blot sur l'encéphale. Le terme *passif*, issu de la terminologie de l'épidémiologie, reflète particulièrement mal le fait que ce réseau implique activement un grand nombre d'acteurs, les éleveurs qui présentent les animaux malades à leur vétérinaire traitant, les vétérinaires ensuite, soit au niveau des élevages, soit en tant que vétérinaires coordonnateurs départementaux, soit lors de l'inspection *antemortem* en abattoir.

Plusieurs évolutions ont été mises en œuvre au fil des ans. Depuis fin 1998, les animaux suspects de rage font l'objet d'une analyse systématique vis-à-vis de l'ESB. En mai 1999, le dispositif de surveillance de l'ESB a été complété par la mise en œuvre d'une surveillance accrue des animaux abattus d'urgence (notamment les bovins présentant des symptômes de modification du comportement, de la démarche, ou un amaigrissement) et des bovins importés de

## LES POINTS ESSENTIELS :

- **Les encéphalopathies spongiformes** subaiguës transmissibles (ESST) des animaux d'élevage sont suivies en France sur le plan épidémiologique depuis 1990.
- **Cette surveillance a été considérablement renforcée** pour l'ESB depuis 2000.
- **En matière de tremblante des petits ruminants**, le réseau de surveillance clinique mis en place en 1990, puis généralisé en 1996, va être complété par des programmes de tests chez certaines catégories d'animaux.
- **Au 30 novembre 2001**, 485 cas autochtones d'ESB ont été détectés en France, dont 267 cliniquement, 147 par un test chez un animal mort ou euthanasié et 71 lors d'un test systématique à l'abattoir.
- **Entre juin 1996 et octobre 2001** le diagnostic de tremblante a été porté dans 282 élevages ovins et 4 élevages caprins.

<sup>1</sup> AFSSA Lyon, Unité Epidémiologie, 31 av. Tony Garnier, 69364 Lyon cedex 07, e-mail : d.calavas@lyon.afssa.fr.

<sup>2</sup> INRA Theix, Unité d'Epidémiologie Animale, 63122 St Genès Champanelle, e-mail : ducrot@clermont.inra.fr.

Suisse et du Portugal et conduits à l'abattoir en France. En novembre 1999, afin de répondre à une recommandation européenne, un programme de surveillance complémentaire a été instauré de manière à réaliser un certain quota d'analyses en ciblant, parmi les bovins envoyés à l'abattoir, ceux présentant soit un syndrome de pathologie progressive, soit un syndrome d'amaigrissement. En 2000, un réseau clinique complémentaire et expérimental (réseau NBA : Neuropathologies des Bovins Adultes), basé sur des vétérinaires sentinelles, a été mis en place à l'initiative de la DGAI, en partenariat avec les vétérinaires praticiens et l'AFSSA, pour assurer la surveillance de l'ensemble des maladies à expression neurologique hors ESB, chez les bovins de plus de deux ans, de manière à en estimer l'incidence globale et la répartition entre les différents syndromes.

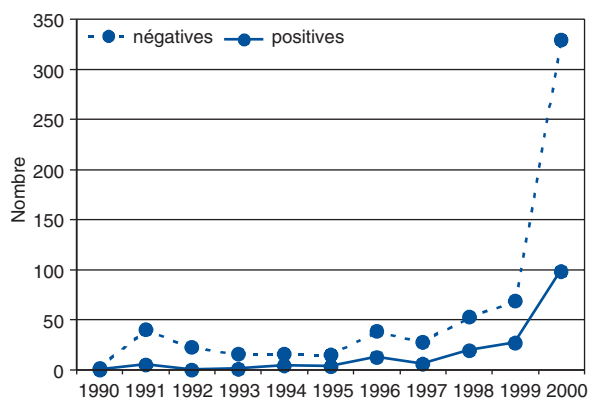
### 1.1.2. Surveillance clinique et tests rapides (depuis juin 2000)

Mis en œuvre de juin 2000 à mars 2001, le Programme Grand Ouest est un programme pilote de surveillance active, qui a consisté à rechercher de manière systématique et exhaustive l'ESB dans deux populations à risque, les bovins de deux ans et plus morts (naturellement ou euthanasiés) et les bovins de deux ans et plus abattus d'urgence pour cause d'accident. Ce dépistage a été réalisé à l'aide d'un des nouveaux tests rapides de diagnostic, le test Prionics ND. Le programme concernant les animaux morts et euthanasiés a repris depuis juillet 2001 de manière exhaustive sur l'ensemble du territoire français et pour une période d'au moins un an. Par ailleurs, depuis janvier 2001 et faisant suite à la crise de l'ESB de l'automne 2000, un dépistage systématique a été mis en place à l'abattoir pour les bovins de trente mois et plus destinés à la consommation, utilisant au choix les tests Prionics ND ou Biorad ND.

## 1.2. Analyse de la situation épidémiologique de l'ESB

En parallèle avec les améliorations successives du dispositif de surveillance, il est probable que le degré de sensibilisation et la vigilance des acteurs de terrain vis-à-vis de la détection des suspicions cliniques a varié dans le temps, en fonction des connaissances nouvelles sur le risque de transmission à l'homme, du nombre de cas dépistés en France, du relais médiatique qui en a été fait, et de la mise en œuvre en 2000 de la surveillance active. Un indicateur de cette évolution est le suivi d'année en année du nombre de suspicions cliniques d'ESB adressées par les vétérinaires ; plus particulièrement, pour s'affranchir de l'évolution de l'épidémie proprement dite d'ESB, du nombre de suspicions cliniques qui se sont avérées négatives (figure 1). L'évolution de cet indicateur montre deux légers pics, lors de la première année de mise en place du réseau, et en 1996, année de la première « crise de la vache folle », puis une croissance de 1997 à 1999, et enfin une multiplication par cinq de l'indicateur entre 1999 et 2000.

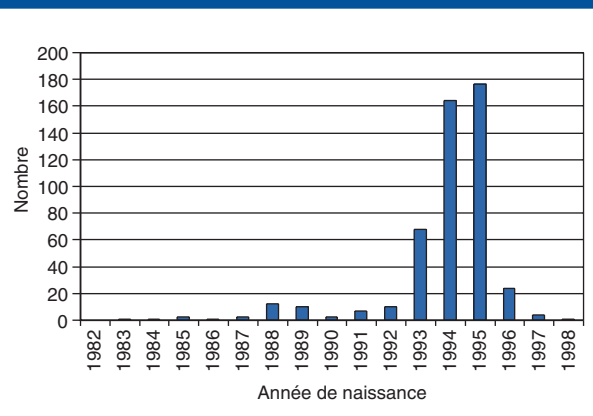
Figure 1 : Evolution du nombre de suspicions négatives et positives d'ESB au cours du temps, en France, dans le cadre du réseau de surveillance clinique



Globalement, à la date du 30 novembre 2001, 485 cas d'ESB autochtones (bovins atteints d'ESB nés sur le territoire) ont été détectés en France, auquel on peut ajouter un cas importé de Suisse. La surveillance clinique a permis d'en dépister plus de la moitié, soit 267, les programmes de tests sur les animaux à risque (morts et euthanasiés) 147, et les tests systématiques à l'abattoir 71. La répartition géographique des cas (incidence plus forte dans l'ouest) doit être analysée avec prudence car le dispositif de surveillance n'a pas été mis en œuvre de la même façon sur tout le territoire métropolitain ; le programme pilote n'a notamment concerné que le Grand Ouest.

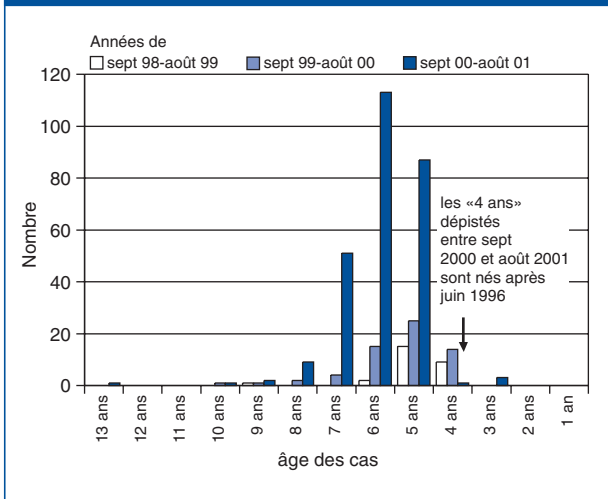
L'analyse de ces cas (figure 2) montre que la plupart sont nés entre 1993 et début 1996, à une époque où les farines animales destinées à l'alimentation des monogastriques pouvaient encore inclure dans leur fabrication des cadavres et des matériaux à risque spécifié, les contaminations croisées entre aliments pour monogastriques et aliments pour bovins étant l'hypothèse explicative principale. Onze cas d'animaux atteints d'ESB sont nés depuis l'interdiction d'incorporer des cadavres et des matériaux à risque spécifié dans la fabrication des farines de viande et d'os (FVO)

Figure 2 : Année de naissance des 485 cas d'ESB autochtones identifiés en France (au 30 novembre 2001)



destinées à l'alimentation animale (juin 1996), parmi lesquels cinq cas plus de six mois après la mise en place de cette mesure réglementaire. Malgré ces cas dits *SuperNAIF* (car nés après la mise en oeuvre de la deuxième série de mesures de contrôle de la maladie) les analyses préliminaires font état d'une forte diminution du risque de contamination depuis juillet 1996 (figure 3).

**Figure 3 :** Age des cas d'ESB au moment du dépistage de la maladie, en fonction de l'année de dépistage (saisons 98-99, 99-00, 00-01)



## 2. Epidémiologie de la tremblante

### 2.1. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

Transmissible expérimentalement, contagieuse, et avec une forte composante génétique, la tremblante des petits ruminants est l'archétype des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Décrite depuis des siècles chez les ovins puis chez les caprins, on considère jusqu'à ce jour que ce n'est pas une zoonose. L'apparition de l'ESB, la preuve dès 1993 de sa transmissibilité expérimentale aux petits ruminants par voie orale et avec des faibles quantités de matériel infectieux, puis la mise en évidence à partir de 1996 de la relation entre l'ESB et un variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) ont fait reconsidérer le risque représenté par les ESST des petits ruminants pour l'homme. En effet, les petits ruminants ont très vraisemblablement été exposés comme les bovins à l'agent de l'ESB via l'alimentation, et on peut donc envisager l'hypothèse que des petits ruminants aient été contaminés par l'ESB et aient développé une ESST d'un nouveau type, potentiellement à risque pour l'homme. La finalité de la

surveillance épidémiologique de la tremblante des petits ruminants répond donc à une problématique de santé publique. En l'absence de méthode simple et fiable de diagnostic différentiel entre la tremblante classique et une éventuelle ESB des petits ruminants, l'objectif de cette surveillance est de connaître et de suivre l'évolution de la situation épidémiologique de la tremblante dans le temps et dans l'espace en France.

Un premier réseau de surveillance fondé sur le volontariat, a été mis en place dès 1990 par le Centre national d'études vétérinaires et alimentaires (CNEVA) ; ce réseau était limité à la moitié sud de la France, zone dans laquelle est élevée la grande majorité des ovins. A partir du 14 juin 1996, la tremblante des petits ruminants est devenue une maladie à déclaration obligatoire, et ce réseau a été étendu au plan national, sur le modèle du réseau ESB. C'est un réseau national et permanent, fondé sur la surveillance clinique des ovins et des caprins de plus d'un an présentant des troubles nerveux. Il est défini réglementairement, organisé au plan départemental (Services vétérinaires départementaux), et coordonné au plan national (DGAI et AFSSA).

Les suspicions cliniques de tremblante sont essentiellement portées dans les élevages par les vétérinaires *sanitaires* (vétérinaires praticiens réalisant pour le compte de l'Etat certaines fonctions réglementaires dans le cadre de leur exercice professionnel), mais également dans les abattoirs lors de l'examen *antemortem* des animaux. La confirmation diagnostique est fondée sur l'histopathologie, avec maintenant le recours aux techniques biochimiques dans les cas douteux (Western blot, immunohistochimie). Elle est réalisée dans 3 laboratoires agréés, 2 laboratoires pour la tremblante ovine sur la base d'une partition géographique (école vétérinaire Toulouse, AFSSA Lyon – laboratoire de référence), et un laboratoire pour la tremblante caprine (AFSSA Niort).

Comme tout réseau de *type passif*, on peut poser l'hypothèse d'un défaut d'exhaustivité d'identification et de déclaration des cas. Aussi en août 2000, dans le cadre de la saisine de l'AFSSA sur la réévaluation du dispositif d'évaluation du risque lié aux ESST animales, il a été décidé d'évaluer le fonctionnement de ce réseau, en vue de son amélioration. A l'issue de cette analyse, il est apparu en particulier qu'une certaine méconnaissance de la maladie par les éleveurs (en particulier dans les zones à faible densité ovine et caprine) pourrait être responsable d'une partie des sous-déclarations. Il a donc été proposé de procéder à une nouvelle campagne de sensibilisation des acteurs de terrain. Au delà de l'information sur les signes cliniques devant conduire à une suspicion, cette campagne devrait également responsabiliser les éleveurs à l'importance de la déclaration, dans l'hypothèse de l'existence de l'ESB chez les petits ruminants avec ses implications potentielles en termes de risque pour l'homme.

## 2.2. Principales caractéristiques épidémiologiques

Entre le 14 juin 1996 et le 1<sup>er</sup> octobre 2001, une suspicion de tremblante a été portée chez des petits ruminants appartenant à 413 élevages différents (394 élevages ovins et 19 élevages caprins), et le diagnostic a été confirmé chez des petits ruminants appartenant à 286 élevages (282 élevages ovins et 4 élevages caprins). Cette incidence cumulée sur une période de presque six ans est à rapporter à la population des élevages de petits ruminants, environ 100 000 élevages ovins et 30 000 élevages caprins, soit une incidence cumulée respective de 2,5 et de 0,13 pour mille élevages. L'incidence vingt fois moindre en élevage caprin est en cohérence avec les connaissances existantes sur la susceptibilité moindre de cette espèce.

D'un point de vue géographique (figure 4), les élevages ovins dans lesquels une suspicion a été portée sont situés dans 58 départements différents, et les élevages dans lesquels la tremblante a été confirmée sont situés dans 36 départements différents. Cette répartition appelle deux commentaires. D'une part, la tremblante ovine est largement disséminée sur l'ensemble du territoire. D'autre part, la distribution géographique est très hétérogène puisque un seul département, les Pyrénées Atlantiques, rassemble près de 60 % des cas. Cette situation semble être due pour partie à la sensibilité génétique particulière de la population des Manech tête rousse, une des trois races ovines présentes dans ce département. En dehors de ce département, il est très délicat d'interpréter les différences apparentes selon les régions de production, étant donné le très faible taux d'incidence moyen mis en évidence.

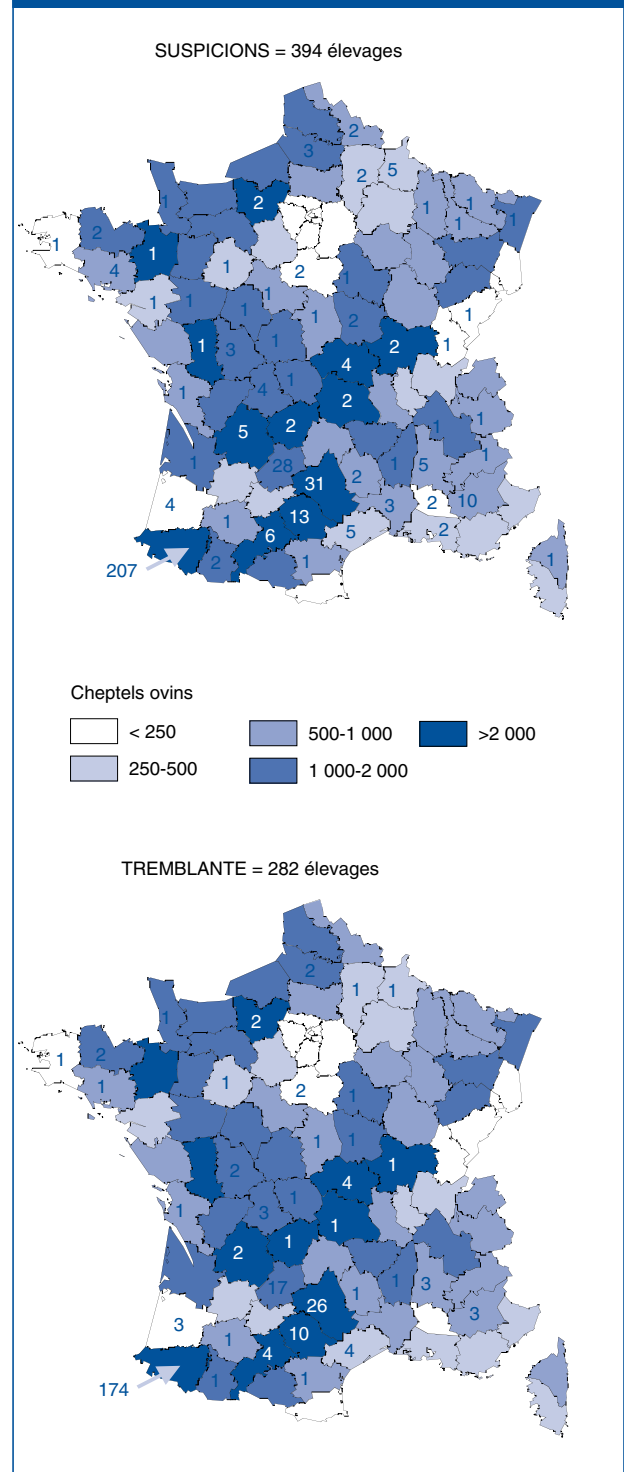
## 3. Discussion – Conclusion

Les données descriptives sur l'ESB en France sont pour l'instant encore difficiles à interpréter car il est nécessaire de garder à l'esprit l'évolution spectaculaire de la qualité du dispositif de surveillance au cours du temps. Le système actuel est très performant et devrait permettre d'avoir sur une période d'au moins un an une image précise de la situation épidémiologique de la maladie sur l'ensemble du territoire français, ce qui devrait permettre de réaliser une analyse de la tendance de l'incidence de la maladie dans le temps.

Après quasiment six années de fonctionnement, l'incidence de la tremblante des petits ruminants, appréciée au travers d'un réseau national de surveillance clinique, apparaît faible chez les ovins et très faible chez les caprins. L'efficacité de ce type de réseau est dépendante de tout un ensemble de facteurs techniques, économiques et sociologiques qui affecte l'exhaustivité de l'identification des suspicions et de leur déclaration. Aussi, la mise en œuvre prochaine de

programmes de surveillance active de la tremblante, tels que prévus par la réglementation de l'Union européenne, fondés sur la réalisation de tests diagnostiques par sondage dans certaines catégories d'animaux va être de nature, comme cela a été le cas pour l'ESB, à mieux préciser l'importance et la répartition de la tremblante des petits ruminants en France, et à en évaluer la tendance dans le temps.

**Figure 4 :** Répartition géographique des élevages ovins dans lesquels la tremblante a été suspectée, et de ceux dans lesquels elle a été identifiée dans le cadre du réseau de surveillance clinique depuis le 14 juin 1996 (données au 1<sup>er</sup> octobre 2001)





#### 4. Références

1. CALAVAS D., PHILIPPE S., DUCROT C., *et al.* Bilan et analyse de trente mois de fonctionnement du Réseau français d'épidémiosurveillance de la tremblante des petits ruminants. *Epidémiologie et Santé Animale* 1999 ; 35 : 43-50.
2. CALAVAS D., DUCROT C., MORIGNAT E. Prévalence de l'ESB chez les bovins à risque – Résultats et enseignements de deux programmes de tests en France. *Bulletin épidémiologique – AFSSA* 2001 ; 3.
3. DUCROT C., CALAVAS D., BARON T., AGRECH A-E., COUDERT M., SAVEY M. Epidemiological status of BSE in France – update on « born after the ban » cases. *Eurosurveillance* 2000 ; 5 : 97-100.
4. DUFOUR B. Rapport d'évaluation du fonctionnement du réseau tremblante : rapport AFSSA DGAL, 2001, 61pp.
5. MORIGNAT E., DUCROT C., ROY P., *et al.* Targeted surveillance to assess the prevalence of BSE in high risk populations and associated risk factors in western France. *The Veterinary Record* 2001 ; accepté.
6. DUCROT C., CALAVAS D. Epidémiologie de l'ESB et de la tremblante. *Journée de Biopathologie comparée, Hôpital du Val de Grâce – 18 octobre 2001* : sous presse.



# Infections transmises dans l'air

1

2

3

4

5

6

7

8

**9**

10

11

12

13

14



# Les cas de tuberculose déclarés en France en 2000

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

**Synthèse** réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (B. Decludt, C. Campese)

**Mots clés** : tuberculose, VIH, BCG

**E-mail** : b.decludt@invs.santé.fr

## 1. Introduction

En 2000, 6 714 cas de tuberculose (France métropolitaine : 6 539 cas, départements d'outre-mer : 175 cas) ont été déclarés.

## 2. Modalités et qualité du système de surveillance

### 2.1. Objectifs de la déclaration obligatoire de la tuberculose

La tuberculose figure parmi les maladies à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Actuellement, la DO de la tuberculose est une des principales sources d'informations sur la situation épidémiologique de la tuberculose en France. La surveillance au niveau national permet de suivre les tendances de la maladie, l'évolution des groupes à risque et l'impact de l'infection par le VIH sur l'incidence de la maladie. Au niveau départemental, elle permet d'adapter les actions de lutte antituberculeuse.

### 2.2. Définition de cas

Le critère de déclaration est basé sur la présence d'une tuberculose-maladie ayant conduit à la mise en route d'un traitement antituberculeux (au moins 3 antituberculeux). La tuberculose-infection (« primo-infection sans localisation patente » ou « simple virage des tests tuberculiniques ») et les infections dues aux mycobactéries atypiques ne doivent pas être déclarées.

### 2.3. Description du circuit de déclaration

Les fiches de déclaration sont saisies dans chaque département, après validation, par le médecin

inspecteur de santé publique de la DDASS, avec le logiciel BK3 qui permet la recherche de doublons et l'analyse des caractéristiques épidémiologiques des cas. Un fichier annuel anonymisé est ensuite transmis à l'InVS.

### 2.4. Exhaustivité et représentativité de la déclaration

Une estimation de l'exhaustivité de la DO peut être faite à partir de la comparaison des données de la DO et de celles du Centre National de Référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (CNR-SIM). Ce réseau couvre plus de 80 % des lits du secteur public hospitalier. La proportion de cas de tuberculose ayant une culture positive peut être estimée à 70 % d'après les données de la littérature. En divisant le nombre de cultures positives fournies par le CNR-SIM par ces deux facteurs correcteurs (0,80 x 0,70), on obtient un nombre total de cas supérieur à celui de la DO. En 1998, 6 651 DO ont été reçues pour 5 742 cultures positives au CNR-SIM soit une estimation de 10 253 cas de tuberculose. Par cette méthode, l'exhaustivité de la DO serait comprise entre 64 % et 66 %.

## 3. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 3.1. Evolution de l'incidence

En 2000, le taux d'incidence des cas déclarés en France métropolitaine est de 11,2 cas pour 100 000 habitants (figure 1). Depuis 1997, ce taux est stable.

## LES POINTS ESSENTIELS :

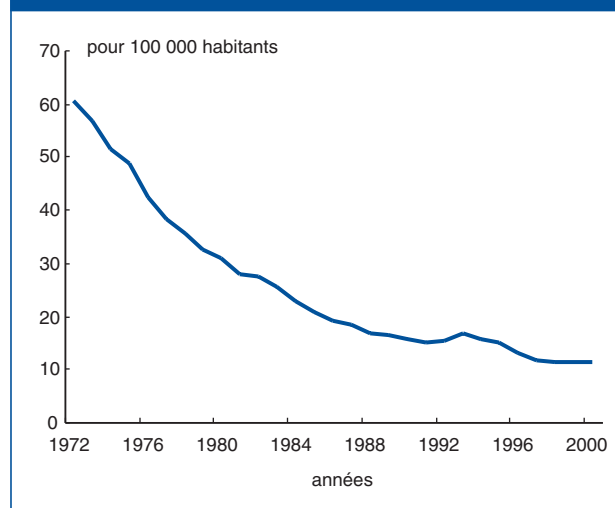
● **6 539 cas déclarés en France métropolitaine et 175 dans les DOM.**

● **Incidence des cas déclarés** : 11,2 cas / 100 000 en France métropolitaine.

● **Incidence Ile de France** : 28,8 / 100 000 habitants.

● **Incidence 6 fois plus élevée** chez les personnes de nationalité étrangère.

● **Prévalence de l'infection VIH < 5 %** parmi les cas de tuberculose (statut sérologique connu pour 39 % des cas).

**Figure 1 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée, France métropolitaine, 1972-2000**

En France métropolitaine, l'Ile de France a un taux d'incidence de plus de 2 fois supérieur à la moyenne nationale (28,8/10<sup>5</sup>) et en augmentation par rapport à 1999 (26,4/10<sup>5</sup>). Toutes les autres régions ont des taux d'incidence inférieurs à 10/10<sup>5</sup> (tableau 1). Les taux dans les départements de la région Ile de France, restent très élevés, hormis dans les Yvelines et la Seine et Marne (tableau 2). En 2000, 1060 personnes ont déclaré une tuberculose à Paris (49,9/10<sup>5</sup>) et 499 (36,1/10<sup>5</sup>) en Seine Saint Denis. Le taux d'incidence est en hausse par rapport à 1999 à Paris alors qu'il atteint son niveau le plus bas jamais observé en Seine St Denis.

Dans les départements d'outre-mer (DOM), la Guyane présente en 2000 le taux d'incidence le plus élevé (39,4/10<sup>5</sup>) avec 62 cas déclarés en 2000 alors que seuls 19 cas avaient été déclarés en 1999. A la Réunion, l'incidence est semblable à celle de la métropole. Dans les autres DOM, l'incidence est inférieure à 4 cas pour 100 000 habitants.

**Tableau 1 Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région, 1993-2000**

	Incidence pour 100 000 habitants				Variation 1993-2000
	1993	1997	1999	2000	
Alsace	13,9	11,4	11,6	9,1	-4 %
Aquitaine	7,8	8,4	7,7	5,5	-2 %
Auvergne	9,9	5,3	7,7	8,3	-5 %
Basse Normandie	7,9	6,5	6,2	6,4	-5 %
Bourgogne	10,4	7,5	7,3	7,5	-7 %
Bretagne	16,4	12,6	10,8	9,7	-7 %
Centre	10,9	8,7	8,9	7,0	-6 %
Champagne-Ardennes	11,9	6,8	8,4	5,9	-8 %
Corse	14,5	9,6	5,4	8,1	-11 %
Franche-Comté	9,0	6,5	6,2	6,3	-6 %
Haute Normandie	10,5	7,0	9,8	8,1	-5 %
Ile de France	37,4	26,7	26,4	28,8	-5 %
Languedoc-Roussillon	10,0	6,7	5,8	7,7	-4 %
Limousin	8,7	7,0	7,7	4,6	-6 %
Lorraine	10,1	7,1	8,2	6,4	-4 %
Midi-Pyrénées	7,1	4,9	5,3	5,5	-4 %
Nord-Pas de Calais	13,8	6,7	6,1	5,5	-14 %
Provence Alpes Côte d'Azur	16,6	10,8	9,7	9,9	-7 %
Pays de Loire	11,8	8,0	5,9	5,9	-10 %
Picardie	9,7	6,9	6,7	6,1	-6 %
Poitou-Charentes	9,8	5,4	4,4	5,7	-12 %
Rhône-Alpes	11,4	7,6	7,2	7,3	-6 %
<b>Total France métropolitaine</b>	<b>16,4</b>	<b>11,5</b>	<b>11,2</b>	<b>11,2</b>	<b>-6 %</b>
Guadeloupe	7,2	5,1	7,0	3,6	-10 %
Martinique	10,6	5,6	4,1	2,9	-16 %
Guyane	68,8	14,7	11,6	39,4	-23 %
Réunion	21,5	13,5	16,8	12,3	-6 %
<b>Total DOM</b>	<b>18,8</b>	<b>9,4</b>	<b>10,5</b>	<b>10,5</b>	<b>-9 %</b>

Tableau 2 Incidence de la tuberculose déclarée dans les départements d'Ile de France, 1993-2000

	Incidence pour 100 000 habitants							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Ville de Paris	60,6	53,1	57,9	53,2	48,7	50,1	46,3	49,9
Seine-Saint-Denis	55,3	58,9	52,4	43,5	37,4	37,7	39,1	36,1
Val-de-Marne	32,3	33,0	26,9	31,4	25,8	27,0	27,2	23,7
Hauts-de-Seine	36,9	38,7	43,1	33,8	25,7	23,9	21,9	31,1
Val D'Oise	43,2	45,8	30,8	17,5	20,7	15,5	21,4	27,1
Essonne	19,8	20,0	20,3	17,4	14,5	21,1	15,1	21,5
Seine-et-Marne	12,8	19,3	16,9	17,0	10,0	12,0	13,4	12,5
Yvelines	18,0	20,5	14,3	11,8	12,8	15,1	11,5	12,5

### 3.2. Répartition par sexe et âge

Le taux d'incidence augmente avec l'âge (tableau 3). Les personnes de plus de 75 ans sont les plus touchées (23 cas pour 100 000). Les taux d'incidence diminuent dans toutes les classes d'âge par rapport à 1993. L'âge médian des cas est de 45 ans et 62 % des cas sont de sexe masculin.

### 3.3. Répartition par nationalité et pays de naissance

En France métropolitaine, le taux d'incidence est de 6,8 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 53 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère (tableau 4). Les personnes de nationalité étrangère de 25 à 39 ans sont les plus touchées avec un taux d'incidence de 79 cas pour 100 000. Entre 1997 et 2000, l'incidence chez les personnes de nationalité étrangère a augmenté chez les enfants et chez les adultes de moins de 40 ans.

Le pays de naissance est connue pour 80 % des cas. Plus de la moitié des cas (59 %) étaient nés en France, 14 % en Afrique du Nord, 13,5 % en Afrique sub-saharienne, 6,5 % en Asie, 3,6 % dans un autre pays européen et 3,4 % sur le continent américain. L'incidence chez les personnes nées en France était de 6,9 pour 100 000 habitants. Cette incidence

atteint 31,9 pour 100 000 personnes nées en Afrique du Nord et 125,3 pour 100 000 personnes nées en Afrique sub-saharienne. La répartition par âge indique que ce sont principalement les adultes jeunes d'Afrique sub-saharienne qui sont touchés (figure 2).

Figure 2 : Taux d'incidence de la tuberculose par classes d'âge selon le pays de naissance, France métropolitaine, 2000

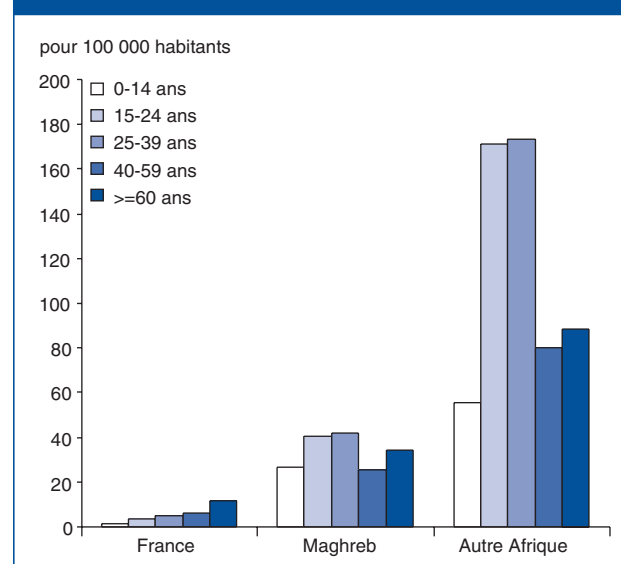


Tableau 3 Taux d'incidence de la tuberculose par classe d'âge. France métropolitaine, 1993-2000

	1993		2000		Variation 1993-2000
	N	Incidence/10 <sup>5</sup>	N	Incidence/10 <sup>5</sup>	
0-4	221	5,9	131	4,4	-4 %
5-14	265	3,4	170	2,3	-8 %
15-24	803	9,7	705	9,2	-2 %
25-39	2 785	21,5	1 729	13,6	-8 %
40-59	2 509	18,5	1 772	11,7	-7 %
60-74	1 557	20,2	999	12,5	-7 %
>= 75 ans	1 291	35,8	1 033	22,9	-6 %
Total	9 431	16,4	6 539	11,2	-6 %

Tableau 4 Taux d'incidence de la tuberculose selon l'âge\* et la nationalité\*. France métropolitaine. 1997-2000

Age	Nationalité française				Nationalité étrangère			
	1997		2000		1997		2000	
	n	Incidence/10 <sup>5</sup>	n	Incidence/10 <sup>5</sup>	n	Incidence/10 <sup>5</sup>	n	Incidence/10 <sup>5</sup>
0-14 ans	175	1,7	157	1,6	51	6,8	57	12,8
15-24 ans	290	3,6	334	4,6	186	36,5	243	67,5
25-39 ans	857	7,2	734	6,2	667	69,6	687	78,6
40-59 ans	1 157	9,4	1 003	7,1	444	46,5	486	46,3
>= 60 ans	1 812	16,6	1 550	13,0	236	58,1	255	47,6
<b>Total</b>	<b>4 291</b>	<b>8,1</b>	<b>3 778</b>	<b>6,8</b>	<b>1 584</b>	<b>44,2</b>	<b>1 728</b>	<b>53,0</b>

\* âge et nationalité connus

### 3.4. Formes cliniques

Les formes pulmonaires isolées ou associées sont prédominantes (73 %) (tableau 5). 112 méningites tuberculeuses (1,6 % des cas), ont été déclarées dont 3 chez des enfants de moins de 5 ans. Deux enfants étaient vaccinés par le BCG sans information sur les contrôles tuberculiniques post-vaccinaux.

Tableau 5 Localisation de la tuberculose \*. France entière. 1998-2000

	1998		2000	
	n	%	n	%
extra-pulmonaire	1 646	25 %	1 796	27 %
pulmonaire isolée	4 236	64 %	4 141	62 %
pulmonaire et extra-pulmonaire	689	11 %	697	11 %
<b>Total</b>	<b>6 571</b>	<b>100 %</b>	<b>6 634</b>	<b>100 %</b>

\* localisation connue

### 3.5. Bactériologie

Le résultat de l'examen microscopique dans les localisations pulmonaires, marqueur de la contagiosité de la maladie, manquait dans 10 % des cas. Le résultat de l'examen microscopique était positif pour 61 % des cas renseignés. Parmi l'ensemble des cas, le résultat de la culture, disponible pour 38 % des cas, était positif pour 74 % d'entre eux. Au total, 57 % des cas étaient bactériologiquement confirmés par le résultat de l'examen microscopique et/ou de la culture.

### 3.6. Tuberculose et infection par le VIH

En 2000, le statut sérologique était connu pour 39 % des cas déclarés (38 % en France métropolitaine, 65,7 % dans les DOM). La proportion de sujets infectés par le VIH parmi les cas testés était de 12,4 % (9,8 % en métropole, 21 % dans les DOM). Cette proportion parmi l'ensemble des cas de tuberculose était de 4,9 % (4,6 % en métropole, 14,8 % dans les DOM).

### 3.7. Vaccination par le BCG chez les enfants de moins de 15 ans

Parmi les 301 enfants de moins de 15 ans atteints de tuberculose dont le statut vaccinal est connu (60 %), 68,5 % ont été vaccinés par le BCG.

### 3.8. Origine des déclarations et intervention des services de lutte antituberculeuse (LAT)

La majorité des déclarations ont été faites par un médecin hospitalier (66 %). L'intervention des services de LAT a été demandée dans 32,6 % de l'ensemble des cas et dans 43,4 % des cas pulmonaires bacillifères.

## 4. Conclusion

L'incidence nationale moyenne calculée à partir de la DO semble faible mais les réalités régionales sont très contrastées. En Ile de France, l'incidence est plus du double de l'incidence moyenne nationale. A Paris, l'incidence atteint 50 cas pour 100 000 habitants soit 4,5 fois l'incidence nationale. Ce chiffre est semblable à celui retrouvé dans la ville de New York en 1991 qui a été rapporté à une politique de lutte antituberculeuse désorganisée (1). La prise de conscience de ce problème au niveau institutionnel avait permis de diminuer de 60 % le nombre de cas entre 1992 et 1998 dans la ville de New York (2)

Comme dans les autres pays européens, les migrants venus de pays où la tuberculose est plus fréquente constituent des populations à haute incidence de tuberculose. Les personnes d'origine étrangère sont beaucoup plus à risque que les nationaux avec une incidence 6 fois supérieure. Dans cette population, les enfants et les adultes jeunes sont particulièrement touchés ainsi que les personnes en provenance d'Afrique sub-saharienne. De nombreux pays ont documenté que l'immigration en provenance de pays de forte endémie est largement responsable de la décroissance



lente de l'incidence dans les pays développés. Mais les situations de précarité économique et sociale sont également en cause et ces différents facteurs sont probablement associés (3-5).

Seuls des programmes ciblés sur ces populations associant dépistage, prise en charge médicale et sociale adéquate et suivi des malades permettront de réduire l'incidence de la tuberculose. Les populations en grande précarité pour lesquelles les taux d'incidence de la tuberculose ne peuvent être calculés à partir de la DO doivent aussi faire l'objet d'une attention particulière. Parallèlement, la connaissance par les autorités sanitaires des résultats de traitement permettrait de disposer d'un indicateur de la qualité du programme de contrôle de la maladie conformément aux recommandations européennes (6) et d'adapter la prise en charge des malades tuberculeux.

## 5. Références

1. FRIEDEN T.R., FUJIWARA P.I., WASHKO R.M. *et al.* Tuberculosis in New York city- : turning the tide. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 229-33.
2. CDC. Progress toward the elimination of tuberculosis – United States 1998. *MMWR* 1999 ; 48 : 732-6.
3. TOCQUE K., DOHERTY M.J., BELLIS M.A. *et al.* Tuberculosis notifications in England : the relative effects of deprivation and immigration. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : 213-8.
4. MANGTANI P., JOLLEY D.J., WATSON J.M. *et al.* Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-91. *BMJ* 1995 ; 310 : 963-6.
5. MITNICK C., FURIN J., HENRY C. *et al.* Tuberculosis among the foreign born in Massachusetts 1982-1994 : a reflection of social and economic disadvantage. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : S32-S40.
6. VEEN J., RAVIGLIONE M., RIEDER H.L., *et al.* Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 505-10.



# Tuberculose et résistance aux antituberculeux

**Sources :** Centre National de Référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux et microbiologistes du réseau des CNR

**Synthèse** réalisée par Jérôme ROBERT et Vincent JARLIER

**Mots clés :** tuberculose, résistance, multirésistance, rifampicine, isoniazide

**E-mail :** jrobert@chups.jussieu.fr

## 1. Modalités de la surveillance

Le Centre National de Référence (CNR) contribue, avec les autres structures nationales, à la surveillance de la résistance des mycobactéries aux antibiotiques. A l'échelon national, le relevé annuel des caractéristiques des cas de tuberculose à bacilles résistants à l'isoniazide et à la rifampicine, dits multirésistants est effectué depuis 1992 par un réseau de 350 laboratoires de microbiologie qui prennent en charge la culture des mycobactéries en France [1-3]. Depuis 1995, la mise en place d'un réseau d'une vingtaine de laboratoires universitaires de microbiologie, permet de surveiller la résistance aux antituberculeux de première ligne chez les nouveaux cas de tuberculose (« résistance primaire ») et les cas déjà traités (« résistance secondaire » ou « acquise ») [4]. Dans ces deux réseaux, la surveillance concerne les cas de tuberculose prouvés bactériologiquement (culture positive).

## 2. Surveillance de la résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne

La surveillance de la résistance aux antibiotiques de première ligne, isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB) et streptomycine (SM) est menée par un réseau de 20 laboratoires hospitalo-universitaires de bactériologie (Groupe AZAY-Mycobactéries, cf liste). Pour chaque cas de tuberculose bactériologiquement confirmé, chaque laboratoire recueille de manière prospective et continue, en complément des informations microbiologiques, les informations suivantes, selon

les recommandations de l'OMS : âge, pays de naissance, co-infection par le VIH, localisation tuberculeuse et traitement antituberculeux antérieur. Les informations sont analysées au CNR.

Le nombre de laboratoire participant au réseau de surveillance était de 17 en 1995 et de 20 en 1999. Les taux de résistance aux antituberculeux n'étant pas différents entre les 17 laboratoires participant à la surveillance depuis 1995, d'une part, et les 3 laboratoires nouvellement intégrés au réseau, d'autre part, l'analyse a été effectuée sur l'ensemble des données.

Le nombre annuel de malades tuberculeux colligés par le réseau est resté stable, autour de 1050. Cependant, en ne comptabilisant que les malades signalés par les 17 laboratoires participant à la surveillance depuis 1995, le nombre annuel de malades est passé de 1 046 en 1995 à 922 en 1999, soit une diminution de 12 %. L'âge médian était de 46 ans. Au total, 1,5 % des malades avaient moins de 14 ans, 58,3 % avaient entre 25 et 59 ans et 15,7 % 75 ans et plus. Parmi les malades nés à l'étranger, 39 % avaient entre 25 et 39 ans et 5 % plus de 75 ans alors que chez les malades nés en France, ces proportions étaient respectivement de 20 % ( $P < 0,01$ ) et 24 % ( $P < 0,01$ ). Près de 66 % étaient des hommes. Cette répartition par classe d'âge est très proche de celle obtenue dans la déclaration obligatoire (5)

Au total, 56 % des malades étaient nés en France, 35 % à l'étranger et le pays de naissance était inconnu pour 9 % des malades. Près de 10 % des malades étaient co-infectés par le VIH (NB : les malades pour lesquels l'information sur la co-infection par le VIH était inconnue ont été considérés séronégatifs). Ces pourcentages sont restés stables pendant les 5 années de la surveillance. La proportion de malades ayant des antécédents de

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Résistance à la streptomycine** reste la plus fréquente chez les malades sans antécédents de traitement.

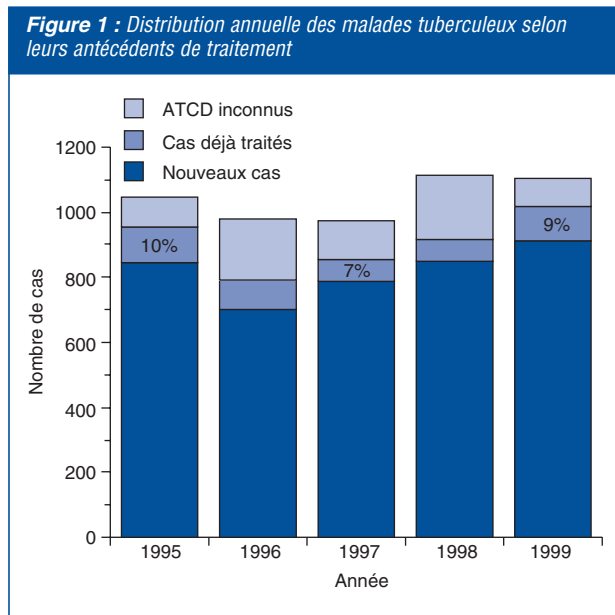
● **Résistance à l'isoniazide** la plus fréquente chez les malades déjà traités.

● **Résistance aux antituberculeux** plus fréquente chez les malades nés à l'étranger que chez les malades nés en France.

● **Taux global de multirésistance** stable et bas (<1 %).

● **Il semble toutefois** exister une augmentation de la multirésistance chez les malades nés à l'étranger.

traitement antituberculeux est aussi restée stable, autour de 8 % (figure 1) ce qui est en faveur d'une bonne prise en charge des nouveaux cas de tuberculose en France.



Chez les malades sans antécédent de traitement (nouveaux cas), le pourcentage de résistance à au moins un des 4 antituberculeux (tableau 1) a été en moyenne de 9,1 % et était de 7,9 % en 1995 et de 9,2 % en 1999 (différence non significative :  $P=0,17$ ,  $\chi^2$  de tendance). Le taux de résistance « primaire » à chacun des antituberculeux était respectivement en 1995 et 1999 de : 7,0 % et 7,5 % à SM ( $P=0,28$ ), 3,7 % et 3,4 % à INH ( $P=0,63$ ), 1,1 % et 0,8 % à RMP ( $P=0,81$ ) et 0,3 % et 0,7 % à INH+RMP (multirésistance) ( $P=0,80$ ). Le taux de résistance « primaire » à EMB est resté stable autour de 0,3 %. Chez les malades nés en France et non co-infectés par le VIH, le taux global de résistance est resté stable autour de 6,9 % alors qu'il est passé de 8,6 % en 1995 à 17,2 % en 1999 chez

ceux co-infectés par le VIH ( $P=0,06$ ). Chez les malades nés à l'étranger et non co-infectés par le VIH, le taux global de résistance est passé de 7,9 % en 1995 à 10,0 % en 1999 ( $P=0,23$ ) et de 11,8 % à 13,6 % chez ceux co-infectés par le VIH ( $P=0,66$ ).

Chez les malades ayant déjà reçu un traitement antituberculeux (cas déjà traités), le pourcentage de résistance à au moins un des 4 antituberculeux a été en moyenne de 20,5 %, soit le double de celui enregistré pour les nouveaux cas. Ce pourcentage est passé de 23,0 % en 1995 à 16,0 % en 1999 (tableau 1), différence non significative ( $P=0,47$ ,  $\chi^2$  de tendance). Le taux de résistance « acquise » à chacun des antituberculeux était respectivement en 1995 et 1999 de : 11,8 % et 7,5 % à SM ( $P=0,61$ ), 16,8 % et 12,3 % à INH ( $P=0,71$ ), 8,0 % et 9,4 % à RMP ( $P=0,41$ ) et 5,3 % et 8,5 % à INH+RMP (multirésistance) ( $P=0,10$ ). Le taux de résistance « acquise » à EMB est resté stable autour de 3 %. Chez les malades non co-infectés par le VIH et nés en France, le taux global de résistance est resté stable autour de 10 % alors qu'il est passé de 36,6 % en 1995 à 26,9 % avec un pic à 48,1 en 1999 chez ceux nés à l'étranger. Le faible nombre de malades ne permet pas d'analyse stratifiée pour les groupes de malades co-infectés par le VIH.

En conclusion, les taux de résistance aux antituberculeux pendant les 5 années de la surveillance sont restés stables en France aussi bien chez les nouveaux malades que chez les malades déjà traités. En ce qui concerne les nouveaux malades, ces taux sont comparables à ceux observés dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest (résistance à INH < 5 % ; résistance à RMP < 1 %) à l'exception du Danemark, de la Norvège et de la Suisse où les taux de résistance à l'INH sont plus élevés (6,1 %, 7 % et 5,4 %, respectivement) et de l'Allemagne où les taux de résistance à RMP sont plus élevés (1,5 %). Chez les malades déjà traités, les taux de résistance à l'INH observés en France (16,8 à 12,3 %) sont plus élevés que ceux observés aux Pays Bas et au Royaume Uni (8,0 % et 9,7 %, respectivement), du même

**Tableau 1** Résistance aux antituberculeux de première ligne en 1999 chez les nouveaux cas de tuberculose (résistance « primaire ») et les malades déjà traités (résistance « acquise ») selon le pays de naissance

	Nouveaux cas			Malades déjà traités		
	Total n (%)	France n (%)	Autre n (%)	Total n (%)	France n (%)	Autre n (%)
Souches testées	910 (100)	499 (100)	374 (100)	106 (100)	61 (100)	42 (100)
Sensible	826 (90,8)	461 (92,3)	335 (89,6)	89 (84)	57 (93,4)	30 (71,4)
Résistantes	84 (9,2)	38 (7,7)	39 (10,4)	17 (16)	4 (6,6)	12 (28,6)
- dont à						
SM	68 (7,5)	32 (6,4)	30 (8,0)	8 (7,5)	2 (3,3)	5 (11,9)
INH	31 (3,4)	8 (1,6)	20 (5,3)	13 (12,3)	1 (1,6)	11 (26,2)
RMP	7 (0,8)	1 (0,2)	6 (1,6)	10 (9,4)	1 (1,6)	8 (19,0)
EMB	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	3 (2,8)	0	3 (7,1)
INH+RMP	6 (0,7)	1 (0,2)	5 (1,3)	9 (8,5)	0	8 (19,0)

Le pays de naissance était inconnu pour 37 malades jamais traités et 3 malades déjà traités (France : nés en France; Autre : nés hors de France)

Tableau 2 Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants et nombre de cas de tuberculose à culture positive de 1992 à 1998

Cas	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Multirésistant	48	40	58	40	29	26	39
Total culture +	8 441	8 539	7 751	7 119	6 441	5 917	5 742
Prévalence, % [IC95]*	0,6 [0,4-0,7]	0,5 [0,3-0,6]	0,7 [0,5-0,9]	0,6 [0,4-0,8]	0,5 [0,3-0,7]	0,5 [0,3-0,7]	0,7 [0,5-0,9]

\* IC95 : Intervalle de Confiance à 95 %

ordre que ceux observés en Allemagne, au Danemark, en Suède et en Suisse (12 % à 17 %) mais inférieur à ceux observés en Italie (46,1 %) [6]. Les taux de résistance à RMP observés en France chez les malades déjà traités (8 % à 9,4 %) sont supérieurs à ceux observés en Autriche, au Danemark, Royaume Uni et Suisse (1,9 % à 5,9 %). De plus, en France, même s'il n'y a pas eu de modification statistiquement significative, le taux élevé de résistance chez les nouveaux malades nés à l'étranger et chez les malades co-infectés par le VIH et l'augmentation du taux de multirésistance chez les malades déjà traités imposent une surveillance régulière de la résistance aux antituberculeux. Les données françaises sont intégrées aux systèmes de surveillance organisés par EuroTB [6] et l'OMS [7].

### 3. La surveillance de la tuberculose multirésistante

La surveillance de la tuberculose multirésistante en France est réalisée par le CNR depuis 1992 avec l'aide d'un réseau de 350 laboratoires. Chaque année, les laboratoires colligent le nombre de malades pour lesquels une souche de bacille tuberculeux a été isolée et, parmi ces malades, ceux qui sont porteurs d'une souche résistante simultanément à l'isoniazide et à la rifampicine.

Depuis 1992, de 26 à 58 cas de tuberculose à bacilles multirésistants ont été signalés chaque année au CNR ce qui représente 0,5 à 0,7 % du nombre total de cas de tuberculose bactériologiquement confirmée (tableau 2). Chaque année, une proportion notable des cas étaient déjà connue depuis une ou plusieurs années (tableau 3) ce qui signifie que ces cas n'étaient pas traités efficacement et étaient restés pendant

plusieurs années des sources actives de contamination à bacilles multirésistants.

Les caractéristiques des 222 cas de tuberculose à bacilles multirésistants signalés durant les 7 années, de 1992 à 1998, sont données dans le tableau 4. La grande majorité des malades était des hommes (70,7 %) et plus de la moitié (54,5 %) étaient nés à l'étranger. Près de la moitié (44,6 %) étaient âgés de 25 à 39 ans et 21 % étaient séropositifs pour le VIH. La grande majorité des malades (78,4 %) avaient une localisation tuberculeuse pulmonaire isolée et 13,1 % une localisation extra-pulmonaire isolée. L'examen microscopique était positif dans 57,7 % des cas. La résistance à INH et RMP était associée à la résistance à SM dans 31,1 % des cas, à EMB dans 5,9 %, et à ces deux antibiotiques dans 25,6 %. Sur les 222 malades, 152 (68,5 %) avaient déjà reçu un traitement antituberculeux (« résistance acquise »), 68 (30,6 %) n'avaient jamais été traités (« résistance primaire ») et les antécédents de traitement étaient inconnus pour les 2 derniers malades. L'examen microscopique était plus souvent positif pour les prélèvements provenant des malades déjà traités que pour ceux provenant des malades jamais traités (61,8 % vs 48,5 % ;  $P=0,03$ ). Comparativement aux malades déjà traités, les malades jamais traités étaient plus souvent séropositifs pour le VIH (32,4 % vs 16,4 % ;  $P=0,01$ ) et avaient plus souvent une localisation extra-pulmonaire de la tuberculose (32,4 % vs 17,1 % ;  $P=0,02$ ). Pour les autres caractéristiques, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces deux catégories de malades.

Les taux de multirésistance observés en France de 1992 à 1998 sont du même ordre que ceux observés dans la majorité des pays d'Europe de l'ouest (moins de 1 %) à l'exception de l'Allemagne (1,4 %), de la Grèce (5,1 %) et de l'Italie (6,3 %) [6]. La situation épidémiologique de la multirésistance du bacille tuberculeux en France reste donc stable et rassurante.

Tableau 3 Année de premier signalement des cas de tuberculose à bacilles multirésistants de 1992 à 1998

Année de signalement	Nombre de cas signalés	Cas signalés pour la première fois en						
		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
1992	48	48						
1993	40	7	33					
1994	58	8	6	44				
1995	40	3	7	4	26			
1996	29	1	0	3	3	22		
1997	26	2	1	1	0	4	18	
1998	39	1	0	2	1	1	3	31

Tableau 4 Caractéristiques de l'ensemble des 222 cas de tuberculose à bacilles multirésistants aux antibiotiques signalés de 1992 à 1998

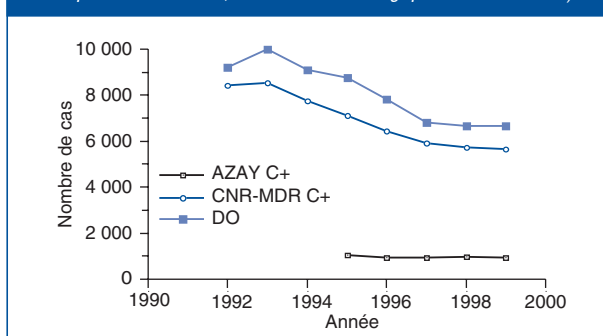
	Total des malades		Malades déjà traités		Nouveaux cas	
	n	%	n	%	n	%
<b>Total</b>	222	100	152	100	68	100
<b>Age</b>						
– 15-24 ans	14	6,3	10	6,6	4	5,9
– 25-39 ans	99	44,6	67	44,1	31	45,6
– 40-59 ans	62	27,9	39	25,6	22	32,3
– 60-75 ans	36	16,2	29	19,1	7	10,3
– 75 ans et plus	11	5,0	7	4,6	4	5,9
<b>Sexe</b>						
– Masculin	157	70,7	114	75,0	41	60,3
– Féminin	65	29,3	38	25,0	27	39,7
<b>Pays de naissance</b>						
– France	101	45,5	67	44,1	34	50,0
– Autres pays	121	54,5	85	55,9	34	50,0
<b>Sérologie VIH</b>						
– Positive	49	21,1	25	16,4	22	32,4
– Négative	138	63,2	98	64,5	40	58,8
– Inconnue	35	15,7	29	19,1	6	8,8
<b>Localisation de la tuberculose</b>						
– Pulmonaire	174	78,4	126	82,9	46	67,6
– Extra-pulmonaire	29	13,1	9	5,9	8	11,8
– Mixte	19	8,5	17	11,2	14	20,6
<b>Examen microscopique</b>						
– Positif	128	57,7	94	61,8	33	48,5
– Négatif	80	36,0	46	30,3	33	48,5
– Inconnu	14	6,3	12	7,9	2	3,0
<b>Résistance associée</b>						
– ni SM ni EMB	83	37,4	61	40,2	22	32,4
– SM seule	69	31,1	44	28,9	25	36,7
– EMB seul	13	5,9	9	5,9	4	5,9
– SM+EMB	57	25,6	38	25,0	17	25,0

Les informations sur les antécédents de traitement manquent pour 2 malades  
 VIH : virus de l'immunodéficience humaine; SM : streptomycine; EMB : éthambutol

#### 4. Evolution du nombre de cas de tuberculose recensés à travers les réseaux de microbiologistes

Le nombre total de cas de tuberculose bactériologiquement documentée recensés à travers les deux réseaux de microbiologistes a diminué au cours du temps. La comparaison avec les autres données disponibles, en l'occurrence la déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose montre que cette évolution est globalement parallèle (figure 2).

Figure 2 : Evolution du nombre de cas de tuberculose selon le système de surveillance (DO : Déclaration Obligatoire ; AZAY : réseau AZAY-Mycobactéries ; CNR-MDR : réseau des microbiologistes correspondants du CNR; C+ : cas bactériologiquement confirmés)



## 5. Références bibliographiques

1. J. GROSSET, D. TRYSTRAM, A-C. DE BENOIST, V. SCHWOEBEL, V. VINCENT, M.C. GUTIERREZ, C. TRUFFOT-PERNOT, J. ROBERT. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1995. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 1998 (13) : 53-54.
2. J. ROBERT, D. TRYSTRAM, C. TRUFFOT-PERNOT, J. GROSSET, V. JARLIER. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2000 (40) : 175-177.
3. M. FLAMENT-SAILLOUR, J. ROBERT, V. JARLIER, J. GROSSET. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in France : a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 587-593.
4. J. ROBERT, D. TRYSTRAM, C. TRUFFOT-PERNOT, B. CARBONNELLE, J. GROSSET for the Azay Mycobacteria Study Group. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in France, 1995-1997. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 ; 4 : 665-672.
5. B. DECLUDT, *Bull Epidemiol Hebd*, 2001 ; 10 : 41-43.
6. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis case notified in 1998. February 2001.

7. M. A. ESPINAL, A. LASZLO, L. SIMONSEN, F. BOULAHBAL, S. J. KIM, A. RENIERO, et al for the World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Global trends in drug resistance to antituberculosis drugs. *N. Engl J Med* 2001 ; 344 : 1294-1303.

## 6. Liste des microbiologistes du réseau AZAY Mycobactéries 1995-1999

E. Carpentier, B. Carbonnelle (Coordonnateur) (Angers) ; J. Texier-Maugein (Bordeaux) ; B. Malbruny (Caen) ; C. Savage, A. Vachée (Lille) ; M. de Montclos (Lyon-Sud) ; M. Drancourt, M.-J. Gevaudan (Marseille) ; M. Dailloux (Nancy) ; P. Bemer-Melchior, D. Moinard (Nantes) ; G. Agius, A. Bourgoin (Poitiers) ; L. Brasme (Reims) ; M. Nouvellon, M. Pestel-Caron (Rouen) ; R. Bauriaud (Toulouse) ; L. Lebrun (A. Béclère) ; L. Deforges (H. Mondor) ; D. Mathieu (P. Brousse) ; J. Pierre, R. Ruimy (Bichat) ; S. Coignard (Hôtel-Dieu) ; C. Truffot-Pernot, E. Cambau (Pitié Salpêtrière) ; A. Buré-Rossier (Rothschild) ; V. Lalande (Saint- Antoine).

## 7. Remerciements

Nous remercions tous nos collègues microbiologistes du réseau du CNR grâce auxquels les informations présentées dans cette synthèse ont pu être réunies.





# Surveillance de la grippe et des infections respiratoires

**Sources :** Centre National de Référence de la Grippe France-Sud LYON (CNR Grippe F.S.); Rapport du Centre National de Référence de la Grippe France-Nord 2000-2001 Institut Pasteur PARIS; Rapport d'activité du GROG 2000-2001; (17 groupes régionaux d'observation de la grippe et la coordination nationale : OPEN ROME); Laboratoires de Virologie de Centres Hospitaliers Universitaires ou Régionaux; SMOG Armée : 33 unités sous surveillance dans 8 régions, 7 laboratoires hospitaliers de Biologie ; Médicale ; Service médical d'EDF-Gaz de France – Annecy 74 ; Laboratoire Départemental Vétérinaire (LDA 22) et Station de Pathologie Porcine Ploufragan 22.

Travail réalisé avec le soutien des producteurs et des distributeurs en France de Vaccins et d'Antiviraux antigrippaux (Laboratoires : Pierre Fabre Santé, Aventis Pasteur, Solvay Pharma, GSK, Produits Roche, OCP Répartition)

**Synthèse** réalisée par Pr M. AYMARD et Pr B. LINA et M. VALETTE (CNR Grippe F.S.)

**Mots clés :** Syndromes grippaux, virus influenza, vaccination

**E-mail :** aymard@rockefeller.univ-lyon1.fr

## 1. Introduction

La grippe et les infections respiratoires aiguës représentent de 15 à plus de 35 % de la demande de soins, entre octobre et avril, et elles sont sévères, en raison de l'intensité des symptômes, de la fréquence des complications, de la persistance de la toux et de l'asthénie. La grippe est mortelle chez les sujets à risque. Sa prévention repose sur le vaccin dont la composition doit être mise à jour en raison de l'évolution permanente des caractéristiques antigéniques des virus influenza types A et B, ce qui justifie la surveillance des virus grippaux ainsi que celle des syndromes grippaux et des infections respiratoires aiguës (IRA).

## 2. Les objectifs de la Surveillance sont les suivants :

1. Adapter la composition du vaccin aux souches circulantes.
2. Détection précoce des épidémies pour améliorer leur contrôle et détection de souches potentiellement pandémiques.
3. Comparaison des données par une harmonisation des systèmes de surveillance nationale et internationale.
4. Suivi de l'utilisation des antiviraux : recherche de résistance.
5. Participation aux politiques vaccinales et à l'évolution des vaccins.

## 3. Matériel et méthodes

### 3.1. Deux réseaux de surveillance

#### 3.1.1. Groupes régionaux d'observation de la grippe civils (GROG) et militaires (SMOG)

Le GROG et le SMOG effectuent une surveillance clinico-épidémiologique hebdomadaire, d'octobre à fin avril, sur les dix-sept régions administratives, (cf. carte 1 + La Réunion) et 8 secteurs épidémiologiques militaires. La surveillance virologique est réalisée par les 2 laboratoires CNR (Hospices Civils de Lyon France-Sud ; Institut Pasteur de Paris France-Nord).

Un total de 366 médecins généralistes et 70 pédiatres ont collaboré au GROG durant l'hiver 2000-2001 : ils ont suivi 900 000 patients en médecine générale, près de 170 000 en pédiatrie. Le SMOG surveille 25 à 27 000 personnes (figure 1).

Représentativité : Les médecins vigies (MG) représentent, selon les régions, de 0,42 à 2,16 % des médecins de la région, les pédiatres 1,72 à 14,44 % et les pharmaciens 0,09 à 0,88 % avec un taux de participation moyen variant de 71 à 91 %.

Dans la région Rhône-Alpes prise comme pilote, la distribution géographique des médecins permet de représenter les zones rurales, les villages, les villes de 10 à 100 000 habitants et de plus de 100 000 habitants et les stations de sport d'hiver. Le nombre de patients correspond à 3 % de la population générale.

Données : – morbidité : nombre de patients et de syndromes grippaux collectés par

## LES POINTS ESSENTIELS :

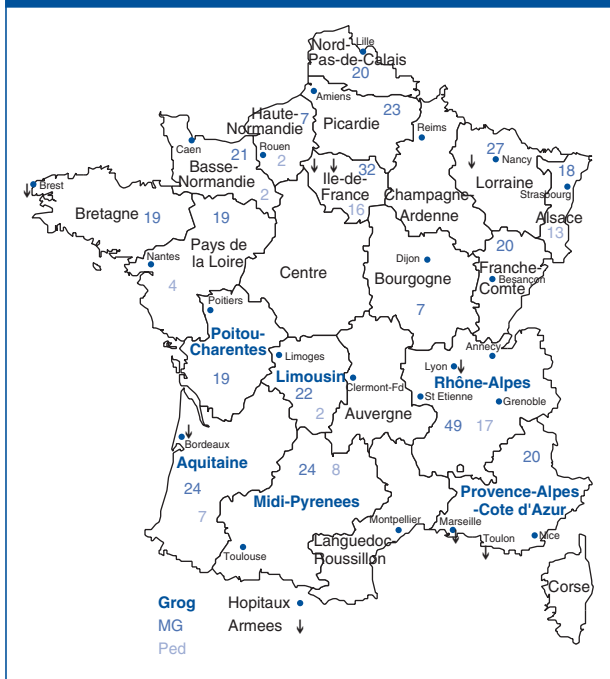
● **Lors de la saison hivernale 2000-2001**, 1 474 prélèvements respiratoires ont été collectés par le réseau GROG dont 339 (23 %) étaient positifs (grippe A (19,5 %), grippe B 52 (3,5 %).

● **Les souches de virus A** circulant étaient de manière très prédominante de type H1N1.

● **Parmi les autres virus** identifiés lors d'infections respiratoires aiguës, le virus syncytial respiratoire (2,1 %), des rhinovirus (1,7 %) et des entérovirus (1,5 %).

● **En 2000-2001 le taux de détection** était le plus élevé chez les enfants de 5 à 14 ans pour le virus influenza A (42,4 %) et B (5,2 %).

**Figure 1 : Surveillance de la GRIPPE GROG et HOPITAUX HIVER 2000-2001 France**



tranche d'âge, d'arrêts courts de travail, de broncho pneumopathies de 0 à 2 ans.

- virologie : les prélèvements de nez/gorge effectués moins de 48h après l'apparition de symptômes de grippe sont soumis à un diagnostic direct rapide (IF ou ELISA) et mis en culture sur diverses lignées cellulaires (isolement de virus grippaux A, B, Parainfluenza, VRS, rhinovirus, Entérovirus, Herpès...). Mycoplasma et Chlamydia sont détectés par PCR.

### 3.1.2. Définitions

- Les premiers virus grippaux sont isolés de manière sporadique dans la population (GROG, SMOG) pendant au moins 2 semaines avant que l'épidémie ne commence, quel que soit le type A ou B ou sous-type H<sub>1</sub> ou H<sub>3</sub> viral.
- L'alerte signale la circulation de virus grippaux lorsqu'elle atteint 10 % des prélèvements respiratoires examinés. C'est le réseau GROG qui permet de donner l'alerte le plus tôt.
- Le début de l'épidémie est marqué par l'augmentation significative de la morbidité, durant 2 semaines consécutives : les syndromes grippaux et IRA atteignent 25 % des consultations et visites des M.G.
- La hauteur du pic, la durée de l'excès de morbidité et de la circulation des virus permettent de faire une estimation très approximative de la surmortalité grippale.

### 3.1.3. Les laboratoires

Les laboratoires de virologie et de biologie hospitaliers des HIA adressent chaque semaine le nombre de patients examinés et d'infections virales diagnostiquées. De mai à septembre, les données virologiques sont recueillies

mensuellement. Tous les virus grippaux isolés sont adressés aux CNR pour identification puis au Centre Collaborateur International de la grippe de Londres.

Contrôles de Qualité : réalisés par le CNR France-Sud, ils portent sur la qualité des prélèvements du GROG et sur les tests et réactifs de diagnostic.

Les scores ont été excellents (>85 %) pour 9 laboratoires sur 14,5 laboratoires ont eu un score < 80 % dont 2 < 50 %. Les réactifs du commerce sont satisfaisants.

## 3.2. Autres investigations

Elles concernent la réceptivité de la population (adultes et enfants) à la grippe, l'impact de la grippe sur l'immunité sérique, la réponse humorale à la vaccination.

La sensibilité des virus grippaux aux inhibiteurs de neuraminidase est mesurée par concentration inhibitrice 50 % (IC50) déterminée dans un test fluorescent utilisant le MUN (comparé au test IN classique colorimétrique utilisant la fétuine) et dans un test de neutralisation sur cultures de cellules (en cours de publication).

## 3.3. Synthèse et distribution de l'information

Les données de morbidité et de virologie du GROG et les données hospitalières des CNR sont adressées au Centre de Coordination du GROG de Paris qui produit un bulletin hebdomadaire et a un site internet (<http://www.grog.org>).

**Les Centres de Référence** envoient les données détaillées par Internet à EISS et Flunet et font un bulletin hebdomadaire synthétique pour tous leurs correspondants hospitaliers, médecins sentinelles, CNR européens, centres collaborateurs OMS internationaux et OMS Genève.

La cohésion du réseau régional Rhône-Alpes est assurée par une feuille de retour hebdomadaire spécifique.

## 4. Résultats

### 4.1. Les épidémies de grippe

#### 4.1.1. Bilan global

Depuis 1996-97, chaque hiver, est survenue une épidémie de grippe A associée ou non à des virus Influenza B. Dans la population (tableau 1), les virus grippaux sont détectés dans 23 à 35 % des prélèvements testés chaque hiver, les virus Influenza A (le plus souvent H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) étant en moyenne 5 fois plus nombreux que les B.

Dans les hôpitaux (tableau 2), la fréquence d'isolement des virus grippaux, dans l'ensemble de la saison, est faible (entre 4 et 5 %) à l'exception de 2000-2001 où le pourcentage de virus A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) n'est que de 1 %. A l'hôpital, la grippe A H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> est détectée 10 fois plus que la grippe B.

	1996-97 (%)	1997-98	1998-99	1999-00	2000-01	TOTAL
<b>Total Prélèvements</b>	870	1 291	1 530	1 349	1 474	<b>6 514 (24,5)</b>
<b>Virus grippaux A</b>	190 (21,8)	320 (24,8)	404 (26,4)	397 (29,4) <sup>(1)</sup>	287 (19,5) <sup>(2)</sup>	1 598 (24,5) <sup>(3)</sup>
<b>Virus grippaux B</b>	83 (9,5)	46 (3,6)	126 (8,2)	0	52 (3,5)	307 (4,7)
<b>Sous-total</b>	273 (31,4)	366 (28,5)	530 (34,6)	397 (29,4)	339 (23,0)	1905 (29,2)
<b>VRS</b>	18 (2,1)	53 (4,2)	41 (2,7)	46 (3,4)	56 (3,8)	214 (3,3)
<b>Parainfluenza</b>	9 (1,0)	9 (0,7)	9 (0,6)	1 (0,1)	5 (0,3)	33 (0,5)
<b>Adénovirus</b>	7 (0,8)	33 (2,6)	20 (1,3)	11 (0,8)	31 (2,1)	102 (1,6)
<b>Rhinovirus</b>	6 (0,7)	23 (1,8)	11 (0,7)	17 (1,3)	25 (1,7)	82 (1,25)
<b>Entérovirus</b>	–	10 (0,8)	9 (0,6)	2 (0,1)	22 (1,5)	43 (0,7)
<b>HSV</b>	3 (0,3)	–	–	1 (0,1)	3 (0,2)	7 (0,1)
<b>CMV</b>	1 (0,1)	2 (0,15)	–	–	–	3 (0,04)
<b>Mycoplasma pn.</b>	33 (3,8)	9 (0,70)	7 (0,45)	7 (0,5)	11 (0,7)	67 (1,0)
<b>Sous-total</b>	77 (8,8)	139 (10,8)	97 (6,3)	85 (6,35)	153 (10,4)	557 (8,45)
<b>TOTAL</b>	350 (40,2)	505 (39,1)	627 (41,0)	482 (35,7)	492 (33,4)	2 462 (37,8)

(1) dont 14 H1N1 (2) dont 3 H3N2 (3) dont 298 H1N1 et 1300 H3N2

La fréquence d'isolement des virus grippaux est très variable d'un laboratoire à l'autre, d'une région à l'autre et selon l'âge (tableau 3).

#### 4.1.2. Caractérisation antigénique des virus grippaux (Tableau 4)

L'identification, avec des panels de 6 à 8 sérums de furets, des souches grippales isolées montre :

- L'hétérogénéité des souches dans un même hiver.
- L'adéquation entre les souches vaccinales et les souches circulantes (80 % sur 5 ans).
- La discordance possible entre souche d'épidémie et souche vaccinale (1997-98 A/Sydney/5/97 [A<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>] – 2001 : B/Sichuan/379/99).

#### 4.1.3. L'impact de la grippe

- Dans le réseau SMOG, le dénominateur est constant : la figure 2 illustre la variabilité de l'impact de la grippe selon les saisons. Les données sont en accord avec celles du GROG. L'impact de la grippe varie avec l'âge et le virus.
- Une étude pilote en Rhône-Alpes a porté sur la comparaison des poussées épidémiques de grippe, d'un hiver à l'autre chez l'adulte à la fois dans le GROG (morbidité + absentéisme) et en milieu professionnel EDF-Gaz de France (arrêts de travail de courte durée < 9 jours). Dans le suivi EDF le dénominateur est connu (18 700 agents), comme le nombre d'épisodes d'arrêt de travail (A.T.) et le diagnostic médical. Les données d'absentéisme professionnel concordent entre le GROG et EDF (cf. figure 3).

	1996-97 (%)	1997-98	1998-99	1999-00	2000-01	TOTAL
<b>Total Prélèvements</b>	9 386	9 920	9 638	9 243	8 480	<b>46 667 (16,4)</b>
<b>Virus grippaux A</b>	486 (5,2)	397 (4,0)	363 (3,8)	362 (3,9)	82 (1,0)	1 690 (3,6)
<b>Virus grippaux B</b>	37 (0,4)	31 (0,3)	74 (0,8)	2 (0,02)	21 (0,2)	165 (0,4)
<b>Sous-total</b>	523 (5,6)	428 (4,3)	437 (4,5)	364 (3,9)	103 (1,2)	1 855 (4,0)
<b>VRS</b>	1 537 (16,4)	1 982 (20,0)	1 729 (17,9)	1 904 (20,6)	1 851 (21,8)	9 003 (19,3)
<b>Parainfluenza</b>	48 (0,5)	49 (0,5)	63 (0,65)	75 (0,8)	86 (1,0)	321 (0,7)
<b>Adénovirus</b>	51 (0,5)	82 (0,8)	57 (0,6)	86 (0,9)	59 (0,7)	335 (0,7)
<b>Rhinovirus</b>	54 (0,6)	44 (0,4)	34 (0,35)	80 (0,9)	97 (1,1)	309 (0,7)
<b>Entérovirus</b>	22 (0,2)	23 (0,2)	20 (0,2)	20 (0,2)	49 (0,6)	134 (0,3)
<b>HSV</b>	164 (1,75)	162 (1,60)	104 (1,1)	98 (1,1)	97 (1,1)	625 (1,3)
<b>CMV</b>	195 (2,5)	195 (2,0)	160 (1,7)	188 (2,0)	166 (1,95)	904 (1,9)
<b>Mycoplasma pn.</b>	14 (0,15)	18 (0,2)	23 (0,2)	* 25 (0,3)	* 20 (0,2)	100 (0,2)
<b>Sous-total</b>	2 085 (22,2)	2 555 (25,75)	2 190 (22,7)	2 478 (26,8)	2 428 (28,6)	11 731 (25,1)
<b>TOTAL</b>	2 608 (27,8)	2 983 (30,1)	2 627 (27,2)	2 842 (30,7)	2 531 (29,8)	13 586 (29,1)

\* +2 chl.pn.

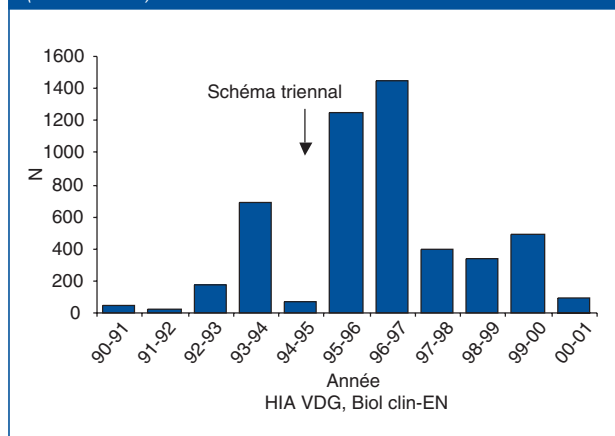
\* +1 chl.pn.

**Tableau 3** Distribution par âge de virus Influenza isolés dans le grog de 1996-1997 à 2000-2001

AGES	VIRUS GRIPPAUX ISOLES (%)									
	96-97		97-98		98-99		99-00		00-01	
	A	B	A	B	A	B	A	A	B	
0-4	11.2	5.9	21.5	2.4	20.6	4.3	21.8	10.1	3.2	
5-14	20.1	10.4	26.0	3.9	34.6	17.3	30.6	42.4	5.2	
15-24	36.9	7.4	14.7	4.2	23.5	10.9	28.9	15.1	2.7	
25-59	14.5	14.5	22.5	2.7	23.2	3.4	26.4	15.1	2.7	
>60	23.9	12.2	29.4	1.0	33.7	4.8	43.8	12.0		
<b>TOTAL prélèvements examinés</b>	814		1 006		933		822		833	

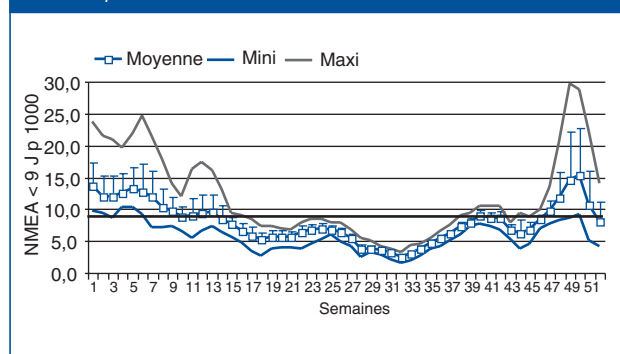
% Virus isolés / Nombre de prélèvements de la tranche d'âge

**Figure 2** : Impact de la Grippe dans les années par saison annuelle (données SEH)



Les observations recueillies de 1996 à 2001 permettent de proposer des valeurs seuils : moins d'un AT est prescrit pour 2 syndromes grippaux de l'adulte. On peut parler d'épidémie

**Figure 3** : Absence courte durée - EDF gaz de France en Rhône-Alpes observations sur 11 ans



lorsque les IRA dépassent 2,5 cas/jour médecin, lorsque les AT dépassent 1/jour médecin c'est-à-dire supérieurs à 10 AT pour 1 000 agents à l'EDF. Dans les épidémies les plus sévères depuis 1992-93, le taux de personnes grippées avec AT court n'a pas dépassé 6,9 %.

**Tableau 4** Variations antigéniques des virus Influenza A et B identifiés de 1996-97 à 2000-01 – CNR France-Sud – Lyon

	1996-97	1997-98	1998-99	1999-00	2000-01
<b>Souches Identifiées</b>					
A H3N2	712	793	869	825	5
A H1N1	0	3	1	11	423
B	120	102	232	1	81
<b>Caractéristiques HA et NA</b>					
H3N2	50% A/Johannesburg/33/94 50% A/Wuhan/359/95(1) Rares variants	5% A/Nanchang/933/95(1) 85% A/Sydney/5/97 10% variants «intermédiaires»	1% A/Nanchang/933/95(1) 71% A/Sydney/5/97 28% variants	33% A/Sydney/5/97 56% A/Moscow/10/99(2) 11% variants	2 A/Panama/2007/00(2) 3 variants
H1N1	0	A/Texas/36/91	A/Beijing/262/95	A/NewCaledonia/20/99	84% A/NewCaledonia/20/99 16% variants
B	B/Harbin/7/94	B/Harbin/7/94	B/Yamanashi/166/98	B/Yamanashi/166/98	B/Sichuan/379/99
<b>Souches des vaccins – Hémisphère Nord</b>					
H3N2	A/Wuhan/359/95(1)	A/Nanchang/933/95(1)	A/Sydney/5/97	A/Panama/2007/99(2)	A/Panama/2007/99
H1N1	A/Texas/36/91	A/Bayern/7/95	A/Johannesburg/82/96	A/Beijing/262/95	A/NewCaledonia/20/99
B	B/Harbin/7/94	B/Harbin/7/94	B/Yamanashi/166/98	B/Yamanashi/166/98	B/Yamanashi/166/98

(1) A/Wuhan/359/95 # A/Nanchang/933/95

(2) A/Moscow/10/99 # A/Panama/2007/00

« mismatch » avec le vaccin

- Des enquêtes sérologiques continues (titrage des anticorps anti HA par hémolyse radiale) permettent d'évaluer le taux d'infection. Ces enquêtes soulignent la différence de pénétration des Virus Influenza et l'effet protecteur variable des anticorps circulants anti HA. Elles montrent aussi la fréquence des infections infracliniques (en particulier chez l'adulte).

#### 4.1.4. Le coût de la grippe

A EDF Gaz de France, la durée moyenne d'AT par grippe, selon l'année, est de 4,21 à 4,91 jours. Le coût social (salaires) a varié de 0,7 à 5,6 millions de francs soit 106 724 à 853 789 euros selon les hivers.

L'absentéisme directement imputable à la grippe représente de 0,4 à 3,3 % de l'absentéisme total.

## 4.2. Sensibilité des souches grippales aux antiviraux

Les drogues antivirales, dont les inhibiteurs de la neuramidase (NA) peuvent sélectionner des virus résistants aux antiviraux qui sont ensuite transmis dans la communauté.

D'où la mise au point de tests de mesure de la sensibilité des virus grippaux aux antiviraux, leur évaluation sur des souches prototypes et des isollements provenant de la banque du CNR. Les 52 souches A H1N1, 10H3 N2, et 11B examinées ont une NA sensible aux antiviraux, mais nombre d'entre elles sont mal ou non neutralisées en culture de cellules par les inhibiteurs de neuramidase. Il est indispensable d'établir la signification clinique de cette observation, les supports génétiques de cette résistance apparente in vitro (en partie liée à des modifications de l'HA) et son évolution.

Un réseau international de surveillance de la sensibilité aux inhibiteurs NA (NISN) a été établi en 1999.

## 4.3. Surveillance de VIRUS grippaux dans le réservoir animal

Depuis 1982 les porcs français sont infectés par le virus SW H1N1. Ils ont été ensuite contaminés par des souches H3 N2 humaines (de 1973-75) qui ont peu varié et sont distinctes des souches AH3N2 humaines ultérieures et actuellement en circulation. Les souches ont donc été étiquetées SW H3N2 et elles ne sont plus isolées depuis 1996. Les virus A H1 humains sont isolés depuis 1997 sous forme de réassortants H1 (1993-1996) avec SW N1 ou SW N2 et ont un rôle épizootique dominant en 2001.

La multiplicité des gènes d'origine animale (porcs et oiseaux) et humaine dans le réservoir porc, la présence d'un gène M2 présentant la mutation de résistance à la rimantadine, représentent un réel danger d'émergence d'une souche potentiellement pandémique pour l'homme.

## 4.4. Les Infections virales non grippales

Toute surveillance de la grippe et des syndromes grippaux doit inclure le diagnostic étiologique différentiel des virus respiratoires, Mycoplasma et Chlamydia (cf. Tableaux 1 et 2) : ils ont une circulation épidémique hivernale variable. Ils représentent 6 à plus de 10 % des étiologies virales des syndromes grippaux dans les GROG et 22 à plus de 28 % des IRA chez les sujets hospitalisés.

## 5. Conclusion

La surveillance de la grippe répond aux objectifs qui lui ont été fixés. La sensibilité du réseau de médecins préleveurs permet une « alerte » précoce utile dans la stratégie de prescription des antiviraux.

La surveillance régulière, montre la grande variabilité de l'impact de la grippe. Elle apporte l'évidence que les essais cliniques visant à démontrer l'efficacité des vaccins (anciens et nouveaux) et des antiviraux doivent porter sur plusieurs hivers consécutifs.

Il est apparu qu'en milieu professionnel, (entreprise EDF-Gaz de France Rhône-Alpes) l'absentéisme pour grippe n'est qu'un faible pourcentage (<2 %) de l'absentéisme global de l'entreprise. L'effet de la vaccination sur la réduction de l'absentéisme est donc difficile à démontrer et par conséquent l'impact économique difficile à chiffrer.

La surveillance de la grippe est un problème international d'où le développement du réseau européen et la création du groupe EISS où s'harmonisent les recueils de données clinico-épidémiologiques et virologiques.

Dans le cadre d'un risque pandémique, un renforcement de surveillance chez l'homme et chez l'animal et une extension de cette surveillance à l'ensemble de l'année et à des aires géographiques non encore couvertes, s'imposent.

L'apparition d'antiviraux (inhibiteurs de la neuraminidase) peu toxiques et efficaces en traitement précoce ou préventif, amène nécessairement à la mise au point de tests de mesure de la sensibilité des virus grippaux A et B aux antiviraux, la corrélation entre les données in vitro et les données cliniques de résistance au traitement doivent être établies. Un réseau international (NISN) est déjà installé.

La prévention de la grippe fait l'objet de recherches et de développement dans les domaines de :

- la qualité de l'immunité (rôle des anticorps anti NA, persistance des anticorps anti HA),
- la production améliorée de vaccins (ex : sur cultures de cellules),
- le développement de vaccins nouveaux dans leur composition et leur administration,
- l'extension de la vaccination dans de nouvelles indications plus épidémiologiques (enfants) qu'individuelles (groupes à risque).

## 6. Références

- B. LINA, M. VALETTE, S. FORAY *et al.* Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhône-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34 (12), 3007-3011.
- M. AYMARD *et al.* La grippe en France-Sud Bulletin Epidémiologique annuel, 1997, n°2, 127-130.
- M. AYMARD, L. GERENTES, J. JOLLY *et al.* Screening of susceptibility to zanamivir of influenza viruses. International Congress series, 387. Elsevier Science B.V, 2001, *sous presse*.
- J.L. MILLOT, M. AYMARD, A. BARDOL Weak efficiency of influenza vaccine in working adults. *Occupational Medicine*, *sous presse*.
- S. MAROZIN, V. GREGORY, K. CAMERON *et al.* Antigenic and genetic diversity among swine influenza A H1N1 and A H1N2 viruses in Europe. *J. Gen. Virol.*, 2001, *sous presse*.
- M. ZAMBON, F.G. HAYDEN Position statement : global neuraminidase inhibitor susceptibility network *Antiviral Research*, 2001, 49, 147-156.
- R. SNACKEN, J.C. MANUGUERRA, P. TAYLOR. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. *Methods Inf. Med.* 1998, 3(3), 226-270.

# Les légionelloses déclarées en France en 2000

**Sources :** déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de Santé Publique et notifications du Centre National de Référence des *Legionella* (Pr J.Etienne)

**Synthèse** réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (C. Campese, B Decludt)

**Mots clés :** légionellose, nosocomiale, épidémie

**E-mail :** c.campese@invs.sante.fr

## 1. Introduction

Un quart de siècle s'est écoulé depuis la description de la première épidémie de légionelloses survenue à Philadelphie en juillet 1976. Il s'agissait de pneumonies ayant touché des anciens combattants de l'American Legion (1). Six mois plus tard l'agent causal fut identifié et nommé *Legionella pneumophila*. Le réservoir de la bactérie est principalement hydrique. Cette bactérie peut vivre dans les sites naturels et colonise très aisément les sites artificiels (réseaux d'eau). La transmission à l'homme s'effectue par inhalation d'eau contaminée en suspension dans l'air. La légionellose se caractérise surtout par des manifestations pulmonaires aiguës. Il existe des facteurs de risque individuels : immuno-dépression, cancer, diabète, corticothérapie. Le tabagisme, l'alcoolisme, le sexe masculin et l'âge avancé sont généralement considérés comme étant des facteurs de risque.

Depuis 1987, la surveillance de la légionellose en France repose sur le système de déclaration obligatoire et a été renforcée en 1997 par le système interactif de signalement de cas de légionellose entre le Centre National de Référence des *Legionella* (CNR) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Le CNR réalise des diagnostics de 1<sup>ère</sup> intention et reçoit des prélèvements pour confirmation. Il réalise également le typage des souches humaines et environnementales. La banque de données de profils génomiques des souches de légionelles du CNR répertorie actuellement plus de 600 souches humaines et 2000 souches environnementales.

La France participe au réseau européen EWGLI (European Working Group for Legionella Infections). Ce réseau qui regroupe 31 pays signale, aux autorités sanitaires du pays concerné, tout cas de

légionellose survenu chez une personne ayant voyagé pendant les 10 jours précédant le début de la maladie en précisant les lieux fréquentés.

## 2. Objectifs de la déclaration obligatoire

Au *niveau local*, la déclaration permet à la DDASS de réaliser une enquête afin d'identifier les expositions à risque, de rechercher d'autres cas liés à ces expositions et de prendre les mesures environnementales de contrôle appropriées.

Au *niveau national*, elle a pour objectifs de connaître la fréquence, les tendances et les principales caractéristiques épidémiologiques de cette maladie et d'identifier des cas groupés.

Au *niveau européen*, l'objectif principal est d'identifier des cas groupés pouvant être rattachés à une source commune d'exposition lors d'un voyage afin de prendre les mesures de prévention appropriées.

## 3. Définitions de cas

Les critères de déclaration sont les suivants : pneumopathie associée à au moins un des critères biologiques suivants :

**Cas confirmé :**

- isolement de *Legionella* dans un prélèvement clinique,
- augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un deuxième titre minimum de 128,
- présence d'antigène soluble urinaire,
- immunofluorescence directe positive.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **610 cas déclarés en 2000** (1cas/100 000).

● **Constante augmentation** du nombre de cas déclarés depuis 1997.

● **Létalité de 25 %** à la date de déclaration.

● **20 % des cas d'origine nosocomiale** et 12 % des cas pouvant être liés à un séjour dans un hôtel ou camping

● **Exposition à risque** inconnue pour 52 % des cas.

● **Epidémie de 22 cas de légionellose** communautaire liée à des tours aérofrigorifères à Rennes.

**Cas possible :**

– titre unique d'anticorps élevé (≥ 256).

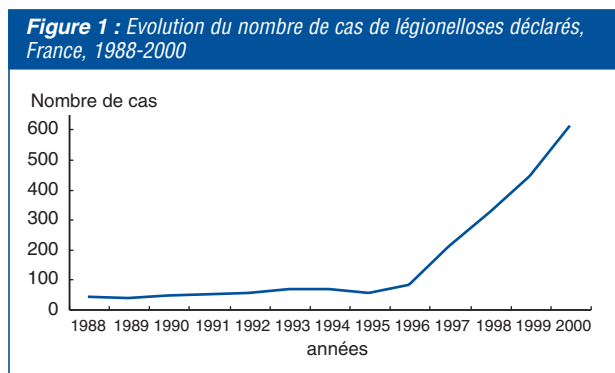
**Cas nosocomial certain :** cas hospitalisé depuis au moins 10 jours avant la date de début des signes.

**Cas nosocomial probable :** cas hospitalisé entre 2 et 9 jours avant la date de début des signes.

## 4. Résultats

Pour l'année 2000, 610 fiches de déclaration obligatoire correspondant aux critères de déclaration ont été enregistrées à l'InVS (fig. 1). En 1999, 440 cas avaient été enregistrés (2). Parallèlement, le CNR a notifié 241 diagnostics de légionellose confirmés et pour 87 % (210/241) d'entre eux une fiche de déclaration obligatoire (DO) a été reçue à l'InVS. Pour les cas probables notifiés par le CNR, 57 % (41/72) ont fait l'objet d'une DO.

**Figure 1 :** Evolution du nombre de cas de légionelloses déclarés, France, 1988-2000

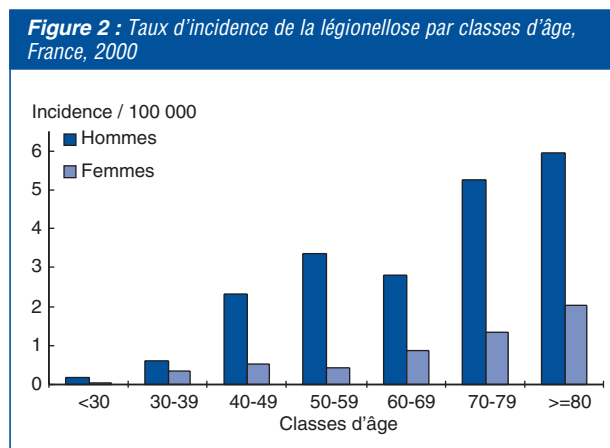


Le délai entre la date de début des signes et la date de déclaration s'étendait de 1 jour à 40 semaines. Un total de 448 (74 %) cas a été déclaré dans les quatre semaines suivant la date d'apparition des premiers signes cliniques (70 % en 1999) mais pour 44 (7 %) cas le délai de déclaration était supérieur à 3 mois (5 % en 1999). Le délai médian pour les cas diagnostiqués par culture était de 15 jours et de 12 jours pour ceux diagnostiqués par recherche de l'antigène urinaire.

### 4.1. Description des cas

L'âge médian des cas était de 58 ans (extrêmes 17 – 98 ans), aucun cas n'a été déclaré chez des enfants depuis 1998 où 2 cas étaient survenus chez des enfants immuno-déprimés. Le sexe ratio H/F était de 3,1. L'évolution de la maladie était connue pour 61 % de la totalité des cas (370/610) et la létalité à la date de la déclaration était de 25 % (92 décès sur 370). Parmi les 610 cas, 14 étaient des étrangers hospitalisés en France et trois cas étaient résidents dans un DOM. Ces malades ont été exclus des calculs d'incidence. L'incidence en France métropolitaine était de 1,0 cas pour 100 000 habitants en 2000. L'incidence était maximale dans le groupe d'âge des 80 ans et plus (3,2/10<sup>5</sup>) (fig. 2). En région Ile de France l'incidence était de 1,3 cas pour 100 000 habitants.

**Figure 2 :** Taux d'incidence de la légionellose par classes d'âge, France, 2000



La présence d'un ou plusieurs facteurs favorisants a été retrouvée chez 436 (72 %) cas : 81 (13 %) présentaient un cancer ou une hémopathie, 78 (13 %) étaient sous corticoïdes ou autres traitements immunosuppresseurs, 67 (11 %) étaient diabétiques et 244 (40 %) étaient des fumeurs. Depuis 1997, les caractéristiques des cas sont semblables (tableau 1). Le tabagisme a été cité comme seul facteur favorisant chez 153 (25 %) d'entre eux. Les cas avec facteurs favorisants étaient significativement plus jeunes

**Tableau 1** Facteurs favorisants parmi les cas de légionellose déclarés, France, 1997-2000

	1997		1998		1999		2000	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Facteurs favorisants (*)								
Cancer/hémopathie	28	13	46	12	68	16	81	13
Corticoïdes/immunosup.	27	13	47	12	31	7	78	13
Diabète	12	6	25	7	39	9	67	11
Tabagisme	67	32	149	39	182	41	244	40
Autres	42	20	60	16	88	20	128	21
Au moins un facteur	129	62	241	63	301	68	436	72

(\*) non mutuellement exclusif



Tableau 2 Comparaison des cas de légionellose déclarés selon la présence ou non de facteurs favorisants, France, 2000

	Cas avec facteur(s) favorisant(s)	Cas sans facteur favorisant	p
	n (%)	n (%)	
Moyenne d'âge	57,6 ans	64,5 ans	<10 <sup>-5</sup>
Sexe masculin	345 (79,1)	115 (66,1)	<10 <sup>-3</sup>
Décès (évolution connue)	64/249 (25,7)	28/121 (23,1)	0,48
Séjour hôpital	100 (22,9)	19 (10,9)	<10 <sup>-3</sup>
Total	436	174	

que les cas sans facteurs favorisants (58 ans versus 64 ans,  $p < 10^{-5}$ ), étaient plus souvent des hommes (79 % versus 66 %,  $p < 10^{-3}$ ), et plus nombreux à avoir effectué un séjour à l'hôpital au cours de la période d'incubation (23 % versus 11 %,  $p < 10^{-3}$ ), (tableau 2).

#### 4.2. Bactériologie

Les différentes méthodes de diagnostic sont présentées dans le tableau 3. Les résultats des méthodes diagnostiques sont hiérarchisés selon la définition de cas de la déclaration obligatoire. Les cas confirmés représentaient 89 % des cas déclarés. Un isolement de *Legionella* a été obtenu chez 134 (22 %) cas. Pour les autres cas, le diagnostic a été confirmé soit par séroconversion [134 (22 %)], soit par détection de l'antigène urinaire [260 (43 %)], soit par immunofluorescence directe positive [17 (3 %)]. Pour 64 (10 %) cas, le diagnostic a été posé sur un titre unique d'anticorps élevé et pour 1 cas sur un résultat d'une PCR validé par le CNR.

Parmi les 610 cas, 396 (65 %) avaient un test de détection de l'antigène urinaire positif, associé pour 91 (23 %) d'entre eux à un isolement de *Legionella* (13 % en 1999).

L'espèce et le sérotype étaient renseignés pour 488 cas (80 %). L'espèce *L. pneumophila* représentait 98 % (480/488) des cas diagnostiqués. *L. pneumophila* sérotype 1

représentait 81 % des cas (396/488) et pour 8 % (37/488) il s'agissait du sérotype 6.

#### 4.3. Expositions à risque

Une exposition à risque dans les 10 jours précédant le début de la maladie a été rapportée pour 293 (48 %) malades (tableau 4). Parmi les 610 cas, 119 (20 %) cas avaient séjourné dans un hôpital ou une clinique, 54 (9 %) dans un hôtel ou un camping ou sur un bateau de croisière, 6 (1 %) dans un établissement thermal, 6 (1 %) dans un établissement de santé. Pour 17 (5 %) cas il avait été rapporté un voyage dans un pays étranger ou une région de France sans précision sur le lieu d'hébergement. Pour 91 (15 %) cas un séjour dans une maison de retraite, une éventuelle exposition sur le lieu de travail ou lors des loisirs avait été mentionnée. Parmi les 610 cas, 89 (15 %) ne rapportaient ni facteur favorisant ni exposition à risque.

Les 119 cas ayant séjourné dans un hôpital ou une clinique avaient été déclarés dans 79 établissements répartis dans 36 départements (1 à 9 cas par établissement). Parmi les 93 cas pour lesquels les dates du séjour à l'hôpital étaient connues, 56 (60 %) étaient des cas nosocomiaux certains (hospitalisé durant l'ensemble de la période d'incubation). Les cas nosocomiaux étaient plus âgés que les autres cas (65 ans versus 58 ans,  $p < 10^{-3}$ ), étaient plus souvent décédés (41 % versus 21 %,  $p = 0,004$ ) et présentaient plus souvent un ou plusieurs facteurs favorisants (84 % versus 68 %,  $p < 10^{-3}$ ) (tableau 5).

Tableau 3 Répartition des cas de légionellose par type de diagnostic, France, 1997-2000

Diagnostic	1997		1998		1999		2000	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Isolement	60	29	98	26	68	16	134	22
Séroconversion*	84	41	118	30	88	20	134	22
Ag urinaire	35	17	101	27	207	47	260	43
Immunofluorescence	10	5	11	3	18	4	17	3
Titre unique >256	17	8	53	14	54	12	64	10
PCR	/	/	/	/	5	1	1	0
Total	206	100	381	100	440	100	610	100

Tableau 4 Expositions à risque parmi les cas de légionellose déclarés, France, 1997-2000

	1997		1998		1999		2000	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Expositions à risque *								
Hôpital	37	18	80	21	73	17	119	20
Hôtel – Camping	44	21	37	10	46	10	54	9
Station thermale	8	4	6	2	7	1	6	1
Etablissement de santé	5	2	3	1	5	1	6	1
Notion de voyage **			23	6	22	5	17	3
Autre	10	5	36	10	49	11	91	15
Au moins une	104	50	185	49	202	46	293	48

(\*) plusieurs expositions possibles

(\*\*) sans précision de lieu et type de logement

## 5. Cas groupés

Entre juillet et novembre 2000, une épidémie est survenue à Rennes. Vingt deux cas ont été identifiés dont quatre décès. Les souches isolées de 2 tours aéroréfrigérantes du centre ville présentaient le même profil génomique que les souches humaines. L'hypothèse d'une contamination par ce biais a été retenue.

Plusieurs cas groupés nosocomiaux ont été rapportés en 2000 et parmi ces cas, six ont été identifiés entre janvier et mars dans une clinique à Toulouse, 4 cas en octobre-novembre dans une clinique dans le département du Rhône, 3 cas en juin dans une clinique dans le département des Bouches du Rhône. A Paris, entre janvier et mai, 5 cas sont survenus dans un centre hospitalier universitaire et entre octobre et décembre, 9 cas à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

## 6. Discussion

A la suite du renforcement de la surveillance de la légionellose en 1997, le nombre de cas diagnostiqués et déclarés est en constante augmentation (80 cas en 1996 et 610 en 2000). L'incidence nationale de 1 cas pour 100 000 habitants est supérieure à l'incidence européenne (0,5 cas pour 100 000 habitants) mais demeure semblable à celle observée aux Pays

Bas, en Suisse ou en Espagne (3). L'incidence la plus élevée retrouvée en Europe atteint 1,7 pour 100 000 habitants au Danemark qui possède un système de diagnostic et de surveillance très actif. Aux Etats-Unis, le CDC estime qu'entre 8 000 et 18 000 personnes contractent une légionellose chaque année aux Etats-Unis mais que seulement 10 % des cas diagnostiqués sont déclarés (4). En France, une étude réalisée en 1999-2000 sur les données de 1998 a estimé à 1 200 le nombre de cas de légionellose effectivement diagnostiqués en France pendant cette année alors que seuls 33 % avaient fait l'objet d'une déclaration (5). Les incidences régionales et départementales ne sont pas présentées ici car d'une part, elles ne reflètent pas obligatoirement les lieux de contamination et d'autre part, sont dépendantes de la capacité diagnostique et de l'exhaustivité de la déclaration et ne sont donc pas représentatives de la situation réelle.

Les caractéristiques des cas, facteurs favorisants et type d'exposition à risque, sont semblables à celles retrouvées les autres années [2]. Un cas a été diagnostiqué uniquement par PCR mais cette technique n'est pour l'instant pas incluse dans les définitions de cas au niveau national et européen. La proportion de cas de légionellose ayant comme seul facteur de risque la consommation habituelle de tabac est de 25 % et proche du chiffre retrouvé lors de la dernière enquête menée par le Centre Français d'Education pour la Santé (CFES) et la Cnamts pour la population générale (34 %) (6). Le facteur « tabagisme » présenté dans la littérature comme un facteur favorisant d'acquisition d'une légionellose devrait faire l'objet

Tableau 5 Comparaison des cas de légionellose déclarés selon le caractère nosocomial ou non, France, 2000

	Cas nosocomial	Cas non nosocomial	p
	n (%)	n (%)	
Moyenne d'âge	64,6 ans	58,4 ans	<10 <sup>-3</sup>
Sexe masculin	80 (67,7)	380 (77,4)	0,03
Décès (évolution connue)	29/70 (41,4)	63/300 (21,0)	0,004
Présence de facteurs favorisants	100 (84,0)	336 (68,4)	<10 <sup>-3</sup>
Total	119	491	

d'études complémentaires pour évaluer son rôle comme facteur de risque.

Le renforcement de la surveillance a permis de détecter des épidémies communautaires qui étaient jusque là ignorées. Une plus grande vigilance en milieu de soins a aussi joué un rôle dans la détection de cas isolé ou de cas groupés d'origine nosocomiale.

Au niveau européen, la directive européenne EC 90/314 rendant les agences de voyage responsables du séjour de leurs clients a des conséquences sur le réseau de surveillance. A travers les déclarations obligatoires et les notifications du réseau européen, les autorités sanitaires concernées (en France les DDASS via l'InVS) sont informées des lieux à risque de manière réactive (hôtels, campings...) ce qui permet de procéder à des visites d'inspection et de mettre en place les mesures de contrôle adaptées. Lors de l'identification de cas groupés et du fait d'une obligation de transparence dans certains pays, Pays-Bas en particulier, un rapport indiquant que le risque *Legionella* a été diminué dans l'établissement concerné doit être effectué dans un délai de 6 semaines. En l'absence d'envoi par les autorités sanitaires du rapport, le nom de l'établissement est rendu public sur le site Internet de Ewgli ainsi qu'auprès des agences de voyages qui peuvent, en conséquence, annuler des réservations.

La prévention actuelle de la légionellose ne concerne que les sources que l'on a identifiées à partir des facteurs d'expositions des cas notifiés. Pour la moitié d'entre eux, la source de contamination reste inconnue. Il convient donc d'améliorer la connaissance des sources de contamination des cas sporadiques. Très peu d'études ont été consacrées à ce sujet au niveau international. L'InVS a prévu dans son programme d'activité des 2 prochaines années une étude cas-témoins à partir des cas sporadiques afin d'explorer le rôle de la transmission au niveau du domicile et à partir des sources communautaires et collectives. La taille de l'échantillon sera importante et nécessitera un recueil sur deux années.

Malgré les améliorations majeures constatées, il convient de continuer à maintenir la détection précoce des cas, réduire les délais de déclaration et de détection des cas groupés. La déclaration des cas de légionellose à l'autorité sanitaire doit

se faire sans délai (signalement immédiat, prévu par l'article R.11.3. du décret 99-363). Il est aussi indispensable qu'au niveau des DDASS, le temps consacré par les Médecins Inspecteurs de Santé Publique et les ingénieurs sanitaires au suivi des signalements et à la réponse aux éventuelles alertes soit augmenté. Il faut aussi continuer d'encourager la recherche de la *Legionella* dans les prélèvements respiratoires chez les patients et l'envoi rapide des souches isolées au Centre National de Référence.

Par ailleurs, devant cette problématique, la Direction Générale de la Santé, en liaison avec le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et les autres ministères concernés développe un certain nombre d'actions (nouvelles mesures réglementaires, élaboration de nouvelles mesures de gestion du risque, évaluations de l'application de la réglementation, actions de communication, amélioration des connaissances) qui seront mises en œuvre à court et à moyen terme pour renforcer la prévention de la légionellose.

## 7. Références

- FRASER D.W., TSAI T., ORENSTEIN W., *et al.* Legionnaires' disease : description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 1189-97
- CAMPESE C., DECLUDT B. Les cas de légionellose déclarés en France en 1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2000 ; 52 : 235-7.
- OMS, *Weekly Epidemiological Record* 2001, sous presse.
- R.BESSER, Centers for Diseases Control, Atlanta, communication personnelle, 2000.
- Institut de Veille Sanitaire. Evaluation épidémiologique du système de surveillance de la légionellose en France en 1998. Rapport 2000, 45 p.
- IFOP. Etats des lieux du sevrage tabagique. Résultats détaillés. Vanves : CFES/Cnamts, 1998 : 56p.



# Maladies infectieuses importées

1

2

3

4

5

6

7

8

9

**10**

11

12

13

14



# Maladies relevant du Règlement Sanitaire International en 2000

## choléra, fièvre jaune, peste

**Sources :** déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de santé publique et notifications des centres nationaux de référence

**Synthèse** réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (B. Decludt)

**Mots clés :** choléra, fièvre jaune, peste, règlement sanitaire international

**E-mail :** b.decludt@invs.sante.fr

### 1. Modalités et qualité du système de surveillance

#### 1.1. Objectifs de la déclaration obligatoire

La déclaration doit permettre de mettre en place précocement les mesures de prévention dans l'entourage des cas afin de limiter le risque de survenue d'autres cas.

La déclaration à l'OMS est obligatoire pour les trois maladies relevant du Règlement Sanitaire International (peste, choléra, fièvre jaune).

#### 1.2. Définition de cas

Pour chacune de ces maladies, le diagnostic doit faire l'objet d'une confirmation par le Centre national de référence concerné.

### 2. Circuit de déclaration

Les cas doivent être déclarés à l'Institut de Veille Sanitaire et à la Direction Générale de la Santé.

### 3. Choléra

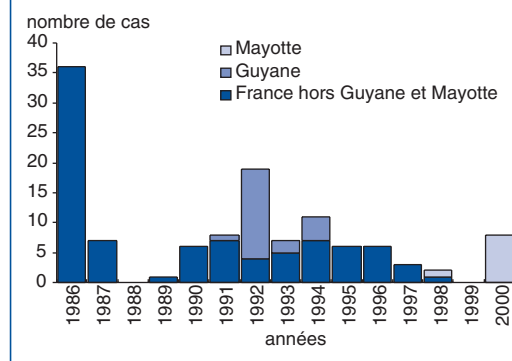
En 2000, aucun cas de choléra n'a été déclaré en France métropolitaine (fig.1).

Dans un contexte d'épidémie régionale de choléra, 8 cas de choléra confirmés par le Centre National de Référence (CNR) ont été recensés à Mayotte entre février et novembre 2000. Pour tous les cas, l'agent

responsable isolé était *Vibrio cholerae* sérotype O1, sérotype Ogawa.

L'origine était probablement autochtone pour 4 cas, importée pour 2 cas et non expliquée pour 2 cas (1). Aucune flambée épidémique n'a été observée. A la suite d'une décision interministérielle, une campagne de vaccination anticholérique de toute la population par le vaccin oral tué WC/rBS a eu lieu fin 2000. Cette vaccination devait s'accompagner de programmes d'accès à l'eau et de gestion du risque environnemental.

**Figure 1 :** Nombre de cas de choléra déclarés en France et confirmés par le CNR, selon le lieu d'origine de la déclaration. 1986-2000



### 4. Fièvre jaune

Aucun cas n'a été déclaré en 1999 et 2000. En 1998, un cas a été diagnostiqué en Guyane chez une amérindienne de 30 ans (2). Aucun cas n'avait été signalé en Guyane depuis 1902. La présence du virus amaril en Guyane renforce l'importance de la vaccination anti-amarile de la population guyanaise et des touristes.

### LES POINTS ESSENTIELS :

- **Aucun cas de choléra, de fièvre jaune et de peste déclarés en France métropolitaine en 2000.**
- **8 cas de choléra sur l'île de Mayotte en 2000.**
- **1 cas de fièvre jaune en Guyane en 1998.**

---

## 5. Peste

Aucun cas déclaré.

---

## 6. Références

1. DE BRETTE A., DE CARSADE G-Y., PETINELLI F. *et al.* Le choléra à Mayotte. Bull Epidemiol Hebd 2000, 8 : 33-5.
2. TALARMIN A., HOMMEL D., PAVEC V. *et al.* Fièvre jaune en Guyane : une menace toujours présente. Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 39 : 170-1.



# Les cas de paludisme répondant aux critères de la déclaration obligatoire, de 1998 à 2000

**Sources :** Déclarations obligatoires transmises par les médecins inspecteurs de santé publique et notifications du centre national de référence pour les maladies d'importation

**Synthèse** réalisée par l'Institut de veille sanitaire (Isabelle Capek)

**Mots clés :** paludisme, épidémiologie, France

**E-mail :** i.capek@invs.sante.fr

## 1. Objectifs – modalités du système de surveillance

### 1.1. Objectifs de la déclaration obligatoire

En France métropolitaine, seul le paludisme autochtone, c'est à dire contracté en France (métropole et départements français d'outre-mer) est à déclaration obligatoire. Les cas importés par des voyageurs sont signalés et analysés par le Centre national de référence des maladies d'importation (CNRMI<sup>1</sup>).

Dans les départements français d'outre-mer, tous les cas de paludisme, qu'ils soient autochtones ou d'importation, sont à déclaration obligatoire.

### 1.2. Définition de cas

Les critères de la déclaration obligatoire (DO) sont :

- en France métropolitaine, présence de *Plasmodium* au frottis ou à la goutte épaisse et absence de voyage en pays d'endémie ;
- dans les départements d'outre-mer, présence de *Plasmodium* au frottis ou à la goutte épaisse.

La période pendant laquelle doit être recherchée l'absence de voyage en pays d'endémie est laissée à l'appréciation des cliniciens et varie en fonction de l'espèce de *Plasmodium* mise en cause.

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 2.1. En France métropolitaine

Pendant la période 1998 à 2000, huit cas de paludisme autochtone ont été déclarés.

- en 1998, un cas d'accident d'exposition au sang chez un soignant et un cas pouvant être lié à une transmission d'aéroport ;
- en 1999, 4 cas de paludisme d'aéroport et un cas acquis à l'hôpital sans précision sur le mode de transmission ;
- en 2000, 1 cas aéroportuaire.

Les 4 cas de paludisme aéroportuaire de 1999 sont des cas groupés autour de l'aéroport de Roissy-Charles-de-Gaulle qui ont fait l'objet d'une investigation particulière ; elle a permis d'étayer l'hypothèse du transport par avion d'anophèles infectés, libérés sur la zone aéroportuaire et pouvant être transportés secondairement par voitures ou bus en périphérie de la zone.

Par ailleurs, 8 cas de paludisme autochtone, non répertoriés par la DO, ont été signalés par le CNRMI :

- en 1998, 2 cas de transmission materno-fœtale, 2 cas lors de greffe de moelle et un cas lors d'un greffe rénale ;
- en 1999, un cas materno-fœtal et un accident d'exposition au sang ;
- en 2000, une transmission lors d'une greffe de moelle.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Entre 1998 et 2000, 8 déclarations obligatoires de paludisme autochtone en métropole (5 cas aéroportuaires) et 1 à La Réunion.**

● **8 cas de paludisme autochtone signalés par le CNRMI.**

## 2.2. Dans les départements d'outre-mer

Les cas de paludisme autochtone et d'importation se répartissent au cours des trois années étudiées comme suit :

Tableau 1 Répartition des cas de paludisme autochtone et d'importation par an et par département d'outre mer de 1998 à 2000.			
Départements	1998	1999	2000
<b>Martinique</b>			
Autochtones	0	0	0
Importés	19	13	6
<b>Guadeloupe</b>			
Autochtones	0	0	0
Importés	5	8	7
<b>Guyane</b>			
Autochtones	2 608	4 056	3 628
Importés	342	523	412
Origine non précisée	534	727	661
<b>Réunion</b>			
Autochtones	0	0	1
Importés	161	153	167

Dans les Antilles françaises, aucun cas de paludisme autochtone n'a été déclaré. La déclaration du paludisme d'importation est stable en Guadeloupe comme en Martinique. En Guyane, zone d'endémie palustre, le nombre de cas déclarés qu'ils soient autochtones, d'importation ou non précisés, a nettement augmenté en 1999 par rapport à l'année précédente. Si en 2000, le nombre de cas est en baisse par rapport à l'année précédente, il est encore supérieur à celui de 1998.

A la Réunion, département où le système de surveillance est particulièrement actif du fait des risques de réintroduction du paludisme présent dans la région<sup>2</sup>, 1 cas de paludisme autochtone a été diagnostiqué en 2000. Ce cas, dû à *Plasmodium falciparum*, a été investigué de manière approfondie<sup>3</sup> : il semble établi qu'il s'agisse bien d'un paludisme acquis à La Réunion et l'hypothèse d'une transmission locale du parasite par un anophèle infecté sur un

voyageur ayant séjourné au préalable dans une zone impaludée a été retenue.

## 3. Discussion

Le paludisme autochtone est rare en France métropolitaine comme dans les départements français d'outre-mer, sauf en Guyane qui est située en zone d'endémie. Cependant, il faut noter que la déclaration obligatoire n'est pas exhaustive : 50 % des cas de paludisme autochtone sont recensés en métropole ; l'obligation de déclaration dans des circonstances particulières telles que greffes, accidents d'exposition au sang ou transmission materno-fœtale, semble ignorée.

Dans les départements français d'outre-mer, il faut souligner l'importance de la déclaration obligatoire du paludisme sous toutes ses formes : en effet, le risque de réimplantation, lié à la présence de vecteurs dans certaines zones, à la Réunion mais sans doute aussi ailleurs, n'est pas impossible. En Guyane, si le système de surveillance n'a pas été modifié, des variations de l'exhaustivité de la déclaration ne peuvent être exclues ; de plus, des facteurs climatiques et humains pourraient être à l'origine d'importantes variations du nombre de cas de paludisme dans ce département.

Dans tous les cas, l'analyse de l'origine géographique des cas d'importation est nécessaire pour pouvoir, le cas échéant, tenter une analyse du risque de réimplantation du paludisme dans ces zones.

## 4. Références

- [1] Danis, F. Legros. Le paludisme d'importation en France métropolitaine : principales caractéristiques (période 1998-2000). Novembre 2002. SNMI.
- [2] C. Lassalle, E. Rachou, J-M. Hoareau, R. Verdier, R. Girod. Le paludisme à l'île de La Réunion (1992 à 1998), BEH 10/2000.
- [3] Rapport sur un cas de paludisme autochtone – Ile de la Réunion – mai 2000 – DRASS de la Réunion.

# Paludisme d'Importation en France métropolitaine :

## Principales caractéristiques (période 1998-2000)

**Sources :** Centre National de Référence pour les Maladies d'importation (CNRMI) et les correspondants du réseau du CNRMI

**Synthèse** réalisée par Fabrice Legros<sup>(1,3)</sup>, Martin Danis<sup>(1,2)</sup>

**Mots clés :** Paludisme importé, épidémiologie, Plasmodium falciparum, France, Afrique subsaharienne, prophylaxie

**E-mail :** cnrmi@ext.jussieu.fr

### 1. Introduction

Le Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation (CNRMI) assure, à travers un réseau de laboratoires ou services sentinelles, la surveillance du paludisme importé en France métropolitaine. Les données recueillies par ce réseau de volontaires sont analysées chaque année [1].

### 2. Mortalités et qualité du système de surveillance

Définition de cas : est considéré comme paludisme d'importation, tout accès palustre survenant en France métropolitaine et authentifié par la mise en évidence du ou des *Plasmodium* lors d'un examen parasitologique.

Chaque cas rapporté donne lieu au remplissage d'une fiche standardisée comportant une cinquantaine d'items, et renseigne sur les éléments démographiques, le contexte épidémiologique, le tableau clinique, les paramètres biologiques, la conduite thérapeutique et les mesures de prophylaxie [1,2].

Les données, après élimination des doublons, font l'objet d'une synthèse dans un bulletin qui assure le retour d'information aux correspondants, et l'actualisation des données sur la question aux tutelles ainsi qu'aux institutions de la communauté

médico-scientifique. Au vu de l'évolution constatée des recommandations sont proposées.

Le réseau a un taux de couverture de 50-55 %. Le nombre total de cas survenu chaque année est estimé à partir des données de déclaration. Ces estimations ont été validées grâce aux données d'enquêtes exhaustives réalisées en 1997 [3] et 1999 avec le concours du Contrôle National de Qualité de l'AFSSAPS.

#### 2.1. Résultats

Au cours de ces trois années, le CNRMI a reçu 11 922 notifications de paludisme, diagnostiqués tout au long de l'année, couvrant les 22 régions du territoire métropolitain. 11 238 déclarations exploitables ont été retenues pour l'analyse ; l'Île de France représente à elle seule plus de 50 % de l'ensemble. La répartition des cas figure dans le tableau 1.

Tableau 1	Evolution du nombre de correspondants du CNRMI et du nombre de cas de paludisme d'importation notifiés, analysés et estimés, France 1998-2000		
	1998	1999	2000
Nombre de correspondants	114	129	131
Nombre de cas notifiés	3 069	4 364	4 489
Nombre de cas analysés	2 927	4 071	4 240
Nombre de cas totaux estimés	5 940	7 127	8 056

### LES POINTS ESSENTIELS :

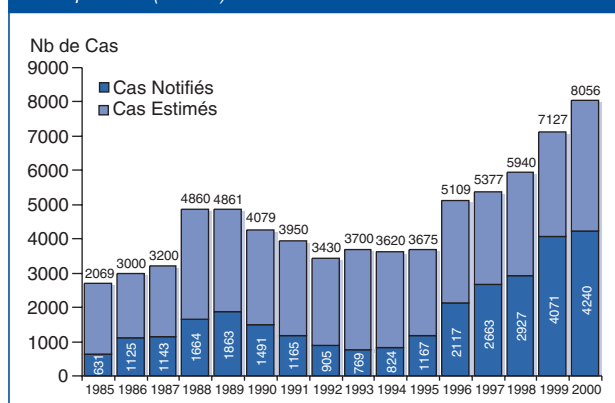
- En 2000, le nombre d'accès palustre au retour d'un voyage est estimé à un peu plus de 8 000 dont une vingtaine de décès.
- Le nombre a plus que doublé depuis 1995.
- Cette augmentation est liée à l'augmentation des voyages vers les zones d'endémie palustre.
- Dans une proportion élevée de cas, la prophylaxie était soit absente, soit inadaptée.

<sup>1</sup> Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation. ISD. 15, rue de l'École de Médecine. 75270 Paris Cedex 06.

<sup>2</sup> Service de Parasitologie-Mycoologie. Pavillon Laveran. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. 47, Boulevard de l'Hôpital. 75651 Paris Cedex 13.

<sup>3</sup> Institut de Recherche pour le Développement, DSS. 75480 Paris Cedex 10.

**Figure 1 : Évolution du nombre de cas de paludisme France métropolitaine (GNRMI)**



**Distribution annuelle des cas :** Elle est variable au cours de l'année, selon le mois de diagnostic et montre un pic majeur centré sur septembre qui correspond à la période d'exposition des sujets à la plus forte transmission dans les pays les plus fréquemment visités [2].

**L'Âge, le sexe et la nationalité :** des cas sont indiqués au tableau 2.

Tableau 2		Age, sexe et nationalité des cas de paludisme en France, 1998-2000		
		1998	1999	2000
Age médian		29,8	28,8	29,8
Hommes		31,1	30,6	30,8
Femmes		28,0	25,7	28,2
Pourcentage de 0-15 ans		22,1	20,7	22,2
Pourcentage de 60 ans et plus		3,5	2,7	3,2
Sex-ratio [H/F]		1,83	1,76	1,77
Origine 'occidentale' (%)		46,4	36,0	37,1
Autres origines (%) [Afrique & Comores essentiellement]		53,6	64,0	62,9

**Lieux présumés de contamination :** Ils sont rapportés en pourcentage dans le tableau 3. Soixante-dix à soixante-quinze pays de contamination présumés sont incriminés.

Tableau 3		Distribution des cas de paludisme importés selon la région du monde présumée de contamination, France, 1998-2000		
		1998	1999	2000
Afrique (ensemble)		95,2	94,2	95,4
Ouest		55,7	62,1	62,4
Centre		26,5	23,1	24,1
Est & Îles de l'Océan Indien		17,8	14,8	12,9
Asie et Pacifique		2,7	2,1	1,9
Amérique Latine & Caraïbes		1,8	3,7	2,5
Proche-Orient & Maghreb		0,2	0,3	0,1
Durée médiane des séjours (en J) [3/4 inf ou égal à 3 mois]		31	36	31

Quelques cas ont été notifiés de sujets n'ayant pas voyagé en zone d'endémie, tout en développant un accès palustre authentique :

- quatre cas certains consécutifs à une contamination ayant eu lieu dans une zone aéroportuaire [4] ; deux autres cas probables ou possibles ont été rapportés, mais n'ont pu être suffisamment documentés, pour être validés,
- deux cas certains liés respectivement à une transplantation rénale et à une greffe de moelle,
- deux cas (1 certain, 1 probable) d'exposition au sang (contact avec un patient paludéen) chez des personnels exerçant en milieu médical,
- trois cas congénitaux.

En ce qui concerne les autres cas d'importation, 80 % des personnes demeuraient en Europe ou dans d'autres pays non endémiques, 18 % résidaient en pays d'endémie palustre (dont 25 % d'« Occidentaux »), enfin pour environ 12 % des sujets le lieu de résidence n'était pas précisé.

## 2.2. Parasitologie

Les méthodes diagnostiques les plus fréquemment utilisées ainsi que la répartition des espèces plasmodiales figurent dans le tableau 4.

Tableau 4		Méthodes diagnostiques et espèces plasmodiales impliquées, paludisme d'importation, France 1998-2000		
		1998	1999	2000
Moyens diagnostiques (%)				
Frottis seul		45,8	37,8	33,6
Frottis + Goutte épaisse		38,0	37,4	30,3
Espèces plasmodiales (%)				
<i>Plasmodium falciparum</i>		84,9	83,0	81,2
Densité parasitaire médiane (% d'hématies parasitées)				
Accès simples / Accès graves		0,5/7,0	0,5/12,0	0,5/7,5
<i>Plasmodium vivax</i>		6,9	6,4	5,0
<i>Plasmodium ovale</i>		5,8	5,6	7,8
<i>Plasmodium malariae</i>		1,2	1,2	1,4
Associations plasmodiales		2,7	2,2	2,0
<i>Plasmodium</i> non déterminés		1,1	1,5	2,5

## 2.3. Délais médians d'apparition des symptômes, de diagnostic et de recours aux soins

Le délai global d'apparition des symptômes à compter du retour de la zone d'endémie, a une valeur médiane de huit jours et varie en fonction des espèces ; il est de 6 jours pour *P falciparum*, 72 jours pour *P vivax*, 85 jours pour *P ovale* et 24 jours pour *P malariae*.

Le délai de diagnostic à compter du retour de la zone d'endémie a une valeur globale de 13 jours ; il est de 10 jours pour *P falciparum* (11 J pour les accès graves), 90 jours pour *P vivax*, 107 jours pour *P ovale* et 40 jours pour *P malarixæ*.

Le délai de recours aux soins, temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic a pour valeur médiane globale 3 jours.

Une analyse de la répartition des cas en fonction du délai de diagnostic montre que 90 % des accès de paludisme sont diagnostiqués dans les cinq à six semaines suivant le retour.

## 2.4. Lieu de consultation, formes cliniques

La première consultation a lieu à l'hôpital dans 70-75 %, en pratique libérale pour 25-30 % des malades. Sur le plan clinique on observe 92 à 95 % d'accès simples, 2 à 5 % d'accès graves, 2 % de patients asymptomatiques et environ 1 % de « paludisme viscéral évolutif ».

La létalité pour *P falciparum* est de 3 %, soit 16 à 19 morts suivant les années. Ces cas ayant abouti au décès avaient en commun une contamination en Afrique, un statut non immun et une absence de chimioprophylaxie ou l'utilisation d'un schéma chimioprophylactique inadapté.

## 2.5. Attitude prophylactique

Cette variable descriptive ne concerne pas une population globale de voyageurs exposés au paludisme mais seulement ceux d'entre eux qui ont fait un paludisme-maladie, et ne permet donc en aucune façon d'interpréter ces données en termes d'efficacité de la chimioprophylaxie ou de résistance du parasite au médicament.

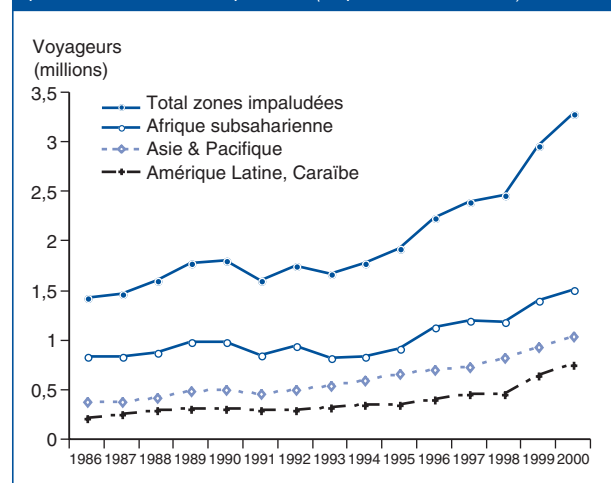
L'analyse des dossiers renseignés (40 %) montre que 76 % des personnes n'ont utilisé aucune protection contre les piqûres de moustiques, 15 % ont utilisé une moustiquaire, 5 % un insectifuge ou un insecticide, et 4 % une combinaison de plusieurs moyens.

Parmi les 45 à 50 % de personnes alléguant d'une chimioprophylaxie, celle-ci était donnée comme régulière et de durée correcte dans seulement 35-40 % des cas, mais était souvent inadaptée au groupe de chimiorésistance du pays visité [5].

Il convient de noter que l'usage de prophylaxies correctes est tombé de 35 % à moins de 10 %, en particulier depuis l'exigence d'une prescription pour la délivrance des produits, et que l'adéquation au pays visité, déjà habituellement faible, a été divisée par quatre en trois ans dans notre population de cas. *A contrario*, la population de voyageurs potentiellement exposés augmentant

régulièrement chaque année (figure 2) ceci pourrait indirectement témoigner d'une meilleure adaptation des mesures préventives parmi les personnes ayant séjourné en pays impaludés, mais que nous ne comptabilisons pas puisqu'ils ne font pas de paludisme.

**Figure 2 :** Évolution du flux de voyageurs arrivant en France en provenance de zones impaludées (d'après données DGAC)



Les principaux produits utilisés pour la chimioprophylaxie ont été l'association chloroquine-proguanil (50-60 %), la chloroquine (30 %), et la méfloquine (5-10 %).

## 2.6. Traitement

Les médicaments utilisés dans le traitement de première intention sont la quinine, l'halofantrine, la méfloquine et la chloroquine, comme indiqué dans le tableau 4.

La quinine reste le médicament de référence dans les accès graves ou sévères ; elle est parfois associée à la doxycycline pour le traitement d'accès provenant de pays connus pour présenter des risques élevés de résistance. On observe également que, faisant suite aux recommandations de la conférence de consensus de 1999, la quinine, et plus discrètement la méfloquine, sont de plus en plus employées dans les prises en charge thérapeutiques, au détriment de l'halofantrine, qui reste dominante en usage pédiatrique (75,3 %) [6]. L'atovaquone-proguanil (Malarone®), à diffusion uniquement hospitalière jusqu'en octobre 2001 est encore peu utilisée mais représentera une alternative au traitement des accès non compliqués.

**Tableau 5** Distribution des traitements utilisés, paludisme d'importation, France 1998-2000

Traitements (% d'utilisation)	1998	1999	2000
Halofantrine	54,1	43,4	24,6
Quinine	25,9	32,9	45,7
Méfloquine	8,5	13,2	19,5
Chloroquine	8,2	7,3	8,1

75 % de ces cas sont traités en milieu hospitalier ; la durée du séjour varie suivant le type et la gravité de l'accès de 1 à 50 jours avec une valeur médiane de 3 jours pour les accès simples et de 7 jours pour les accès graves. Rappelons que le coût médian global *a minima* d'un accès palustre simple a été chiffré à environ 5 000 € en hospitalisation et à 1 500 € en ambulatoire.

### 3. Discussion

La surveillance du paludisme d'importation, au-delà des différentes informations qu'elle procure, contribue à maintenir la vigilance nécessaire vis à vis de cette affection qui constitue une urgence médicale pouvant parfois mettre en cause le pronostic vital du patient. L'augmentation régulière (en valeur absolue) du nombre de cas depuis 1996 tient essentiellement à celle du nombre de voyageurs vers les zones d'endémie (figure 2).

L'un des buts qui doit être recherché est la réduction de la mortalité en facilitant l'évocation du diagnostic, sa confirmation biologique puis une prise en charge adaptée à l'espèce plasmodiale, au tableau clinique et biologique, dans les plus brefs délais, conformément aux protocoles recommandés par la conférence de consensus [6].

L'autre objectif est d'aboutir à une réduction, autant que faire se peut, des risques d'infestation par la mise en œuvre effective des diverses méthodes prophylactiques actuellement disponibles, qui repose sur une information indépendante, compréhensible, et personnalisée. Il serait nécessaire que cette démarche s'accompagne de mesures économiques qui rendent son application accessible à ceux des voyageurs qui ne disposent pas de revenus leur permettant de supporter ces coûts, parfois importants et non pris en charge par la sécurité sociale (60 à 115 € par personne de médicaments pour un séjour de 4 semaines poursuivi pendant la durée convenable au retour). Une grande partie des voyageurs se rendant en pays impaludés – à l'exception de ceux qui ont fréquenté une consultation spécialisée – sont peu ou mal informés et méconnaissent aussi bien les risques qu'ils encourent, que les moyens qui permettent de se

préserver efficacement. Un effort important d'information de tous les acteurs du voyage et des médias « grand public » doit être fait en même temps qu'est améliorée et actualisée la formation continue du corps médical [2].

Remerciements : Ces données sont le fruit d'un travail collectif national qui n'a pu voir le jour que grâce à la collaboration active des membres – volontaires – du réseau de correspondants. L'équipe du CNRMI tient tout particulièrement à les remercier ici de leur contribution aussi précieuse qu'indispensable à ce travail.

### 4. Références

- [1] LEGROS F., DANIS M. & Eurosurveillance Editorial Board. Surveillance of malaria in European Union Countries. **Eurosurveillance** 1998 ; **3** (5) : 45-47.
- [2] DANIS M., LEGROS F., GAY F., BROUSSE G., BRICAIRE F., GENTILINI M. Paludisme d'importation en France. **Méd Mal Infect** 1999 ; **29** (Suppl 3) : 257-73.
- [3] LEGROS F., FROMAGE M., ANCELLE T., BURG E., JANOT C., MAISONNEUVE P., DANIS M. Enquête nationale de recensement des cas de paludisme d'importation en France métropolitaine pour l'année 1997. **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire** 1999 ; (11) : 41-42.
- [4] LUSINA D., LEGROS F., ESTEVE V., KLERLEIN M., GIACOMINI T. Paludisme d'aéroport : quatre nouveaux cas dans la banlieue de Paris durant l'été 1999. **Eurosurveillance** 2000 ; **5** (7/8) : 76-80.
- [5] Collectif. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire** 2001 ; (28) : 131-137.
- [6] Collectif. Conférence de Consensus : Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Recommandations du Jury – Texte long. **Méd. Mal Infect** 1999 ; **29** (suppl.2) : 115s-141s.

# La dengue d'importation en France métropolitaine

**Sources :** Centre National de Référence des Arbovirus et des fièvres hémorragiques virales, Institut Pasteur et Laboratoire Pasteur-Cerba, Cergy Pontoise

**Synthèse** réalisée par Laurent Pupin, Jean Dominique Poveda, Hervé Zeller et Bernadette Murgue

**Mots clés :** dengue, moustique, dengue hémorragique

**E-mail :** bmurgue@pasteur.fr

## 1. Introduction

La dengue est l'arbovirose (arthropod-borne virus) majeure transmissible à l'homme en zone tropicale et subtropicale. Elle sévit dans les zones intertropicales d'Asie, d'Océanie, des Amériques et d'Afrique (1). Sur le plan épidémiologique on peut distinguer schématiquement 2 zones : (i) des zones endémiques où 1 ou plusieurs sérotypes circulent en permanence : Asie du Sud Est, et depuis peu Amérique (Centrale et du Sud) et certaines îles des Caraïbes, (i.i) des zones épidémiques où un type donné de virus se propage grâce aux déplacements des voyageurs : Caraïbes, îles du Pacifique et côtes orientales de l'Afrique principalement. Les épidémies sont souvent explosives et le taux d'attaque est estimé à environ 40 %. La maladie affecte plus de 100 millions d'individus par an avec une constante augmentation de cas graves et notamment des formes hémorragiques. La dengue constitue aujourd'hui de par ses formes graves, le plus sérieux problème de santé publique posé par les arboviroses (2). Dans le sud-est asiatique, elle représente actuellement l'une des premières causes d'hospitalisation et de décès des enfants. Cette maladie, en pleine expansion géographique, a été déclarée maladie ré-émergente en 1993.

La dengue est transmise à l'homme par des moustiques hématophages du genre *Aedes*, principalement *Aedes aegypti*. L'homme représente le principal, sinon l'unique réservoir naturel, de la dengue. Il faut toutefois signaler que des singes ont été trouvés infectés, tant en Asie qu'en Afrique ; il pourrait s'agir d'un cycle zoonotique selvatique. L'agent responsable de la maladie est le virus de la dengue, un flavivirus de la famille des Flaviviridae. Ce virus est constitué d'un

génomme d'ARN simple brin entouré d'une capsidie, elle-même recouverte d'une enveloppe lipidique donnant au virion mature l'aspect d'une particule sphérique lisse d'environ 50 nm de diamètre. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue (DEN-1, -2, -3 et -4) mais qui ne sont pas suffisamment proches les uns des autres pour entraîner chez l'homme une protection croisée efficace et durable. La pathogénie de cette infection reste très mal comprise en l'absence de modèle animal capable de reproduire expérimentalement la maladie. Aucun vaccin n'est à ce jour disponible et la seule prévention réside dans le contrôle du vecteur. Certains facteurs responsables de l'émergence de la dengue, et surtout de la forme hémorragique, sont connus tels que la recolonisation de certains pays par *Aedes aegypti*, l'absence de contrôle efficace des vecteurs, des mécanismes de dissémination liés à la fréquence et à la rapidité des moyens de transports. Ces derniers expliquant les cas de plus en plus fréquents de dengue d'importation.

L'incubation est en général de 4 à 5 jours. L'infection peut être asymptomatique dans un pourcentage de cas indéterminé. Lorsque l'infection est symptomatique les manifestations sont assez polymorphes. Selon l'OMS (3), on distingue la fièvre de dengue (FD) correspondant à un syndrome algofébrile avec apparition brutale de la fièvre, et la dengue hémorragique (DH) avec ou sans syndrome de choc (DSC) correspondant à un phénomène de fuite plasmatique et défini par l'association d'une thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>) et d'une hémococoncentration (augmentation d'au moins 20 % de l'hématocrite). Cependant d'autres formes sévères sont rapportées pouvant être responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes (4). Le seul traitement est symptomatique.

## LES POINTS ESSENTIELS :

- **Plus de 100 cas diagnostiqués par le laboratoire « Pasteur-CERBA » en 2000.**
- **Sous estimation probable de l'incidence.**
- **Augmentation attendue de l'incidence en 2001 du fait de l'épidémie de dengue en zone intertropicale.**

## 2. Diagnostic biologique de la dengue en France

En 1991, le diagnostic sérologique de la dengue a été transféré au CBMS de l'Institut Pasteur, puis au laboratoire Pasteur-CERBA en 1999 (technique d'inhibition de l'hémagglutination jusqu'en 1997 puis par ELISA IgM et IgG). Le CNR des arbovirus assure également ce diagnostic, mais dans des indications plus spécifiques, ainsi que l'IMTSSA à Marseille. Depuis 1 à 2 ans, la mise sur le marché de kits commerciaux de diagnostic de la dengue permet à d'autres laboratoires d'assurer le diagnostic. La plupart de ces kits permettent la détection d'anticorps IgM et IgG par technique ELISA ou par Immunoblot, un kit propose la détection d'antigène. La détection du génome viral par RT-PCR et/ou l'isolement viral, n'est pas réalisée en routine. Dans tous les cas, l'interprétation des résultats doit tenir compte de la date du prélèvement par rapport à celle du 1<sup>er</sup> jour de fièvre. Deux prélèvements réalisés à 5-15 jours d'intervalle sont nécessaires pour confirmer le diagnostic sérologique.

## 3. Surveillance

Le diagnostic sérologique de la dengue est actuellement assuré en France par différents laboratoires privés ou

hospitaliers. Cette multiplicité de lieux ne permet pas d'avoir une vision exhaustive de l'incidence de la dengue d'importation en France, dans la mesure où cette infection n'est pas à déclaration obligatoire. Cependant, une surveillance a été mise en place dont l'objectif a été d'évaluer le nombre annuel de cas de dengue d'importation en France métropolitaine en 2000, et d'en décrire les aspects cliniques et épidémiologiques. Initiée par le CNR des arbovirus, elle a été réalisée en collaboration avec le laboratoire Pasteur-CERBA. Pour chaque nouveau cas confirmé, les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire type. Ce questionnaire était adressé au médecin traitant ou au centre hospitalier, ayant pris en charge le patient, après contact téléphonique préalable afin de sensibiliser le praticien. Un compte-rendu d'hospitalisation nous a été adressé pour la moitié des patients hospitalisés. Parfois, les données n'ont pu être obtenues qu'auprès du patient lui-même.

## 4. Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, le diagnostic d'infection récente par le virus de la dengue a été confirmé chez 103 patients sur 3 101 demandes (3,3 %). Moins de 10 patients ont eu une deuxième sérologie. Aucun décès n'a été rapporté. Les données épidémiologiques sont présentées

Tableau 1 Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de dengue d'importation, France, 2000

Données épidémiologiques		
Sex ratio H/F		0,84
Age moyen		40±14 (1 à 87 ans)
Délai moyen en jours entre le 1 <sup>er</sup> jour de fièvre et :		
– la date de retour (connue pour 44 patients)		1±6 (20 jours avant à 11 jours après le retour)
– la date du prélèvement (connue pour 55 patients)		10±8 (1 à 38 jours)
Prescripteur : Hôpital/Praticien de ville		62/41
Durée d'hospitalisation (connue pour 37 patients)		7±6 (1 à 30 jours)
Données cliniques et biologiques		Nombre de cas / Nombre de cas documentés
Fièvre		92/96
Rash cutané		19/96
Hémorragies		16/96
Signes neurologiques		47/96
Autres		5/96
Douleurs abdominales		5/96
Vomissements		15/96
Diarrhées		8/96
Plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup>		25/77
Leucocytes < 4 000/mm <sup>3</sup>		41/73
< 2 500/mm <sup>3</sup>		16/73
Leucocytes > 10 000/mm <sup>3</sup>		5/73
Transaminases > 2N		18/59
> 5N		8/59



Tableau 2 Origine de la contamination, dengue d'importation, France, 2000	
Lieux de contamination/ nombre de cas	Pays
Afrique / 19 (21 %)	Afrique de l'Ouest : Côte d'Ivoire (2), Cameroun (2), Mali (2), Sénégal (5), Zaïre (1) Afrique de l'Est : Djibouti (7),
Amérique / 15 (17 %)	Amérique du Sud (7), Amérique Centrale (8)
Antilles/Guyane / 29 (33 %)	Martinique (16), Guadeloupe (8), Guyane (4), République Dominicaine (1)
Asie / 24 (27 %)	Asie du Sud est : Indonésie (5), Vietnam (1), Cambodge (1), Thaïlande (2), Philippines (3), Inde et Sri-Lanka (11), Chine (1)
Océan Indien / 2 cas	Ile Maurice (1), Maldives (1)

dans le tableau 1. L'origine géographique du lieu de contamination est connue pour 89 (86.5 %) patients (tableau 2). L'infection est rapportée le plus fréquemment (33 %) au retour des Antilles/Guyane, puis d'Asie (27 %), d'Afrique (21 %) et d'Amérique (17 %). Les signes cliniques et biologiques obtenus lors de la consultation initiale et/ou en cours d'hospitalisation sont détaillés dans le tableau 1. La fièvre est quasi constante (96 %), les signes neurologiques fréquents (49 %) et le plus souvent modérés à type de céphalées, cependant une atteinte plus sévère (syndrome cérébelleux, méningite lymphocytaire, méningo encéphalite et coma) a été notée chez 6 patients. Le syndrome hémorragique est également modéré excepté une hématurie chez deux patients et l'apparition d'une pleurésie hémorragique. Une infection surajoutée a été notée chez 5 patients (bartholinite, pyélonéphrite, otite). Douleurs abdominales, vomissements ou diarrhées sont présents assez fréquemment. Sur le plan biologique, une thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>) a été observée dans 32,5 % des cas documentés, (plaquettes < 50 000/mm<sup>3</sup> dans 5 % des cas). Quarante et un patients (56 %) ont une leucopénie, mais la numération de formule n'a pu être obtenue dans un grand nombre de cas. Les transaminases (aspartate aminotransférase) sont augmentés dans 30,5 % des cas, et dans 13,5 % des cas l'augmentation est supérieure à 5 fois la normale. L'hématocrite a été demandé pour 48 (46,5 %) patients seulement, et dans la grande majorité des cas une seule valeur était disponible (se situant dans les limites de la normale pour l'âge et le sexe). Cependant parmi les 62 patients hospitalisés, une patiente ayant présenté une fièvre au retour de Guyane a développé un épanchement pleural avec hypotension rapidement résolutive sous remplissage vasculaire avec augmentation de l'hématocrite de plus de 20 % par rapport à la valeur obtenue lors de la phase de convalescence, associée à une thrombopénie (plaquettes à 70 000 mm<sup>3</sup>) permettant de conclure à une DH selon la classification de l'OMS. Un autre cas sévère a été rapporté, celui d'une patiente d'origine camerounaise, drépanocytaire homzygote, ayant présenté un tableau algo-fébrile lors d'un

séjour au Cameroun ayant nécessité son rapatriement en France pour survenue d'une crise vasculo-occlusive avec douleurs des membres inférieurs et du thorax. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une insuffisance rénale, d'une embolie pulmonaire, de crises convulsives nécessitant une intubation de 6 jours, d'une nécrose tubulaire aiguë, d'une septicémie à pyocyanique à point de départ urinaire et d'une hypercalcémie d'étiologie indéterminée. La durée d'hospitalisation a été de 28 jours.

## 5. Conclusion

La surveillance de la dengue d'importation en France métropolitaine n'existait pas, mis à part le travail publié par Chippaux et Poveda (5), quelques mémoires et thèses de médecine ainsi que les données du réseau Infectio-Sud (6). Cependant cette infection constitue, après le paludisme une cause importante et probablement largement sous-estimée, des états fébriles au retour des tropiques. Il est intéressant de noter que dans notre surveillance la demande de sérologie pour les 41 patients non hospitalisés venait d'un médecin ayant une expérience personnelle de la maladie ou détenteur d'un diplôme de maladies tropicales, ou dans certains cas du malade lui-même.

L'origine géographique de la contamination confirme les données de Barrau et coll (6) sur la fréquence des infections contractées en Afrique (21 %), avec cependant prédominance dans notre étude des cas importés des Antilles (zone où le paludisme est absent). Sur le plan clinique les signes neurologiques parfois sévères, sont fréquents à la différence des hémorragies. Un seul cas de DH a été rapportée (nombre peut-être sous-estimé du fait de l'absence de deux valeurs de l'hématocrite). Un cas particulier est à signaler, celui d'une crise vaso-occlusive chez une patiente drépanocytaire survenue au cours d'une infection par le virus de la dengue. Un cas similaire est apparu en 2001, chez un patient drépanocytaire au retour des Antilles, avec décès par hémorragie du tronc cérébral, ceci en l'absence de thrombopénie. Le faible nombre de cas rapporté dans notre étude est lié à une faible activité de la dengue dans les zones épidémiques durant cette période. Cependant depuis le début de l'année 2001, on assiste à une flambée des épidémies en Asie, en Amérique Centrale et dans les Caraïbes, ainsi que dans le Pacifique : épidémie sévère de dengue-1 en Polynésie Française (32 000 cas estimés, 1 267 hospitalisations, 531 cas sévères et 8 décès) et réapparition de la dengue à Hawaï (dernière épidémie en 1945). Cette flambée s'est traduite par une augmentation très nette des cas de dengue d'importation en 2001.

Le nombre de cas de dengue d'importation est probablement sous estimé. Il est donc important de rechercher chez tout patient fébrile au retour d'un voyage en zone tropicale, après avoir éliminé le paludisme, une infection arbovirale et principalement la dengue.

## 6. Références

- (1) ROSEN L. (1999). Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Med Trop* 59 : 495-498.
- (2) RODHAIN F. (1995). Arboviroses. *Encycl Méd Chir/ (Paris-France)*. 1995 *Maladies infectieuses*, 8-062-A-10, 16p.
- (3) Organisation Mondiale de la santé Dengue hémorragique. Diagnostic, traitement et lutte 2<sup>nd</sup> Edition, Genève, 1998.
- (4) MURGUE B., DEPARIS X., CHUNGUE E., CASSAR O., ROCHE C. DENGUE : an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 765-773.
- (5) CHIPPAUX A., POVEDA J.D. Imported dengue in France 1989-1993. Conditions to be met for assuring an accurate etiological diagnosis. *Bull Soc Pathol Exot* 1993 ; 86 : 402-405.
- (6) BARRAU K., BADIAGA S., BROUQUI *et al.* Dengue d'importation observée dans les centres hospitaliers universitaires du sud de la France 1994-1999. *Bull Epidemiol Hebd* 2001 ; 3 : 9-10.

# Systemes surveillant plusieurs maladies

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

**11**

12

13

14



# Extraits du bilan annuel 2000 du réseau SENTINELLES

**Sources :** La surveillance est réalisée grâce à la participation d'environ 300 médecins généralistes

**Synthèse réalisée :** grâce à la collaboration de toute l'équipe INSERM unité 444 (Dirigée par A.-J. Valleron) du réseau Sentinelles, et rédigé par T. Fontaine, A. Abel, A.C. Paty, C. Viboud et A. Flahault

**Mots clés :** épidémiologie, maladie transmissible, réseau Sentinelles, médecine générale

**E-mail :** sentinel@u444.jussieu.fr

## 1. Bilan d'activité épidémiologique des médecins sentinelles

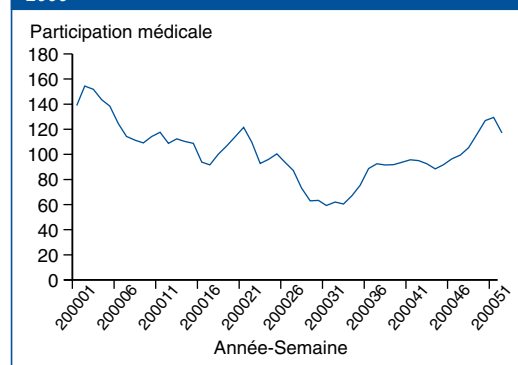
### Définitions :

- La participation journalière d'un médecin sentinelle actif est définie comme son activité de connexion sur le réseau pour envoyer des données de surveillance (incluant la donnée relative à l'absence de cas). Elle est considérée comme égale à 1,0 chaque jour de l'intervalle de temps séparant deux connexions tant que celui-ci est inférieur ou égal à 12 jours (dans le cas contraire elle est égale à zéro). La participation hebdomadaire est la somme des participations journalières divisée par 7. Elle correspond à un nombre théorique de médecins qui auraient participé au réseau à temps plein (équivalent-médecin).
- Un médecin est considéré comme étant en activité sur le réseau lorsque sa participation sur le réseau est supérieure à un seuil donné. Depuis avril 1994, une procédure détermine les modalités de relance des médecins SENTINELLES à faible participation, puis éventuellement de leur exclusion du protocole de surveillance.
- La couverture est définie dans un département donné comme le nombre de médecins sentinelles en activité sur le réseau divisé par le nombre de médecins généralistes libéraux (sources CNAM).
- Un cas est dit « décrit » lorsqu'au moins une variable a été saisie, le concernant, par le médecin Sentinelles. En effet, un médecin sentinelle peut éventuellement déclarer n cas et ne décrire que (n-p) cas.

Au 31 décembre 2000, 1 269 médecins généralistes en activité étaient inscrits sur le fichier des médecins sentinelles et ont été sollicités pour participer aux

activités de surveillance continue et aux enquêtes ponctuelles du réseau. Parmi eux, **268** médecins sentinelles ont participé aux activités de surveillance continue entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000. La participation hebdomadaire de l'ensemble des médecins sentinelles est restée le plus souvent entre **80 et 130** équivalent médecins sentinelles temps plein en dehors de la période du milieu de l'été, du mois de mai, et des vacances de fin d'année où l'activité a été réduite en raison des congés.

**Figure 1 :** Participation médicale : bilan janvier-décembre 2000



## 2. Gripes Cliniques

**Définition de cas :** fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, **10 600** cas ont été rapportés, dont **8 331** décrits individuellement par les médecins sentinelles, soit une incidence estimée à plus de **3 280 430** cas diagnostiqués en médecine générale en France métropolitaine sur l'ensemble de l'année (IC<sub>95 %</sub> =

### LES POINTS ESSENTIELS :

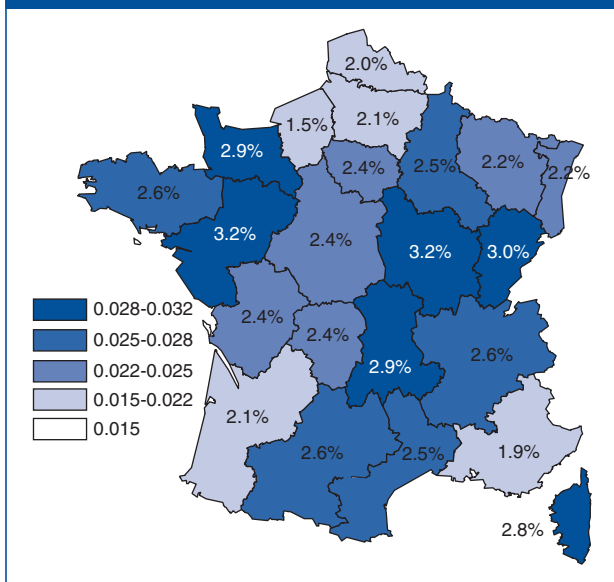
- **Le réseau Sentinelles est un système d'information épidémiologique en médecine générale, permettant le recueil, l'analyse, l'interprétation et la redistribution en temps quasi réel de données épidémiologiques, principalement dans le domaine des maladies transmissibles.**

- **Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, 10 600 cas de syndromes grippaux ont été rapportés, dont 8 331 décrits individuellement par les médecins sentinelles, soit une incidence estimée à près de 3 300 000 cas diagnostiqués en médecine générale en France métropolitaine.**

- **Une estimation de près de 5 millions de personnes ayant consulté leur médecin généraliste pour un épisode de diarrhée aiguë durant l'année 2000 dont environ 1 500 000 durant l'épidémie hivernale de décembre 1999 février 2000.**

- **12 235 cas de recours à l'hospitalisation individuellement décrits auprès d'environ 450 médecins actifs du réseau SENTINELLES entre juillet 1997 et décembre 2000 soit pour l'année 2000, une estimation d'environ 1 300 000 personnes hospitalisées par les médecins généralistes.**

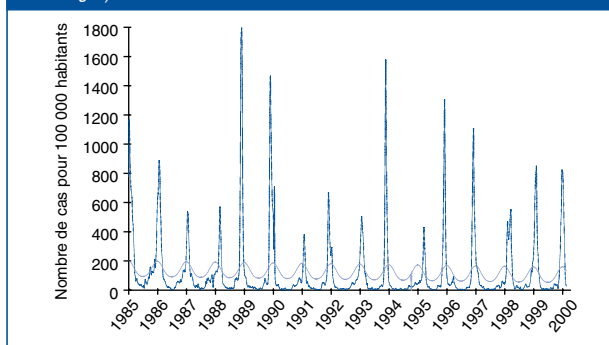
**Figure 2 : Distribution et couverture régionales des médecins sentinelles**



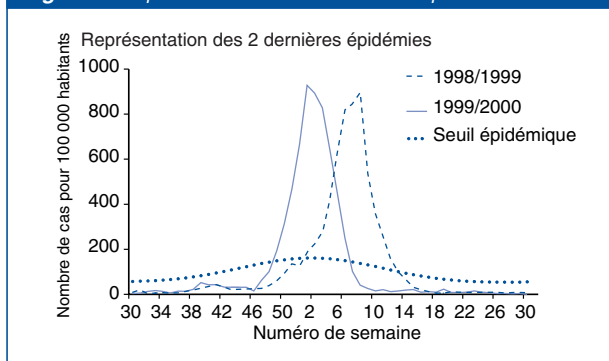
[3 186 593-3 374 267]\*), correspondant à **5 746** cas pour 100 000 habitants (IC<sub>95</sub> % = [5 581-5 910]\*).

Pour cette période, le sex-ratio (h/f) est égal à **1,02** (NS), il y a eu autant de femmes (**49** %) touchées par la maladie que d'hommes. L'âge médian est de **34** ans avec **13** % des cas

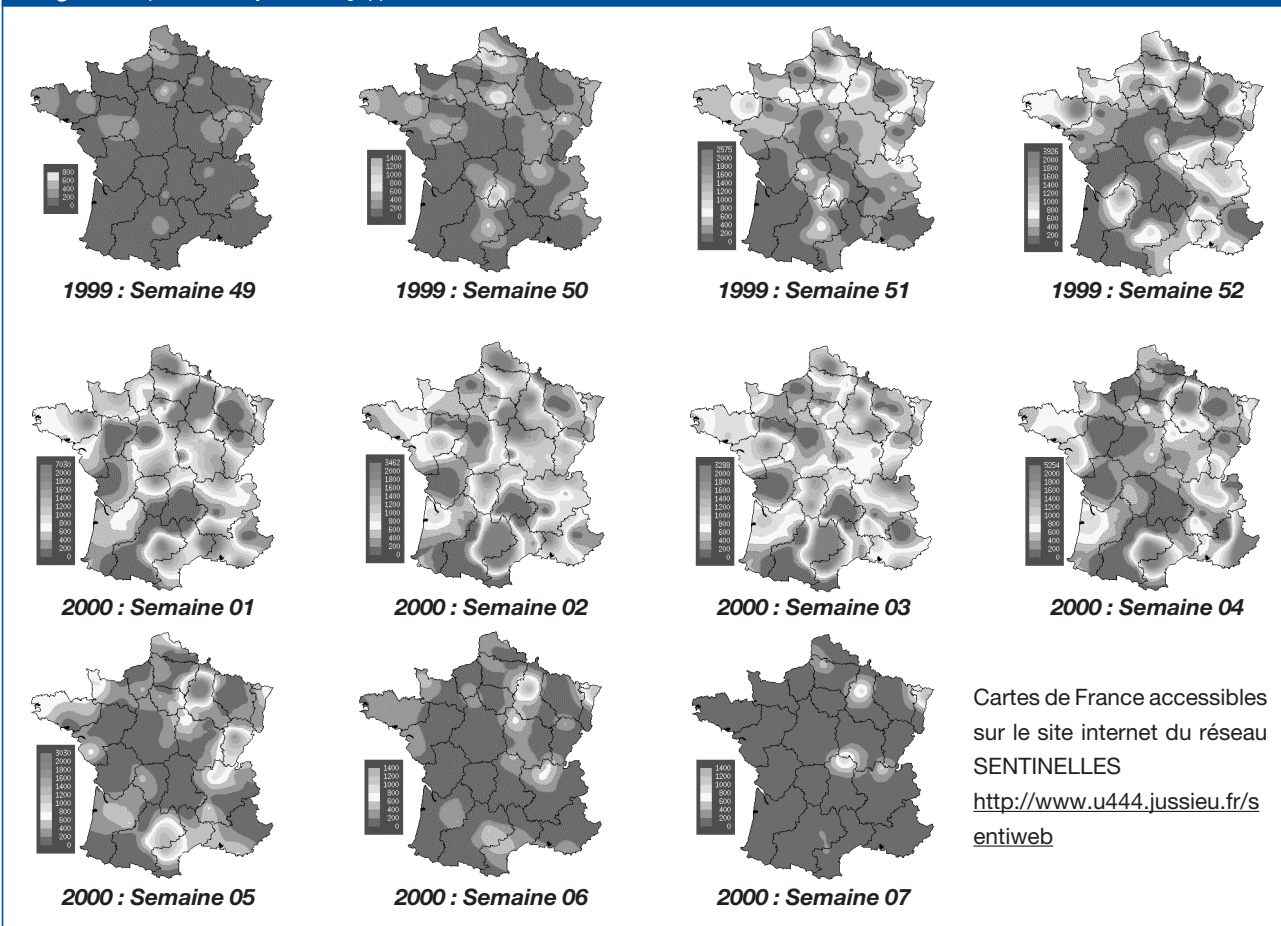
**Figure 3 : Taux d'incidence hebdomadaire et seuil épidémique de janvier 1985 à décembre 2000 (Méthode dite de « serpent de Serfling »)**



**Figure 4 : Représentation des deux dernières épidémies**



**Figure 5 : Épidémie de syndromes grippaux – Hiver 1999-2000**

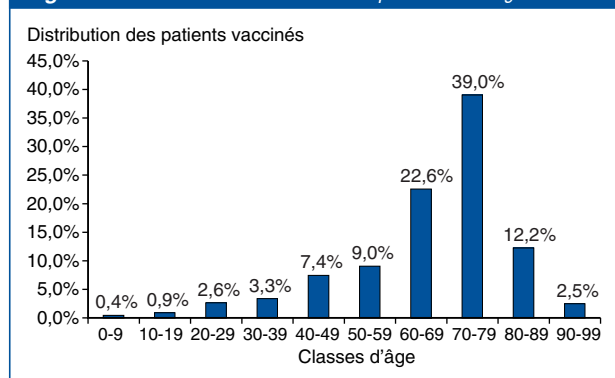


survenant avant 10 ans. **8 %** des cas décrits étaient vaccinés dont près de **53 %** à plus de 70 ans.

L'épidémie que l'on attribue à l'année 2000 est celle qui correspond à l'hiver 1999-2000.

L'épidémie de syndromes grippaux a débuté le lundi 06 décembre 1999 et s'est terminée durant le dimanche 20 février 2000. Localisée initialement dans le nord de la France, notamment en région Picardie et en Ile-De-France, l'épidémie a touché l'ensemble du pays, au cours de la cinquième semaine d'activité. La durée totale de l'épidémie a été de onze semaines. Durant cette période, plus de 3 200 000 patients ont consulté leur médecin généraliste pour une grippe clinique en France métropolitaine. Pendant celle-ci, 50 % des patients ayant eu une grippe clinique étaient des hommes. Plus de la moitié des patients avait moins de 40 ans (55 %). 25 % des cas avaient moins de 20 ans, 59 % avaient entre 20 et 59 ans, 8 % avaient entre 60 et 69 ans, et 8 % avaient 70 ans et plus. Parmi les patients de 70 et plus, 58 % étaient vaccinés (Vaccination effectuée il y a plus de 3 semaines et postérieure au mois de septembre dernier soit entre septembre 1999 et début décembre 2000). Environ 0,5 % des patients ont été hospitalisés par un médecin généraliste pour une complication de leur grippe.

Figure 6 : Distribution des cas vaccinés par classes d'âge



### 3. Diarrhées aiguës

**Définition de cas :** diarrhée aiguë récente (au moins 3 selles liquides ou molles par jour datant de moins de 14 jours) motivant la consultation.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, **13 016** cas ont été rapportés par les médecins sentinelles, dont **11 336** individuellement décrits, soit un taux d'incidence annuelle de **8 595** cas pour 100 000 habitants ( $IC_{95\%}=[8\ 409-8\ 780]$ )\*, ce qui représente **4 904 256** personnes ayant consulté leur médecin généraliste pour un épisode de diarrhée aiguë durant l'année 2000 ( $IC_{95\%}=[4\ 798\ 455-5\ 010\ 057]$ )\*.

Durant 1999, le sex-ratio (h/f) est de **0,95** (NS) et l'âge médian des cas est de **24** ans.

Les moins de 5 ans représentent **14 %** des cas tandis que les plus de 60 ans représentent plus de **11 %** des cas.

L'épidémie hivernale a débuté lundi 27 décembre 1999 et s'est terminée le 20 février 2000, elle a donc duré huit semaines. Pendant ces 8 semaines d'épidémie, **1 512 558** patients ont consulté leur médecin généraliste pour un épisode de diarrhée aiguë en France métropolitaine. Parmi eux, 11 % avaient moins de 5 ans, 9 % entre 5 et 9 ans, 9 % entre 10 et 14 ans, 59 % entre 15 et 59 ans et 12 % avaient plus de 60 ans. Cinquante-deux pour cent des patients étaient des femmes.

Figure 7 : Représentation des 2 dernières épidémies

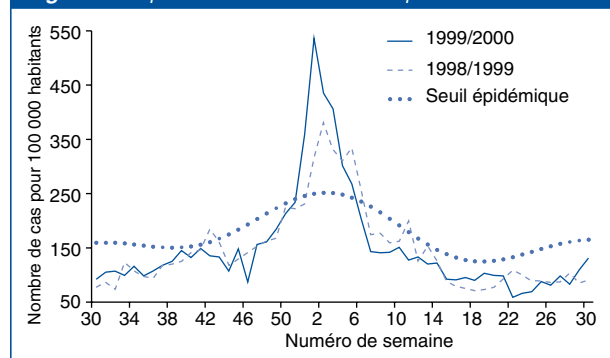
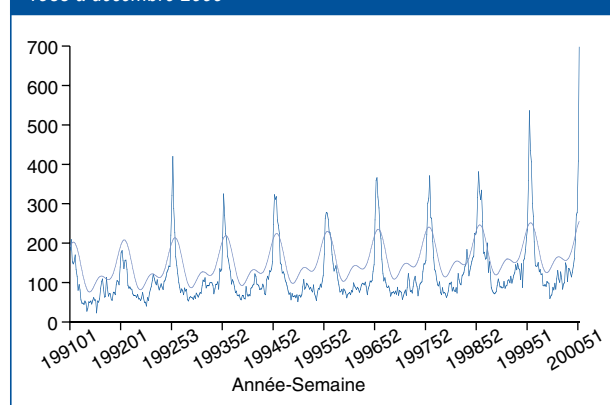


Figure 8 : Incidence mensuelle des diarrhées aiguës de janvier 1985 à décembre 2000



### 4. Rougeole

**Définition de cas :** La définition de cas de rougeole utilisée correspond à celle d'une rougeole typique : éruption généralisée d'une durée supérieure à 3 jours, accompagnée d'une fièvre supérieure à 38,5°C et d'une toux, d'un coryza ou d'une conjonctivite. Pour chaque cas, des renseignements concernant l'âge, le sexe, le statut vaccinal, le mode de garde de l'enfant et la notion de contagion sont communiqués.

#### 1. Épidémiologie descriptive

**25** cas ont été rapportés et **23** décrits individuellement entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, ce qui correspond à une

incidence estimée à **10 121** cas pour cette période ( $IC_{95\%} = [5\ 592-14\ 650]$ )\* et un taux d'incidence de **18** cas pour 100 000 habitants ( $IC_{95\%} = [10-26]$ )\*.

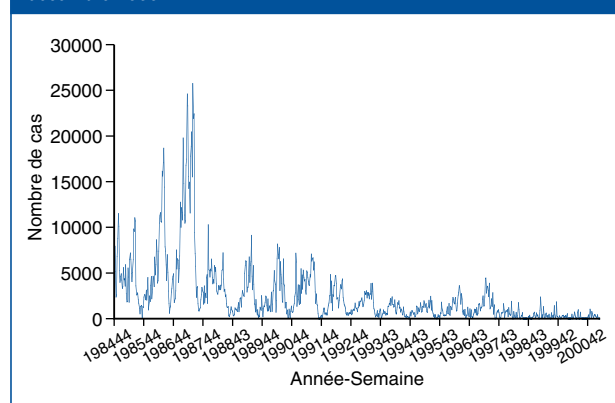
L'âge médian est de 6 ans et demi avec **35 %** des cas de moins de 5 ans. Les garçons sont autant touchés que les filles (sex-ratio H/F = 1,5 [NS]). Contrairement aux années précédentes, la proportion de cas vaccinés a diminué pour atteindre cette année **44 %** des cas (contre 48 % en 1999).

Les deux dernières épidémies nationales françaises sont survenues en 1986 et 1987, avec des incidences annuelles respectives estimées à 315 000 et 505 000 cas. Depuis 1989 et les campagnes d'incitation à la vaccination combinée rougeole-rubéole-oreillons des enfants à l'âge de 15 mois, suivies des mesures de remboursement du vaccin par les caisses d'assurance maladie, le taux d'incidence annuelle de la maladie a diminué progressivement jusqu'en 1993 : il était de 14 cas par an pour 10 000 habitants cette année-là, soit 4,7 fois moins élevé qu'en 1985. Depuis 1994, on observe une stagnation de l'incidence de la maladie, et même une ré-augmentation significative entre 1994 (88 cas pour 100 000 habitants) et 1996 (112 cas pour 100 000 habitants), suivi d'un retour à des incidences significativement plus basses depuis 1998.

La classe d'âge des enfants âgés de 5 à 10 ans représente 30 % des cas.

La sensibilité du système de surveillance – ou la proportion de cas détectés par le système parmi l'ensemble des cas répondant à la définition adoptée – n'est pas directement évaluée mais donne une borne inférieure à nos estimations (cas correspondant aux cas de rougeole typique consultant en médecine générale). Par exemple, l'absence de pédiatres libéraux parmi les médecins sentinelles est responsable d'une sous-évaluation de l'incidence nationale estimée, de l'ordre de 10 %. Néanmoins, les données de surveillance de la varicelle, qui proviennent du même système et dont les estimations correspondent à l'incidence attendue pour une maladie quasi-obligatoire de l'enfant en l'absence d'immunisation, fournissent un argument en faveur de la validité interne des estimations concernant la rougeole.

**Figure 9** : Incidence mensuelle de la rougeole de janvier 1985 à décembre 2000



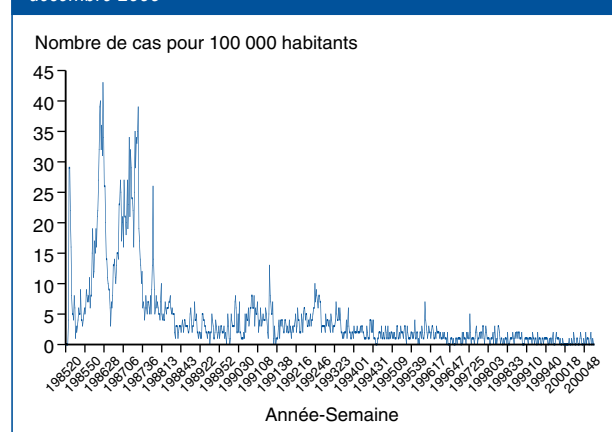
## 5. Oreillons

**Définition de cas** : tuméfaction parotidienne uni ou bilatérale, douloureuse, récente, isolée ou associée à une atteinte testiculaire, pancréatique, méningée ou encéphalique ; ou – en l'absence de parotidite – l'association d'une orchite, d'une méningite ou d'une pancréatite et d'une séroconversion ourlienne.

**37** cas ont été rapportés et **27** décrits individuellement entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, soit une incidence estimée à **17 389** cas ( $IC_{95\%} = [11\ 996-22\ 782]$ )\* et un taux d'incidence de **29** cas pour 100 000 habitants ( $IC_{95\%} = [19 ; 38]$ ). Le sex-ratio (h/f) est de **1,7** et n'est pas significativement différent de 1. L'âge médian des cas est de **10** ans. La maladie reste exceptionnelle avant l'âge de 1 an : aucun cas rapporté pour l'année 2000. La classe d'âge 5-9 ans est la plus touchée (**30 %** des cas), et **26 %** des cas surviennent entre 10 et 14 ans et **26 %** chez les plus de 20 ans. **61 %** des cas étaient vaccinés. Parmi les cas décrits, une notion de contagion est retrouvée chez **43 %** des cas. Contrairement aux deux années précédentes, **1** cas compliqué a été rapporté : il s'agissait d'un garçon âgé de 3 ans dont la complication était une otorrhée purulente asymptomatique.

La proportion de cas vaccinés n'a cessé d'augmenter durant les dernières années (environ 20 % en 1992, 30 % en 93, 40 % en 94 et 95, 50 % en 97, 98 et 99) avec proportion atteignant 61 % pour l'année 2000. C'est le reflet attendu de l'augmentation de la couverture vaccinale infantile.

**Figure 10** : Incidence mensuelle de la oreillons de janvier 1985 à décembre 2000



## 6. Varicelle

**Définition de cas** : éruption typique (érythémato-vésiculeuse) durant 3-4 jours, prurigineuse, avec phase de dessiccation) débutant de façon brutale, avec fièvre modérée (37°C-38°C).



Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, **1 667** cas ont été rapportés par les médecins sentinelles, dont **1 497** décrits individuellement ; nous estimons à **632 755** le nombre de cas diagnostiqués par les médecins généralistes (IC<sub>95</sub> % = [595 825-669 685]\*), et un taux d'incidence de **1 108** pour 100 000 habitants en France métropolitaine (IC<sub>95</sub> %=[1 043-1 172]\*).

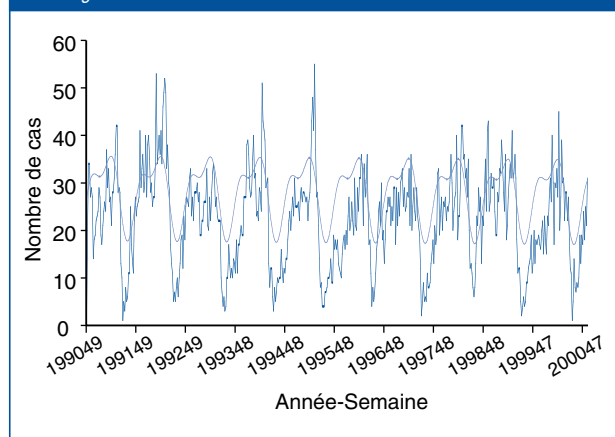
Le sex-ratio est de 1,01 (NS). L'âge médian des cas est de **4** ans. **95 %** des cas surviennent avant l'âge de 20 ans, **90 %** avant l'âge de 10 ans et **63 %** avant l'âge de 5 ans.

Les enfants de 1 à 4 ans sont les plus touchés avec **57 %** des cas.

**62** cas de complications ont été rapportés (**4 %** des cas) ; ces complications touchent surtout les moins de 10 ans (54 cas sur 62, soit **87 %** des cas), dont 44 cas pour les enfants de 1 à 5 ans (ce qui représente 71 % des cas).

Parmi ces complications, **36 %** sont des surinfections cutanées, **35 %** concernent les bronchites/bronchiolites, **22 %** sont O.R.L et **4 %** dû à la conjonctivite. Dans **3 %** des cas de complications, l'origine n'a pas été renseignée par le médecin sentinelle.

**Figure 11** : Incidence mensuelle de la varicelle de janvier 1985 à décembre 2000 représentée selon le modèle du « serpent de Serfling »



## 7. Hépatites virales

**Définition de cas** : Les hépatites virales aiguës sont définies par des symptômes récents et clairement identifiés, par un ictère ou un taux de transaminases au moins 2 fois plus élevé que la valeur supérieure de la normale fixée par le laboratoire. Une hépatite virale (VHA) est définie par la présence d'anticorps IgM anti VHA, une hépatite B (VHB) par la présence d'anticorps IgM anti-HBc (s'ils ont été recherchés) ou d'antigènes HBs avec une histoire clinique compatible avec une hépatite aiguë (contexte épidémiologique évocateur, absence d'arguments pour une hépatite chronique, absence de cause médicamenteuse).

Données recueillies : âge, sexe, facteurs de risque et/ou mode de contamination présumée.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, **66** cas d'hépatites présumées virales ont été décrits par les médecins sentinelles. La répartition par étiologie est la suivante :

- **Hépatite virale A** : **31** cas permettant d'estimer à **16 112** le nombre de cas annuel d'hépatites A (IC<sub>95</sub> % [10 440-21 784]\*) découvertes par les médecins généralistes, soit un taux d'incidence de 27 cas pour 100 000 habitants (IC<sub>95</sub> % [17,4-36,3]\*). L'âge médian des patients atteints d'hépatite A est de **30** ans. Le sex-ratio (H/F) est égal à **1,05** pour les VHA. Parmi les 31 cas de VHA décrits, environ 55 % présentent une asthénie, 80 % des transaminases, et près d'un cas sur deux présente un ictère. Aucun cas n'avait fait l'objet d'une vaccination connue ; aucun cas n'était handicapé et un enfant avait fait un passage en crèche. 35 % des cas avaient voyagé récemment.

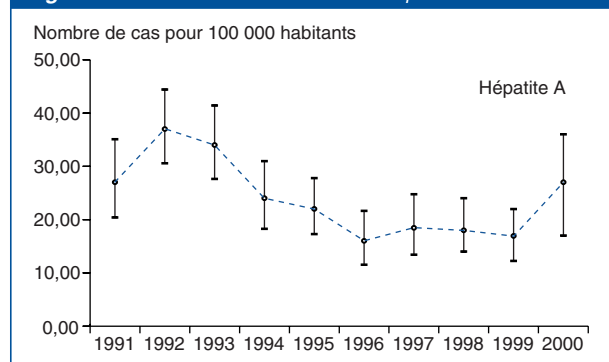
- **Hépatite virale B** : Aucun cas n'a été confirmé, un seul cas « douteux » fut retenu sur les 35 cas rapportés.

Parmi les 35 cas décrits, 29 ont pu être individuellement documentés auprès des médecins déclarants. Pour 6 autres cas, aucune information suffisante n'a permis de vérifier les critères de définition de cas. Un seul cas « douteux » fut retenu : l'hépatite B avait été découverte devant une asthénie et une cytolysse ; l'infection serait en fait ancienne sans que cela soit confirmé. Aucun autre cas n'a été confirmé.

Les raisons des exclusions de ces autres cas sont : 1) confusion sur la saisie entre nouveau cas d'hépatite et prescription sérologique, 2) confusion entre découverte d'une hépatite B ancienne et nouvelle.

Il n'est donc pas justifié de présenter des calculs d'incidence en 2000, le niveau étant proche du seuil de détection du réseau SENTINELLES.

**Figure 12** : Taux d'incidence annuelle des hépatites A de 1991 à 2000



## 8. Prescription des tests VHC

**Définition de cas** : toute sérologie anti-VHC prescrite par le médecin.

Données recueillies : âge, sexe, présence d'une asthénie, d'un ictère, d'un taux de transaminase élevé, suspicion de cirrhose ou d'hépatocarcinome, facteurs de risque et habitus.

Sur l'ensemble de l'année 2000, **328** demandes de sérologies VHC ont été décrites. Le nombre de tests peut être extrapolé

à **170 476** [IC<sub>95</sub> % : **152 027-188 926**]\* dont **7,3 %** sont positifs, soit **12 474** sérologies positives identifiées en médecine générale en 2000 [IC<sub>95</sub> % : **7 483-17 464**]\*.

Le sex-ratio (H/F) est égal à 0,87 (NS). Le test est prescrit par les médecins à des patients présentant une asthénie pour 53 patients (16 %), une élévation des transaminases chez 92 patients (28 %), un ictère chez 9 patients (3 %), une hépatite chronique chez 7 patients (2 %), une suspicion de cirrhose chez 3 patients (0,9 %) et une suspicion d'hépatocarcinome chez 2 patients (0,6 %). La médiane d'âge des patients est égale à 42 ans.

Les motifs de prescription du test, associés ou non à des signes cliniques, sont pour 69 patients (21 %) des antécédents de transfusion (dont 30 avant l'année 1991), pour 19 d'entre eux une toxicomanie (6 %), pour deux (0,6 %) une greffe, et 56 (17 %) ont subi un ou plusieurs examens invasifs. Vingt-quatre patients (7,3 %) ont un antécédent d'hépatite et 27 (8,2 %) ont effectué un voyage.

Parmi les 24 patients positifs pour le VHC, le sex-ratio (h/f) est égal à 0,71 (NS). Plus de 62 % des personnes VHC+ ont plus de 40 ans et la médiane est de 44 ans. On retrouve une asthénie chez 12,5 % des patients, une augmentation des transaminases chez 46 % des patients. Le facteur de risque est pour 21 % des patients positifs des antécédents de transfusion (dont une après 1991), 41,7 % sont usagers ou ex-usagers de drogue par voie intraveineuse, 20,8 % avaient des antécédents d'examen invasifs, 16,7 % avaient effectué un voyage récent dans une zone de prévalence élevée.

## 9. Urétrites masculines

**Définition de cas :** présence de dysurie d'apparition récente et/ou d'un écoulement urétral purulent, mucopurulent ou mucoïde récent.

**Données recueillies :** âge, présence d'un écoulement, préférence sexuelle, partenaires multiples, antécédents de MST dans les 12 derniers mois et avec un délai supérieur, prescription et résultat du prélèvement.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, **123** cas d'urétrites masculines ont été rapportés par les médecins sentinelles (dont **79** décrits individuellement), permettant d'estimer à **49 407** le nombre de cas diagnostiqués par les médecins généralistes depuis le début de l'année (IC<sub>95</sub> % : [39 728-59 086]\*), soit une incidence de **82** cas pour 100 000 habitants en France métropolitaine (IC<sub>95</sub> % : [65-99]\*).

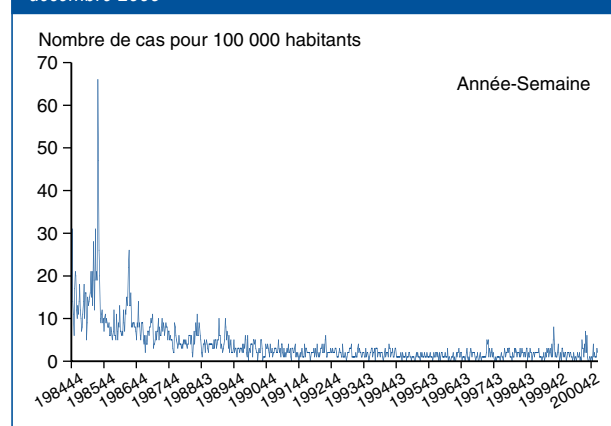
La tranche d'âge la plus fréquente est celle des **20-29** ans (34 %), suivie des classes d'âge **30-39** ans (33 %). Les moins de 20 ans ne représentent que **1,2 %** des cas rapportés. Dans **68 %** des cas un écoulement urétral est présent au moment du diagnostic. **81 %** des patients se déclarent hétérosexuels, **8 %** homo ou bisexuels, et pour **11 %**, nous ne disposons pas de cette information. L'âge médian n'est pas statistiquement différent entre les sujets présentant un écoulement ou non, ni

entre les sujets se déclarant homo ou bisexuel par rapport à ceux se déclarant hétérosexuel.

38 % des patients (ce qui représente 30 cas) se déclarent à partenaires multiples et pour 25 % cette donnée n'est pas connue. Vingt quatre patients, soit 30 % des cas, déclarent avoir des antécédents de MST, 9 (soit 37,5 %) au cours des 12 derniers mois, 15 avec un délai plus grand.

Un prélèvement urétral a été prescrit dans 51 cas décrits (65 %). Le résultat est disponible dans 33 cas sur les 51 prélèvements effectués (6 cas avec gonocoques, 1 cas avec chlamydia et 1 cas avec trichomonas).

**Figure 13 :** Incidence mensuelle des urétrites de janvier 1985 à décembre 2000



## 10. Prescription de sérologies pour le VIH

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2000, les médecins sentinelles ont déclaré avoir prescrit **1 428** tests pour le VIH, ce qui permet d'estimer à **608 974** le nombre de tests prescrits par l'ensemble des généralistes de France pendant cette période (IC<sub>95</sub> % = [574 310-643 638] soit **1 068** tests prescrits pour 100 000 habitants.

Parmi ces tests **1 163** ont été décrits et le résultat est connu pour 85 % des cas décrits. Le pourcentage de femmes (**50,3 %**) à qui un test est prescrit n'est pas différent du pourcentage d'hommes (sex-ratio h/f = 0,98). L'âge médian des patients testés est de **29** ans, 66 % ont moins de 35 ans. La demande émane du patient pour **42 %** des femmes et **50 %** des hommes.

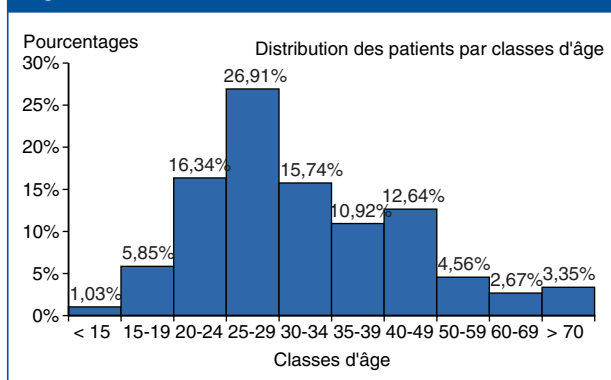
Un test « pré-nuptial » (incluant les tests demandés par les couples désirant abandonner les préservatifs) est le motif principal de prescription (**26 %** des sérologies), suivi des contacts hétérosexuels « à risque » (**12 %**) et des tests prénataux (**10 %**). L'homosexualité (**2 %**), la présence de MST ou d'hépatites B ou C (**4 %**), l'usage de drogues par voie I.V. (**3 %**) sont des motifs marginaux de prescription de ces tests. La présence de signes d'infection est rapportée en texte libre par les médecins Sentinelles chez 34 femmes (**3 %**) et 55

hommes (5 %). Le quart des signes d'infections rapportés concerne la sphère génitale et une fois sur 10 la sphère O.R.L ou l'appareil respiratoire. La présence d'adénopathies est rapportée dans 20 cas comme motifs de prescription (1,7 %). Des antécédents de MST sont rapportés chez 7 % des hommes et 5 % des femmes. Une demande spontanée de test n'est pas plus fréquente en cas d'antécédents de MST (54 % contre 46 %, NS).

Un résultat positif a été déclaré et confirmé pour 5 cas (soit 0,4 % des tests prescrits).

Il s'agit de 5 hommes dont l'âge médian est de 38 ans (de 22 à 41 ans). Dans 2 cas il s'agit de patients homosexuels dont 1 cas avec des antécédents de MST, pour 1 cas, il s'agit d'un patient toxicomane ou ex-toxicomane, dans 1 cas le patient présentait des signes d'infection et pour 1 cas le facteur de risque est inconnu.

Figure 14 : Distribution des sujets testés par classes d'âges



## 11. Hospitalisations

A la différence de certains pays scandinaves et anglo-saxons, il existe en France encore peu de données disponibles sur la médecine ambulatoire, en particulier concernant les filières de recours aux soins hospitaliers. Par ailleurs, la iatrogénie d'origine hospitalière est habituellement évaluée à l'hôpital. Or, la durée moyenne des séjours hospitaliers étant en diminution, l'épidémiologie des complications hospitalières est susceptible de concerner aussi la médecine ambulatoire. Afin d'apporter des connaissances sur ces questions, l'unité 444 de l'INSERM a engagé un programme de suivi du recours à l'hospitalisation par les médecins généralistes Sentinelles.

Ce programme a pour objectifs d'étudier la décision d'hospitalisation par les généralistes, d'évaluer le risque iatrogène acquis à l'hôpital et détecté en ville, et de développer des outils de codages automatisés.

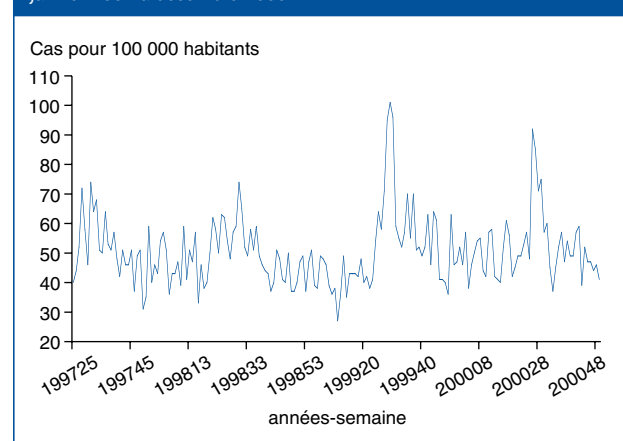
Les données ont été recueillies par voie téléinformatique, et les motifs d'hospitalisation ont été codés automatiquement selon la Classification Internationale des Soins Primaires (CISP). Ce système de surveillance a permis de recueillir, entre juillet 1997 et décembre 2000, 12 235 cas de recours à l'hospitalisation individuellement décrits auprès d'environ 450 médecins actifs du réseau SENTINELLES.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2000, 3 457 cas ont été rapportés par les médecins sentinelles, dont 3 085 décrits individuellement, ce qui nous permet d'estimer une incidence à plus de 1 380 000 cas en France métropolitaine sur l'ensemble de l'année ( $IC_{95\%} = [1\ 328\ 000-1\ 437\ 000]$ )\*, ce qui correspond à 2 426 cas pour 100 000 habitants ( $IC_{95\%} = [2\ 330-2\ 521]$ )\*.

Durant cette période, le sex-ratio (h/f) est égal à 0,94 (NS), et l'âge médian est de 68 ans.

L'hospitalisation avait lieu dans un contexte d'urgence pour 77 % des patients, à l'occasion d'une visite à domicile pour 65 %. Le patient était adressé en secteur public dans 77 % des cas et en secteur privé conventionné dans 22 % des cas. Parmi les patients hospitalisés, 20 % ont été revus dans les 30 jours suivant leur sortie. Vingt-quatre cas de complications iatrogènes détectées dans les suites de l'hospitalisation ont été rapportés et validés, incluant 2 infections nosocomiales, 7 complications médicamenteuses et 15 complications d'autre nature.

Figure 15 : Taux d'incidence hebdomadaire des hospitalisations de janvier 1997 à décembre 2000





# Infections invasives

à *Haemophilus influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2000

**Sources :** Laboratoires de microbiologie hospitaliers du réseau EPIBAC et Institut de Veille Sanitaire

**Synthèse** réalisée par Anne Perrocheau, Anne-Claire de Benoist, Edith Laurent, Véronique Goulet, Daniel Levy-Bruhl

**Mots clés :** épidémiologie, infections invasives bactériennes, méningites bactériennes

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

## 1. Introduction

Le réseau EPIBAC est un réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers dont l'objectif est la surveillance des tendances des principales infections invasives bactériennes présumées d'origine communautaire en France depuis 1987.

## 2. Objectifs et modalités du système de surveillance

### 2.1. Objectifs

EPIBAC a pour but d'estimer l'incidence de ces infections, de suivre leur évolution dans le temps et de décrire les principales caractéristiques épidémiologiques des patients hospitalisés suite à l'une de ces infections. Il contribue à l'évaluation des mesures de prévention, notamment vaccinales, mises en place au niveau national.

### 2.2. Définition de cas

Les infections invasives sont définies par l'isolement dans le sang (bactériémie), ou dans le liquide céphalo-rachidien (méningite), de l'un des micro-organismes étudiés : *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (streptocoque groupe A) et *Streptococcus agalactiae* (streptocoque groupe B). Parmi les infections invasives, il est possible de distinguer depuis 1991 les bactériémies isolées : infections avec isolement dans le sang, sans isolement associé dans le liquide céphalo-rachidien.

### 2.3. Fonctionnement du réseau

La participation des laboratoires de microbiologie repose sur le volontariat.

Un recueil mensuel est réalisé par le laboratoire sur une fiche papier qui est adressée à l'Institut de Veille Sanitaire chaque mois, trimestre ou année. Pour chaque isolement, sont recueillis : le site et la date de prélèvement, l'âge et le sexe du patient, et le sérotype si approprié.

### 2.4. Participation des laboratoires

En 2000, 311 laboratoires hospitaliers ont participé à EPIBAC. L'analyse a porté sur les 304 laboratoires hospitaliers (218 non universitaires, 67 universitaires, 19 privés) qui ont envoyé des données couvrant les 12 mois de l'année. Depuis 1997, le nombre de laboratoires participants 12 mois à EPIBAC a progressé de 264 à 311 en 1999 et 304 en 2000 (1).

### 2.5. Représentativité

En 2000, le réseau EPIBAC regroupe 74 % des laboratoires hospitaliers de France métropolitaine. Les services hospitaliers, dont la bactériologie est traitée par un laboratoire appartenant à EPIBAC, correspondent à 70 % des admissions en médecine des établissements hospitaliers susceptibles de prendre en charge les pathologies étudiées (ensemble des établissements de court séjour publics ainsi que les établissements privés de plus de 5000 admissions annuelles) (2). Le réseau EPIBAC couvre de manière satisfaisante l'ensemble des régions de la France métropolitaine, à l'exception de 2 régions, Bretagne et Corse, où les établissements hospitaliers dépendent d'un

## LES POINTS ESSENTIELS :

- **Stabilité relative des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae* et *S. agalactiae*.**

- **Augmentation en 2000 des infections invasives à *N. meningitidis* et à *S. pyogenes*.**

laboratoire d'EPIBAC représentent, respectivement, 59 % et 43 % des admissions en médecine de la région.

La part représentée par les admissions en pédiatrie, au sein de l'ensemble des admissions en médecine, est identique dans les hôpitaux couverts par EPIBAC (15 %) et dans l'ensemble des hôpitaux de France métropolitaine. En revanche, la part des hôpitaux universitaires est un peu plus importante dans EPIBAC (41 % des admissions) que sur l'ensemble des hôpitaux en France métropolitaine (37,5 %).

Une étude sur les modalités de déclaration des infections à méningocoques et à *Listeria*, dans les laboratoires participant à EPIBAC, a été réalisée, selon la méthode de capture-recapture, en comparant les cas déclarés par EPIBAC et par la déclaration obligatoire. Les premiers résultats ont montré qu'il existait une sous-notification des cas à l'intérieur du réseau EPIBAC (3). Cette sous-notification n'a pas été prise en compte dans les estimations présentées en 2000 et a entraîné une sous-estimation des incidences. D'autres études sont en cours afin d'affiner ces premiers résultats.

### 3. Estimation au niveau national

Elle est basée sur un redressement à partir des cas notifiés, effectué en fonction de la représentativité nationale du réseau EPIBAC (70 %) en 2000 (cf supra). Pour chaque pathologie surveillée, l'incidence annuelle nationale et par classe d'âge, est estimée en rapportant la proportion « nombre de cas notifiés / nombre d'admissions en médecine dans les établissements participant au réseau », au nombre total d'admissions en médecine de l'ensemble des établissements de France métropolitaine susceptibles de prendre en charge les pathologies étudiées.

Les taux d'incidence globaux et par classe d'âge sont calculés, pour chaque année, en rapportant le nombre estimé de cas par pathologie au nombre de personnes résidant en France métropolitaine pour l'année concernée (estimations de l'INSEE pour l'année 2000).

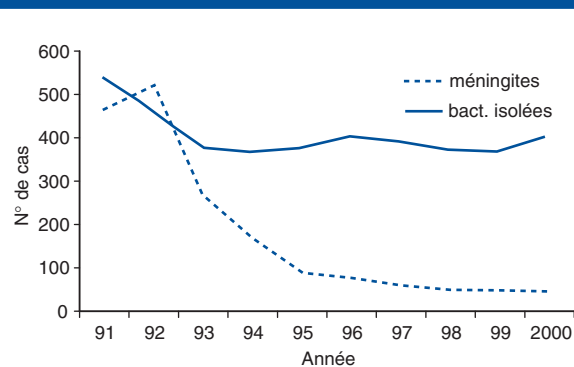
## 4. Résultats

### 4.1. Les infections invasives

#### *H. influenzae*

L'incidence des infections invasives à *H. influenzae* a diminué de 1,8 à 0,8 / 100 000 de 1991 à 1995 et est stable depuis 1995. La diminution de l'incidence des méningites est responsable de cette évolution (figure 1). L'introduction du vaccin anti-Haemophilus dans le calendrier vaccinal de l'enfant en 1992, a permis de réduire de 57 % le nombre d'infections invasives à *H. influenzae*, entre les périodes 1991-92 et 1999-2000. Cette réduction du nombre de cas est surtout notée chez l'enfant de moins d'un an (88 %), et chez les enfants de 1 à 4 ans (94 %). Chez l'enfant de moins d'un an, on observe 74 % de réduction chez le nourrisson de 0 à 4 mois et 95 % de réduction chez les 5-11 mois. En 2000, parmi les 21 cas survenus chez des enfants de 0 à 4 mois, 73 % (n=15) sont survenues avant le 7<sup>ème</sup> jour de vie. L'impact de la vaccination sur l'incidence des méningites de l'enfant est présenté dans le tableau 3.

Figure 1 : Nombre de méningites, et de bactériémies isolées\*, à *Haemophilus influenzae*, EPIBAC, 1991-2000



\* bactériémies isolées : infections avec isolement dans le sang, sans isolement associé dans le liquide céphalo-rachidien

Tableau 1 Incidence des infections invasives pour 100 000 habitants. France, EPIBAC 1991-2000 (estimations au 20/12/2001)

	<i>H. influenzae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>L. monocytogenes</i>
1991	1,77	1,00	10,55	1,25	2,67	0,85
1992	1,71	1,15	10,05	1,60	3,20	1,63
1993	1,13	0,91	9,25	1,14	2,89	0,70
1994	0,93	0,64	7,91	0,86	2,93	0,58
1995	0,80	0,65	8,58	0,79	3,03	0,57
1996	0,82	0,66	8,96	0,98	3,00	0,42
1997	0,77	0,67	9,42	1,00	3,37	0,41
1998	0,72	0,67	8,90	0,97	3,19	0,37
1999	0,71	0,72	8,86	0,93	3,09	0,38
2000	0,76	0,87	8,97	1,19	3,34	0,35

Tableau 2 Incidence des méningites pour 100 000 habitants. France, EPIBAC 1991-2000 (estimations au 20/12/2001)

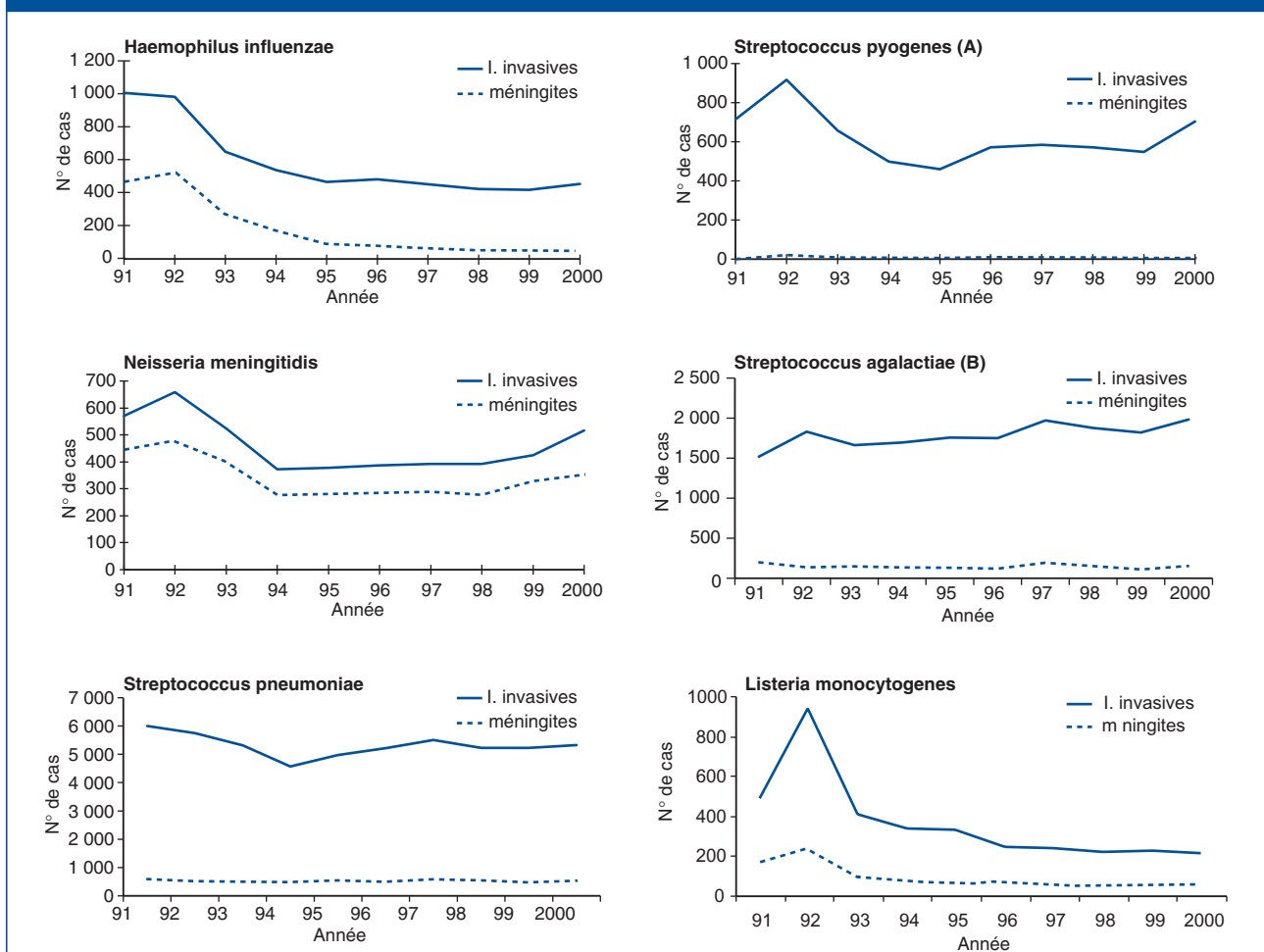
	<i>H. influenzae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>L. monocytogenes</i>
1991	0,82	0,78	1,05	0,35	0,30
1992	0,91	0,84	0,90	0,24	0,42
1993	0,47	0,70	0,87	0,26	0,18
1994	0,29	0,48	0,85	0,23	0,13
1995	0,15	0,48	0,93	0,23	0,11
1996	0,13	0,48	0,85	0,21	0,12
1997	0,10	0,50	0,98	0,33	0,09
1998	0,08	0,47	0,95	0,27	0,09
1999	0,08	0,56	0,81	0,19	0,10
2000	0,08	0,59	0,90	0,26	0,10

***N. meningitidis***

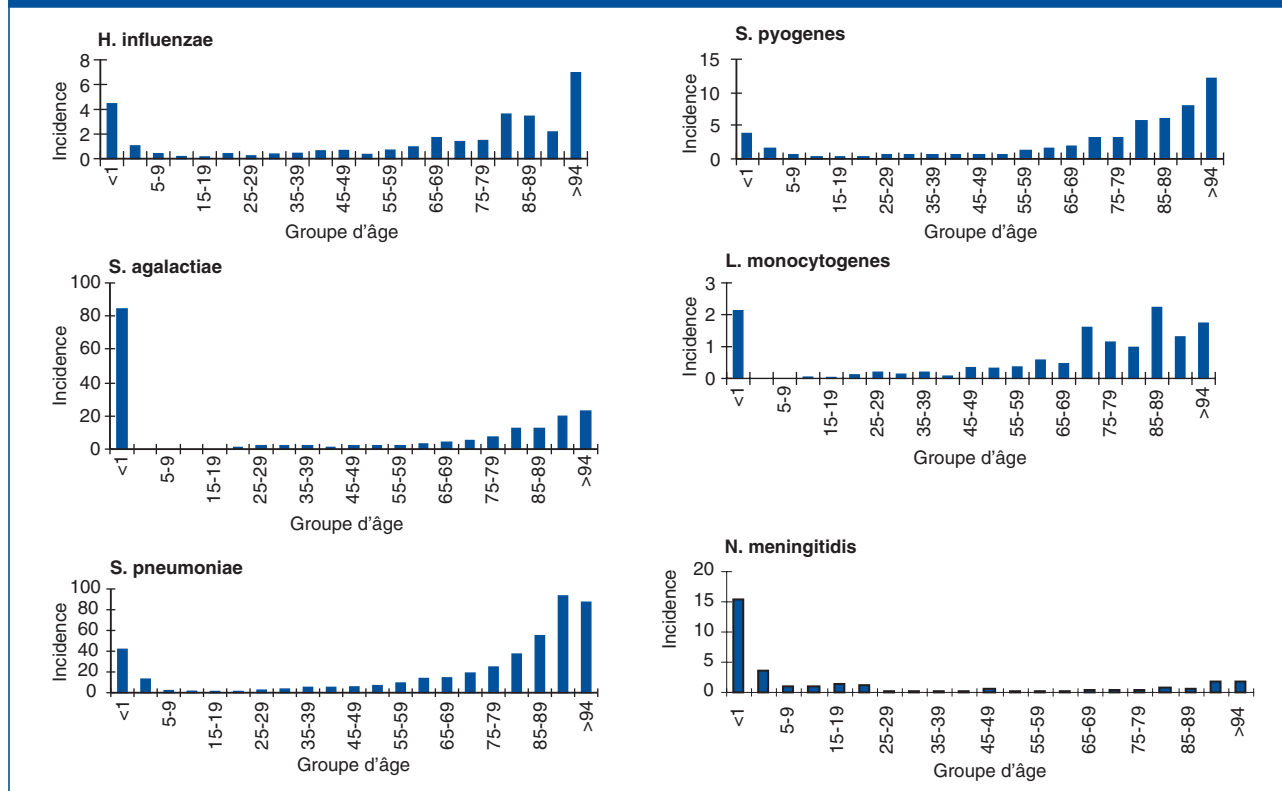
L'incidence des infections invasives a diminué de 1992 à 1994, est restée stable de 1994 à 1998 puis a augmenté, modérément en 1999, et fortement en 2000 jusqu'à 0,87 / 100 000 (figure 2). En 2000, le sérotype le plus fréquemment retrouvé est le B (63 %), puis le C (23 %) et le sérotype W135 (9 %) ; les autres sérotypes représentent 5 % des cas en 2000. La proportion de cas liés au sérotype W135 a augmenté brusquement en 2000,

après la survenue d'une épidémie de méningites à *N. meningitidis* sérotype W135 pendant le pèlerinage de La Mecque 2000 (4). Les taux d'incidence, tous sérotypes confondus, par âge montrent que l'incidence est la plus élevée chez le nourrisson avant un an (15 / 100 000), diminue ensuite dans le groupe des 1-4 ans (4/100 000) et est stable autour de 1 jusqu'à l'âge de 24 ans. Après 24 ans (figure 3) l'incidence reste inférieure à 0,5 / 100 000 sauf chez les sujets âgés de plus de 90 ans.

Figure 2 : Evolution de l'estimation du nombre de cas d'infections invasives et de méningites, France, EPIBAC, 1991-2000



**Figure 3 :** Estimation des taux d'incidence spécifiques pour 100 000 par groupe d'âge, 2000, EPIBAC, France (l'échelle des taux d'incidence diffère selon les germes)



**S. pneumoniae**

Après une diminution des infections invasives entre 1991 et 1994, l'incidence semble avoir augmenté jusqu'en 1996 et apparaît stable depuis 1997, autour de 9 / 100 000 (figure 2). Les infections invasives à *S. pneumoniae* affectent surtout les jeunes enfants et les personnes âgées : (figure 3) en 2000, avant un an, l'incidence pour 100 000 est de 42, elle est de 13 chez l'enfant de 1 à 4 ans, puis de 2 chez l'enfant de 5 à 9 ans, et de 1 jusqu'à l'âge de 24 ans. Après 24 ans, l'incidence augmente progressivement et est supérieure à 10 / 100 000 après 60 ans.

**Streptocoque A (S. pyogenes)**

L'incidence des infections invasives à *S. pyogenes* a diminué de 1992 à 1995 jusqu'à 0,79 / 100 000 (figure 2) ; elle a été stable de 1996 à 1999, et a augmenté en 2000 à 1,19 / 100 000. L'incidence est surtout élevée chez les sujets de plus de 80 ans (de 6 à 12 / 100 000) mais aussi chez l'enfant avant

un an (4 / 100 000) (figure 3). La proportion de formes graves (choc toxique) parmi l'ensemble des formes invasives reste encore méconnue en France.

**Streptocoque B (S. agalactiae)**

L'incidence des infections invasives semble montrer une légère tendance croissante depuis 1991, et se situe en 2000 autour de 3 / 100 000 (figure 2). Les enfants de moins de 1 an représentent 31 % de l'ensemble des cas déclarés (617 / 1 982). Ces infections sont la principale cause d'infection néo-natale en France ; l'incidence avant un an est de 84 / 100 000 (figure 3). L'incidence avant 2 mois a été estimée à 1 cas / 1 000 naissances vivantes (données InVS non publiées). L'introduction de mesures prophylactiques pendant l'accouchement a permis de diminuer l'incidence des infections précoces à streptocoques B dans les pays où elles ont été adoptées. En France, il n'existait pas de consensus national en

**Tableau 3** Taux d'incidence pour 100 000 et par groupe d'âge des méningites à *H. influenzae*, France EPIBAC, 1991-2000

	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000
< 1	25,05	33,23	12,48	5,71	4,17	2,38	1,79	1,51	0,60	1,54
1 à 2	14,30	13,26	6,83	3,77	1,31	0,49	0,34	0,11	0,30	0,38
3 à 4	2,01	3,00	2,55	1,92	0,55	0,69	0,11	0,22	0,20	0,28
5 à 14	0,27	0,11	0,14	0,20	0,08	0,16	0,04	0,02	0,04	0,02
15 à 39	0,00	0,08	0,08	0,05	0,03	0,03	0,04	0,06	0,05	0,01
40 à 64	0,02	0,05	0,02	0,07	0,09	0,13	0,11	0,08	0,10	0,07
>64	0,08	0,10	0,08	0,08	0,05	0,02	0,11	0,07	0,06	0,08



matière de dépistage et d'administration d'antibiotiques en période per-partum jusqu'en Septembre 2001, date à laquelle l'ANAES a rendu public des recommandations nationales (5).

### L. monocytogenes

On observe une diminution de l'incidence des formes invasives depuis 1991, de 0,85 à 0,35 cas / 100 000 en 2000 (figure 2). Cette diminution est parallèle à la diminution des méningites, de 0,42 en 1992 à 0,10 / 100 000 en 2000. Cette tendance suit la mise en place de mesures de contrôle de la contamination par *L. monocytogenes* dans l'industrie agro-alimentaire dès 1987, mesures ensuite renforcées en 1992 (6). En 2000, l'incidence chez l'enfant avant un an est de 2,1 / 100 000, elle est inférieure à 1 jusqu'à 70 ans et supérieure à 1 / 100 000 après cet âge (figure 3).

## 4.2. Les méningites bactériennes

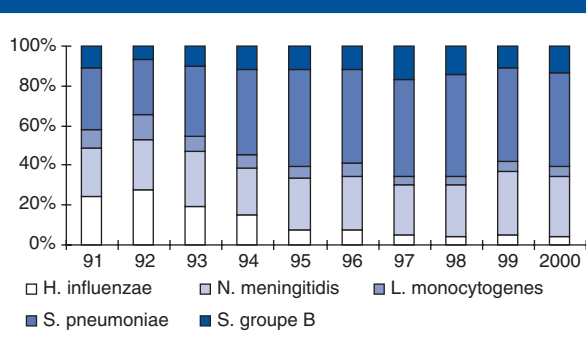
### Evolution de la fréquence relative des méningites

En 2000, *S. pneumoniae* a été responsable de près de la moitié des méningites bactériennes (47 %), *N. meningitidis* de 31 % et le streptocoque B de 13 %. *L. monocytogenes* et *H. influenzae* représentaient 5 et 4 % des cas respectivement. De 1992 à 1995, la part de *H. influenzae* dans les méningites bactériennes a diminué de 28 à 8 % ; elle continue à diminuer modérément depuis et ne représente plus que 4 % des cas en 2000 (figure 4). La proportion de *S. pneumoniae* a augmenté entre 1993 et 1994 et s'est stabilisée depuis 1995. La proportion de *N. meningitidis* est restée stable jusqu'en 1998 et a augmenté en 1999 et 2000. La proportion du streptocoque B augmente de manière irrégulière depuis 1991.

### Fréquence relative des méningites selon le groupe d'âge (tableau 4)

Jusqu'à l'âge de 2 mois, on observe principalement des méningites à streptocoque B (92 % des cas), de 2 mois à 2 ans des méningites à *S. pneumoniae* et à *N. meningitidis* ; de 3 à 24 ans *N. meningitidis* est le principal facteur des méningites en particulier chez les jeunes de plus de 14 ans (84 %) (tableau 4). Après 25 ans, *S. pneumoniae* est le principal organisme responsable des méningites en France.

Figure 4 : Proportion relative des méningites, 1991-2000, EPIBAC, France



## 5. Conclusion

L'incidence des infections invasives à *H. influenzae*, à *S. pneumoniae* et à *L. monocytogenes* est stable depuis 1997. L'incidence des infections invasives à *N. meningitidis*, à streptocoque A, et à streptocoque B, stable entre 1997 et 1999, semble avoir augmenté en 2000.

Depuis 1991, il existe des variations de la fréquence relative des bactéries responsables des méningites. Ces variations reflètent l'impact des mesures de contrôle des infections à *H. influenzae* et *L. monocytogenes*.

Les données EPIBAC ont permis, en 2001, d'estimer, pour le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, l'impact a priori qu'aurait une vaccination généralisée avec le nouveau vaccin conjugué actif contre *S. pneumoniae* des enfants de 2 mois à 2 ans (7-8).

### Le réseau EPIBAC regroupait en 2000 les laboratoires de bactériologie des centres hospitaliers suivants :

Agen, Aix les Bains, Ajaccio (CH), Albi, Alençon, Alès, Amiens, Angers, Annecy, Annemasse-Bonneville, Annonay, Antibes, Argenteuil, Arpajon, Arras, Aubagne, Aubenas, Auch, Aulnay sous Bois, Aurillac, Auxerre, Avranches-Granville, Bagnols/Céze, Bar le Duc, Bastia, Bayeux, Bayonne, Beaumont/Oise, Beaune, Beauvais, Belfort, Belley, Berck/Mer,

Tableau 4 Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge. France, EPIBAC, 2000

	< 2 mois	2-11 mois	1-2 ans	3-14 ans	15-24 ans	25-39 ans	40-64 ans	> 64 ans	total
<b>Nombre de cas estimés N</b>	101	218	98	136	83	105	213	187	1 441
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<i>H. influenzae</i>	1	5	6	4	0	3	6	4	4
<i>N. meningitidis</i>	0	34	46	66	84	21	18	7	31
<i>L. monocytogenes</i>	6	1	0	0	0	5	9	13	5
<i>S. pneumoniae</i>	1	44	49	8	16	68	61	70	46
<i>S. agalactiae</i>	92	16	0	1	0	3	5	06	14
	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Bergerac, Besançon, Béthune, Béziers, Blois, Bobigny, Bondy, Bordeaux (Hôpital des Enfants, Groupe Pellegrin), Boulogne, Boulogne/Mer, Bourg en Bresse, Bourgneuf, Bourges, Bourgoin Jallieu, Briey, Brignoles, Briis sous Forges, Brive la Gaillarde, Bry/Marne, Caen, Calais, Cambrai, Cannes, Carcassonne, Cavaillon, Challans, Châlons/Seine, Châlons/Marne, Châlons/Saône Chambéry, Champceuil, Charleville Mézières, Chartres, Château Thierry, Châteaudun, Châtellerauld, Chaumont, Chauny, Cherbourg, Cholet, Clamart, Clermont Ferrand, (Faculté de Médecine, Hôtel Dieu), Clichy, Colmar, Colombes, Compiègne, Corbeil Essonnes, Coulommiers, Créteil (Intercommunal, Albert Chenevier, Henri Mondor), Dax, Decazeville, Decize, Digne, Dijon (du Bocage), Dole, Douai, Doullens, Dourdan, Draguignan, Dreux, Dunkerque, Eaubonne, Elbeuf-Louviers-Val de Reuil, Epernay, Epinal, Etampes, Evreux, Evry, Falaise, Firminy, Flers, Fleury-Mérogis, Foix, Fontainebleau, Fontenay le Comte, Forbach, Fougères, Fourmies, Fréjus, Gap, Garches, Génolhac, Gien, Gisors, Gonesse, Grasse, Grenoble, Guingamp, Haguenau, Hayange, Issy les Moulineaux, Ivry/Seine, Jonzac, La Roche/Yon, La Rochelle, La Teste, Lagny, Landerneau, Langon, Langres, Lannion, Laon, Laval, Le Havre, Le Petit Quevilly, Le Mans, Le Puy en Velay, Lens, Les Sables d'Olonne, Levallois, Libourne, Lille (Hôpital Huriez, Calmette), Limeil Brévannes, Limoges, Lisieux, Lomme, Longjumeau, Lons le Saunier, Lourdes, Luçon, Lure, Lyon (Antiquaille, Edouard Herriot, La Croix Rousse, Debrousse, Cardio-Vasculaire, Centre Léon Bérard), Macon, Maisons Laffitte, Mantes la Jolie, Marseille (La Timone, St-Joseph), Martigues, Mauriac, Mayenne, Meaux, Mende, Metz (Belle Isle, Metz-Thionville, Ste-Blandine), Meulan-Les Mureaux, Millau, Mont de Marsan, Montargis, Montauban, Montbéliard-Belfort, Montbrison, Montceau les Mines, Montélimar, Montereau, Montfermeil, Montluçon, Montpellier, Morlaix, Moulins Yzeure, Mulhouse, Nancy, Nantes (Hôpital Laennec, Hôtel Dieu), Narbonne, Nemours, Neuilly/Seine, Nevers, Nice (Hôpital Lenval), Nîmes, Niort, Oloron Ste Marie, Orange, Orléans, Orsay, Oyonnax, Paris (Bichat-Claude Bernard, Cochin, Des Diaconesses, Hôtel Dieu, Laboratoire BPA, La Croix St Simon, Laennec, Lariboisière-St Lazare-F.Widal, Necker Enfants Malades, Pitié Salpêtrière, Robert Debré, St Antoine, St Louis, St Michel, St Vincent de Paul, Tenon, Trousseau), Pau, Péronne, Pertuis, Pessac, Pierre Bénite, Pithiviers, Ploërmel, Poissy, Poitiers, Pontarlier, Pontivy, Pontoise, Privas, Provins, Quimper, Quimperlé, Rambouillet, Remiremont, Rennes, Riom, Roanne, Rochefort/Mer, Rodez, Romans/Isère, Roubaix, Rouen, Royan, Sable/Sarthe, St-Afrique, St-Avoid, St-Brieuc, St-Claude, St-Cloud, St-Dié, St-Dizier, St-Etienne (Bellevue, Clinique Mutualiste, Nord), St-Gaudens, St-Germain en Laye, St-Jean d'Angely, St-Jean de Luz, St-Julien en Genevois, St-Maurice, St-Michel (Angoulême), St-Vallier/Rhône, Sallanches,

Salon de Provence, Sarreguemines, Seclin, Sélestat, Semur en Auxois, Senlis, Sens, Sète, Sevran, Sèvres, Sisteron, Soissons, Strasbourg, Tarbes, Thionville, Toulon, Toulouse (Purpan, Ranguel), Tourcoing, Tours (Bretonneau, Trousseau), Troyes, Tulle, Valognes, Vannes, Verdun, Vernon, Vesoul, Vichy, Vienne, Villefranche de Rouergue, Villefranche/Saône, Villejuif, Villeneuve St Georges, Villeneuve/Lot, Villiers le Bel, Villiers St Denis, Vitry le François, Voiron, Wissembourg.

## 6. Références

- (1) de BENOIST A.C., LAURENT E., GOULET V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoques, pneumocoques, streptocoques groupe A et groupe B, en France en 1997 – Evolution 1991-1997. Réseau National de Santé Publique, editor. Bulletin épidémiologique annuel. *Epidemiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances récentes*, 155-160. 13-4-1999. Saint Maurice.
- (2) MEHL-AUGET I., VAILLANT V., GOULET V. Réseau EPIBAC. Surveillance des méningites et des bactériémies, 1987-1994. RNSP, editor. 1997.
- (3) BARATAUD D. Analyse et description des données recueillies par le réseau EPIBAC, 1998-1999. 17-9-2001. Université Bordeaux 2. Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement.
- (4) 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.
- (5) ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. <http://www.anaes.fr/ANAES/>. 2001.
- (6) GOULET V., DE VALK H., PIERE V., *et al.* Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997. *Emerging Infectious Disease*, 2001, 7 : 972-977.
- (7) InVS. Evaluation du bénéfice épidémiologique attendu de la vaccination des nourrissons contre les pneumocoques en France. Rapport 2001.
- (8) Avis du CSHPF relative à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prevenar\*. Bulletin officiel solidarité-santé 27 octobre, 139-140. 2001.

# Les syndromes toxiques staphylococciques

## Données du Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques de 1998 à 2001

**Sources :** Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques, INSERM E0230, Faculté de Médecine Laennec, Lyon et Hôpital Edouard Herriot, Laboratoire Central de Microbiologie, LYON cedex

**Synthèse** réalisée par Gérard Lina, Michèle Bes, Sophie Jarraud, Yves Gillet, Jérôme Etienne, François Vandenesch

**Mots clés :** *Staphylococcus aureus*, toxines, superantigènes

**E-mail :** gerard.lina@chu-lyon.fr

### 1. Introduction

Le Centre National de Référence des Toxémies à Staphylocoques (CNRTS) participe à la surveillance épidémiologique des toxémies staphylococciques en France. Cette surveillance consiste à confronter les résultats obtenus lors de l'expertise des souches adressées spontanément au centre pour la recherche de toxines, aux données cliniques obtenues grâce à un questionnaire associé. Ainsi, à partir de cette base de données, nous avons recherché les particularités cliniques et microbiologiques des toxémies dues à *Staphylococcus aureus*. Ces dernières comprennent :

1. le choc toxique staphylococcique, avec sa forme mineure, la scarlatine staphylococcique. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou d'entérotoxines,
2. le syndrome d'exfoliation généralisée (appelé aussi syndrome de Ritter chez le nouveau-né ou syndrome de la peau ébouillantée), avec sa forme mineure localisée, l'impétigo bulleux. Ces deux syndromes sont dus à la diffusion d'exfoliatines,
3. les pneumonies staphylococciques nécrosantes causées par des souches productrices de la leucocidine de Panton Valentine (PVL) (1),
4. les intoxications alimentaires staphylococciques secondaires à l'ingestion d'entérotoxines ; ces cas étant exceptionnellement rapportés au CNRTS ont été exclus de l'analyse.

### 2. Modalité et qualité du système de surveillance

#### 2.1. Recueil des cas

La surveillance des toxémies staphylococciques a été effectuée à partir des souches qui nous ont été adressées spontanément par des biologistes de laboratoires hospitaliers et privés de France métropolitaine, entre janvier 1998 et décembre 2001. Les cas de toxémies staphylococciques ont été classés selon les renseignements cliniques et microbiologiques obtenus par un questionnaire joint à l'envoi des souches et après des entretiens téléphoniques avec les biologistes ou les cliniciens.

#### 2.2. Bactériologie

L'identification de toutes les souches de *S. aureus* a été confirmée par un test de coagulation du plasma de lapin citraté et par la mise en évidence du « clumping factor ». Les gènes codant les entérotoxines A à E et G à I, la TSST-1, les exfoliatines A et B et la leucocidine de Panton et Valentine ont été mis en évidence par amplification génique (2).

#### 2.3. Qualité de la surveillance

Ce système de surveillance, basé sur le recueil passif des souches n'est ni exhaustif ni représentatif du territoire national. Il permet cependant de décrire de manière précise les différentes toxémies staphylococciques et l'évolution de leurs principales caractéristiques cliniques, épidémiologiques et bactériologiques.

### LES POINTS ESSENTIELS :

- **360 cas ont été signalés** au CNR entre 1998 et 2001 contre 128 cas entre 1994 et 1997.
- **Il s'agissait de : 132 chocs toxiques, 68 scarlatines staphylococciques, 66 exfoliations généralisées, 71 impétigos bulleux et 23 pneumonies nécrosantes.**
- **Les pneumonies nécrosantes touchent les adultes jeunes et entraînent le décès dans 75 % des cas.**
- **Les chocs toxiques surviennent au cours d'une infection suppurative dans la majorité des cas.**

### 3. Résultats

#### 3.1. Nombre de cas déclarés du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 décembre 2001

Trois cent soixante cas de toxémies staphylococciques provenant de 62 villes différentes, répartis dans 49 des 95 départements français nous ont été signalés par 94 laboratoires (45 en 1998, 44 en 1999, 49 en 2000 et 38 en 2001). Il s'agissait de 132 cas de choc toxique staphylococcique, 68 cas de scarlatine staphylococcique, 66 syndromes d'exfoliation généralisée, 71 cas d'impétigo bulleux et 23 cas de pneumonie nécrosante. Le nombre de cas déclarés par département variait de 1 à 46 ; le département à plus forte déclaration étant le Rhône, siège du CNRTS.

En comparant ces résultats avec ceux de la première période de recensement (1994-1997) dans laquelle 128 cas de toxémies avaient été dénombrés (3), le relevé actuel a fait apparaître une augmentation du nombre de cas (337 cas en excluant les pneumonies qui n'étaient pas comptabilisées dans la période précédente). Le nombre de cas recensés semble rester faible (maximum de 97 cas par an). L'incidence du choc toxique et de sa forme mineure la scarlatine, peut être estimée en France à 50 cas par an, soit moins de 1 cas par an et par million d'habitants.

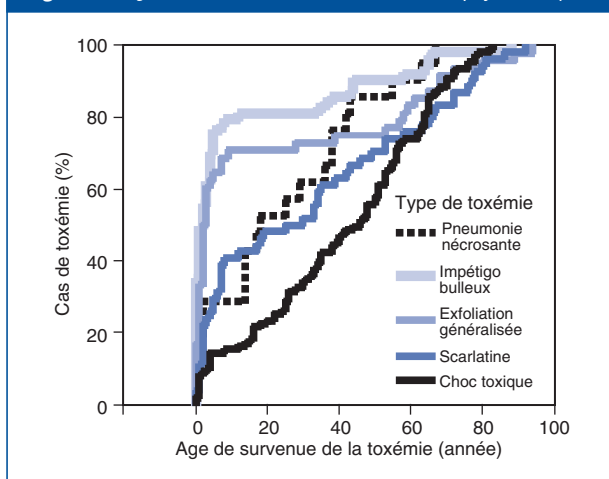
#### 3.2. Sexe ratio et âge des cas

L'analyse du sexe ratio des cas de toxémie à staphylocoque n'a pas montré de distribution particulière en fonction du sexe (sexe ratio de 1,40 pour le choc toxique staphylococcique, 1,16 pour la scarlatine staphylococcique, 1,28 pour le syndrome d'exfoliation généralisée, 0,82 pour l'impétigo bulleux et 1,30 pour la pneumonie nécrosante). Par contre, la moitié des cas de l'ensemble des toxémies staphylococciques signalés au CNRTS est survenue chez des enfants. Cependant l'âge de survenue des cas était différent en fonction des syndromes (figure 1, Test du Log Rank, <0.0001). Les cas de syndrome d'exfoliation généralisée et d'impétigo bulleux sont survenus surtout chez les jeunes enfants (médiane 2 ans), ceux de pneumonie nécrosante et de scarlatine staphylococcique chez l'adulte jeune (médiane 17,5 ans et 16 ans, respectivement), et ceux de choc toxique staphylococcique étaient répartis sur toute la vie (médiane 44 ans) (figure 1).

#### 3.3. Caractéristiques cliniques et microbiologiques des toxémies

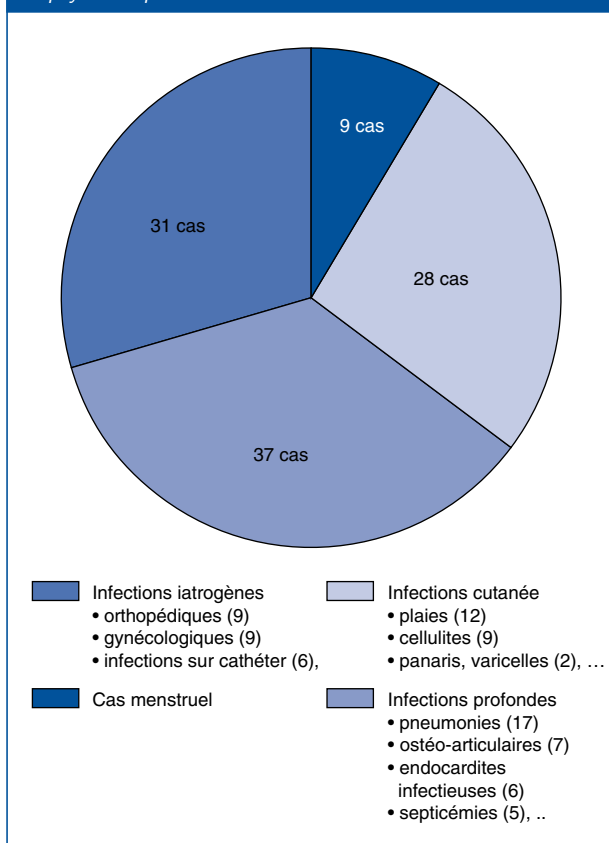
**Choc toxique et scarlatine staphylococcique.** Un tiers des chocs toxiques staphylococciques était d'origine iatrogène et était principalement secondaire à une infection de site opératoire (orthopédique ou gynécologique), ou à une thrombophlébite sur cathéter veineux (figure 2). Parmi les cas communautaires, dix étaient menstruels ; ils se répartissaient

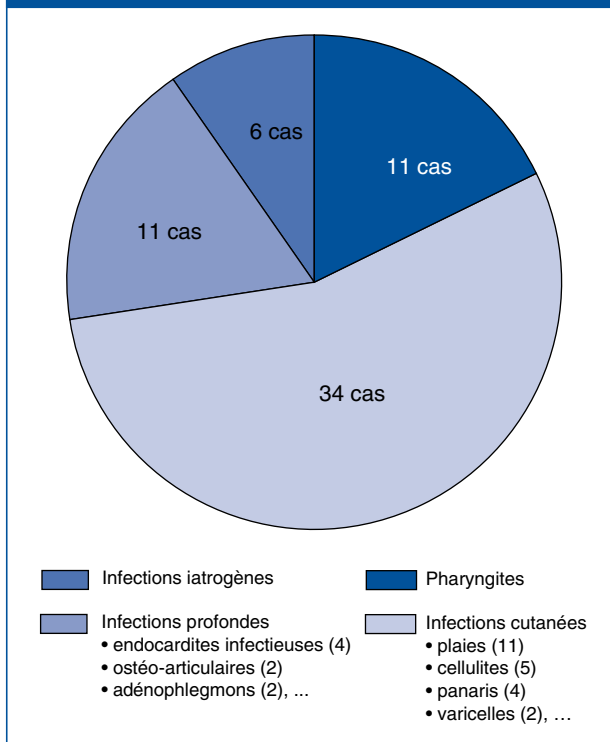
Figure 1 : Age de survenue des cas de toxémie staphylococcique



sur les 4 années étudiées et impliquaient trois marques différentes de tampon vaginal. Pour les autres cas de choc toxique staphylococcique, la porte d'entrée de la toxémie était une infection cutanée, telle que des surinfections de plaie traumatique, de lésions de varicelle et des cellulites primitives ; ces cas étaient particulièrement fréquents en pédiatrie. Certains cas de choc toxique étaient survenus dans les suites d'une infection profonde, telles que des pneumonies, des infections ostéo-articulaires, des endocardites infectieuses ou des septicémies. Pour les scarlatines staphylococciques, la majorité des cas était survenue également après infection

Figure 2 : Circonstances de survenue des chocs toxiques staphylococciques



**Figure 3 : Circonstances de survenue des scarlatines staphylococciques**

cutanée, plus rarement après infection profonde ou infection iatrogène (figure 3). Le point particulier de ces scarlatines est que dans 13 cas, l'éruption était survenue dans les suites d'une pharyngite d'allure virale avec surinfection par une souche de *S. aureus* toxigène.

Ainsi, la plupart des cas de choc toxique et de scarlatine staphylococcique étaient survenus comme une complication d'une infection suppurative primitive, le plus souvent cutanée (64 cas/200, 32 %), plus rarement profonde (54 cas/184,

29 %). Par ailleurs 41 cas (20 %) étaient des infections secondaires survenant après un geste médical.

L'identification des toxines produites par les souches de *S. aureus* responsables de choc toxique et de scarlatine staphylococcique montre que seulement 52 des 200 souches produisaient de la TSST-1. Dans les autres cas, les souches produisaient au moins une entérotoxine (tableau 1). L'analyse statistique montre que par rapport aux autres syndromes toxémiques seule la production de TSST-1 était significativement associée à la survenue de choc toxique staphylococcique (tableau 1, Chi2, p<0,001), surtout pour les cas pédiatriques. La plupart des souches de *S. aureus* produisaient simultanément de nombreuses toxines superantigéniques comme cela est suggéré par l'analyse du génome de *S. aureus* (4). Il est à noter que dans six cas de choc toxique staphylococcique ou de scarlatine staphylococcique, les souches responsables produisaient aussi de la PVL. Il s'agissait de 3 cas d'infections cutanées et de 2 cas de septicémies compliquées de multiples abcès. La production de PVL est associée à la survenue de telles infections suppuratives (3). Le dernier cas correspond à une pneumonie associée à une leucopénie ; le tableau clinique associait les signes de choc toxique staphylococcique et ceux de pneumonie nécrosante.

**Syndrome d'exfoliation généralisée et impétigo.** Parmi les syndromes d'exfoliation, une seule épidémie a été déclarée, correspondant à 4 cas d'impétigo bulleux survenus dans une maternité. Les épidémies de syndrome d'exfoliation généralisée dans les maternités restent rares. Les 67 autres cas d'impétigo bulleux et les 66 cas de syndrome d'exfoliation généralisée étaient communautaires et sporadiques. Pour les cas de syndrome d'exfoliation généralisée, les souches toxigènes ont été retrouvées au niveau de la sphère ORL (nez,

**Tableau 1** Toxines produites par les souches de *S. aureus* responsables de toxémies

Toxines détectées	Toxémies staphylococciques (360 cas)				
	Choc toxique (132 cas)	Scarlatine staphylococcique (68 cas)	Syndrome d'exfoliation généralisée (66 cas*)	Impétigo bulleux (71 cas *)	Pneumonie nécrosante (23 cas)
TSST-1	37	18	2	3	1
SEA	34	18	6	8	4
SEB	10	4	1	5	7
SEC	22	10	2	4	1
SED et SEJ	19	11	2	4	0
SEE	0	0	0	0	0
SEG et I	85	45	49	38	16
SEH	10	8	2	2	1
ETA	2	5	35	45	0
ETB	1	2	32	22	0
PVL	5	1	1	0	23

TSST-1, toxine du choc toxique staphylococcique, SEA à SEI ; entérotoxine staphylococcique A à I ; ETA et ETB, exfoliatine A et B ; PVL, leucocidine de Pantone Valentine  
\* dans 4 cas de syndrome d'exfoliation généralisée et 4 cas d'impétigo bulleux, aucune toxine spécifique au syndrome n'a été détectée

gorge : 23 cas), de lésions cutanées surinfectées notamment péri-nasal (36 cas) ou dans les larmes (8 cas) lorsqu'il y avait une conjonctivite associée. Dans 13 cas, la souche toxigène a été aussi retrouvée dans les hémocultures ; seul un de ces cas était associé à une thrombophlébite sur cathéter. Il est probable que dans les autres cas, la bactériémie avait un point de départ rhino-pharyngé ou une lésion cutanée surinfectée. Dans les cas d'impétigo bulleux, la souche toxigène a été constamment retrouvée dans la lésion cutanée. Dans 7 cas, l'impétigo bulleux était survenu après surinfection de varicelle et dans 3 cas de surinfection de dermatite atopique.

L'examen des souches isolées du rhinopharynx des enfants présentant un syndrome d'exfoliation généralisée et de lésions cutanées chez les enfants présentant un impétigo bulleux, a montré que la production d'exfoliatine A (ETA) et/ou B (ETB) était statistiquement associée à la survenue de syndrome d'exfoliation généralisée (Chi2,  $p < 0,001$ ) (tableau 1). Il n'existait pas de relation entre le type d'exfoliatine et le type de lésion bulleuse. Enfin dans 8 cas, ni ETA ni ETB n'ont été détectées. Pour ces cas, il est probable que de nouvelles toxines exfoliantes soient à l'origine des lésions cutanées.

**Pneumonie nécrosante.** Il s'agit d'un syndrome rare avec moins de 15 cas par an, 23 cas au total entre 1998 et 2001 (1). Les cas sont d'origine communautaire et surviennent après un épisode infectieux viral rhino-pharyngé. Ils sont hospitalisés d'emblée en unité de soins intensifs avec des signes de détresse respiratoire et de choc. Des hémorragies pulmonaires surviennent dans la moitié des cas. La radiographie pulmonaire montre des signes de pneumonies localisées ou diffuses sous forme d'infiltrats multinodulaires et/ou avec des signes d'épanchement pleural. Le diagnostic bactériologique de pneumonie à *S. aureus* producteur de leucocidine de Panton Valentine est réalisé à partir de prélèvements broncho-pulmonaires et/ou pleuraux ; les hémocultures n'étant positives que dans 50 % des cas. Le décès survient dans 75 % des cas, le plus souvent rapidement (médiane de survenue de 4 jours). Une leucopénie précoce ( $< 500$  Giga éléments/L) est fréquemment observée. L'histopathologie sur les prélèvements autopsiques montre une nécrose extensive de l'épithélium à la fois laryngée, trachéale et bronchique, une destruction des cloisons septales inter-alvéolaires et la présence de nombreux cocci.

#### 4. Discussion – Conclusion

En conclusion, la surveillance des toxémies basée sur le recueil passif des souches, ne permet pas de faire une estimation précise de l'incidence des toxémies staphylococciques en France. Avec moins d'un cas par million d'habitants et par an,

l'incidence est certainement très sous estimée et bien inférieure à celle des Etat-Unis. En 1986 qui avait déterminé une incidence de ces toxémies à 5,3 par an et par million d'habitants (5). Ainsi, la fréquence d'identification des toxémies par le CNRTS est sous-estimée pour les raisons suivantes : (i) l'absence de réseau officiel de déclaration ; (ii) une certaine méconnaissance des possibilités de détection des toxines de *S. aureus* ; (iii) la détection de toxines réalisée par d'autres laboratoires sans notification secondaire du cas au CNRTS. Malgré ses imperfections, ce système de surveillance a permis :

- d'observer une modification radicale des contextes de survenue du choc toxique staphylococcique et de sa forme mineure la scarlatine staphylococcique. En effet, pratiquement tous les cas sont survenus comme complication d'une infection suppurative, notamment d'infection cutanée, les formes menstruelles étant rares,
- d'identifier une nouvelle entité clinique, la pneumonie nécrosante, dont l'épidémiologie en France doit être approfondie.

#### 5. Références

1. GILLET Y., ISSARTEL B., VANHEMS PH., LINA G., BES M., VANDENESCH F., PIÉMONT Y., FLORET D., ETIENNE J. Pneumonie staphylococcique nécrosante associée à la production de la leucocidine de Panton et Valentine. Bull Epidemiol Hebd 2000 ; 45 : 197-8.
2. JARRAUD S., PEYRAT M.A., LIM A., TRISTAN A., BES M., MOUGEL C., *et al. egc*, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. J Immunol 2001 ; 166 : 669-77.
3. LINA G., ETIENNE J., VANDENESCH F. Les syndromes toxiques staphylococciques en France de 1994 à 1997. Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 17 : 69-70.
4. KURODA M., OHTA T., UCHIYAMA I., BABA T., YUZAWA H., KOBAYASHI I., *et al.* Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001 ; 357 : 1225-40.
5. CHESNEY P.J. Toxic Shock syndrome. In : Crossley KB, Archer GL, editors. The staphylococci in human disease. New York, NY : Crurchill Livingstone ; 1997. p. 509-25.

# Surveillance dans certains groupes de population

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14





# Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C

## chez les donneurs de sang en France

**Sources :** Etablissement Français du Sang

**Synthèse** réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (J. Pillonel) et le Centre National de Référence des hépatites virales à l'Institut National de la Transfusion Sanguine (S. Laperche)

**Mots clés :** donneurs de sang, VIH, VHB, VHC, HTLV

**E-mail :** j.pillonel@invs.sante.fr

## 1. Objectifs et modalités du système de surveillance

### 1.1. Objectifs

Les donneurs de sang, à l'occasion de chaque don, sont soumis à une série de dépistages systématiques réalisés par les laboratoires de qualification biologique des dons de l'Etablissement Français du Sang (EFS) afin d'écarter les dons infectieux et d'exclure notamment les donneurs porteurs d'une infection par le VIH, l'HTLV, et les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC).

L'objectif du système de surveillance est d'analyser l'évolution au cours du temps des taux de dons confirmés positifs et les caractéristiques épidémiologiques des donneurs porteurs de ces marqueurs [1, 2, 3]. Ce système contribue également à l'évaluation des mesures préventives mises en œuvre par l'EFS pour le recrutement et la sélection des donneurs. Il permet enfin de faire des estimations des risques résiduels de transmission de ces infections par les produits sanguins labiles.

### 1.2 Définition de cas

Un donneur porteur d'une infection VIH, HTLV ou VHC est défini par la présence d'anticorps décelés par des tests de dépistage de 3<sup>ème</sup> génération et confirmés par un test analytique (Western-Blot ou Immunoblot). Un donneur porteur d'une infection par

le VHB est défini par la présence de l'antigène HBs (Ag HBs) par une technique de dépistage et confirmé par neutralisation.

### 1.3. Fonctionnement du système de surveillance

La surveillance épidémiologique nationale des donneurs de sang est aujourd'hui assurée par l'InVS, le Centre National de Référence des hépatites virales en transfusion (INTS) avec le concours de l'EFS.

Les établissements de l'EFS rassemblent, chaque trimestre, des informations relatives aux dons (nombre de dons provenant de nouveaux donneurs et de donneurs connus) et aux donneurs confirmés positifs (sexe, âge, type de donneur-nouveau/connu, délai depuis le dernier don pour les donneurs connus, origine géographique et mode de contamination présumé du donneur). Les nouveaux donneurs sont des donneurs effectuant leur premier don dans l'établissement et les donneurs connus, les donneurs ayant déjà consenti un ou plusieurs dons dans l'établissement quelle que soit la date du don précédent.

### 1.4. Participation

Les résultats sur le dépistage des donneurs sont exhaustifs.

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **2,5 millions de dons collectés** en 2000.

● **40 donneurs confirmés positifs** pour le VIH soit 0,16 pour 10 000 dons (0,48 chez les nouveaux donneurs et 0,10 chez les donneurs connus).

● **438 donneurs confirmés porteurs** de l'Ag HBs soit 1,77 pour 10 000 dons (10,4 chez les nouveaux donneurs et 0,03 chez les donneurs connus).

● **376 donneurs confirmés positifs** pour le VHC soit 1,52 pour 10 000 dons (8,1 chez les nouveaux donneurs et 0,19 chez les donneurs connus).

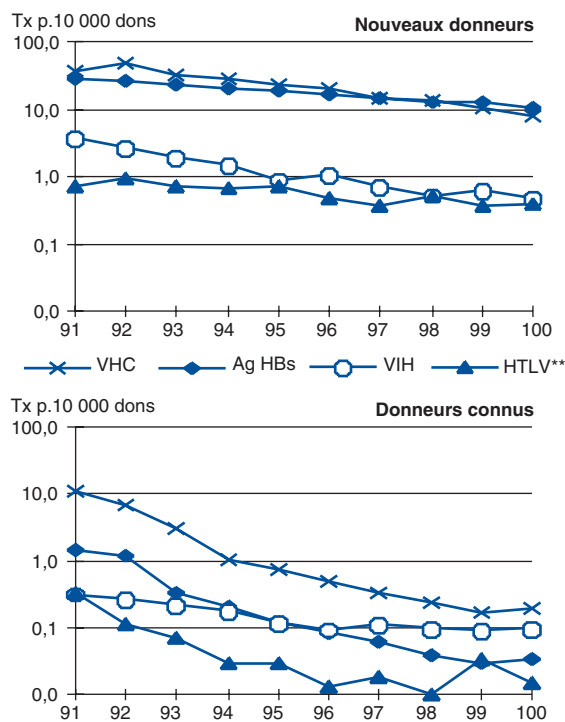
● **La diminution des taux de dons positifs au cours du temps est liée à :**  
 – l'amélioration de la sélection des donneurs,  
 – l'éviction de ceux trouvés positifs,  
 – la prévention des infections nosocomiales pour le VHB et le VHC,  
 – une augmentation de la couverture vaccinale pour le VHB.

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 2.1. Taux de dons positifs pour les anticorps anti-VIH, anti-HTLV, anti-VHC et pour l'Antigène HBs

Les taux de dons confirmés positifs pour les Ac anti-VIH ont diminué de façon significative ( $p < 10^{-4}$ ) chez les nouveaux donneurs jusqu'en 1998 (réduction d'un facteur 7) et chez les donneurs connus jusqu'en 1996 (réduction d'un facteur 3) (tab. 1 et fig. 1). Ils se sont stabilisés ensuite autour de 0,5 pour 10 000 dons chez les nouveaux donneurs et de 0,1 pour 10 000 chez les donneurs connus. En France métropolitaine, les taux de dons positifs pour l'HTLV ont été divisés par 2 entre 1991 et 2000 ( $p=0,02$ ) chez les nouveaux donneurs et par un facteur 30 chez les donneurs connus. Les taux de dons anti-VHC confirmés positifs ont été divisés par 5 chez les nouveaux donneurs et par 60 chez les donneurs connus pour lesquels une stabilisation est observée sur les 2 dernières années. Sur la même période, les taux de dons confirmés positifs pour l'Ag HBs, ont presque été divisés par 3 en 10 ans chez les nouveaux donneurs et par 50 chez les donneurs connus pour lesquels une stabilisation est également observée à partir de 1999.

Figure 1 : Evolution du taux de dons positifs pour le VIH, l'HTLV, le VHC et l'Ag HBs. 1991-2000



NB : Pour la figure 1, une représentation semi-logarithmique a été utilisée afin de comparer les variations relatives au cours du temps des taux de dons positifs plutôt que les variations absolues.

Tableau 1 Dépistage du VIH, de l'HTLV, du VHC et de l'Ag HBs sur les dons de sang par type de donneurs et par année, France, 1991-2000

	1991 *	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
<b>Nouveaux donneurs</b>										
Nombre total de dons (en milliers)	540	488	492	467	475	441	485	450	408	416
Nombre de dons VIH +	204	133	93	70	41	46	35	23	25	20
Taux pour 10 000 dons	<b>3,78</b>	<b>2,73</b>	<b>1,89</b>	<b>1,50</b>	<b>0,86</b>	<b>1,04</b>	<b>0,72</b>	<b>0,51</b>	<b>0,61</b>	<b>0,48</b>
Nombre de dons HTLV + **	17*	41	34	31	33	21	18	22	16	16
Taux pour 10 000 dons	<b>0,72 *</b>	<b>0,91</b>	<b>0,71</b>	<b>0,69</b>	<b>0,71</b>	<b>0,49</b>	<b>0,38</b>	<b>0,50</b>	<b>0,37</b>	<b>0,39</b>
Nombre de dons VHC +	1 886	2 479	1 605	1 281	1 106	914	720	601	428	337
Taux pour 10 000 dons	<b>36,81</b>	<b>48,28</b>	<b>32,71</b>	<b>28,22</b>	<b>23,30</b>	<b>20,71</b>	<b>14,86</b>	<b>13,36</b>	<b>10,50</b>	<b>8,09</b>
Nombre de dons Ag HBs +	1 453	1 337	1 168	935	885	717	682	569	511	431
Taux pour 10 000 dons	<b>28,36</b>	<b>26,04</b>	<b>23,81</b>	<b>20,07</b>	<b>18,64</b>	<b>16,25</b>	<b>14,07</b>	<b>12,65</b>	<b>12,54</b>	<b>10,35</b>
<b>Donneurs connus</b>										
Nombre total de dons (en milliers)	3 392	3 169	2 914	2 672	2 433	2 316	2 216	2 139	2 107	2 059
Nombre de dons VIH +	106	84	66	48	29	21	25	21	20	20
Taux pour 10 000 dons	<b>0,31</b>	<b>0,27</b>	<b>0,23</b>	<b>0,18</b>	<b>0,12</b>	<b>0,09</b>	<b>0,11</b>	<b>0,10</b>	<b>0,09</b>	<b>0,10</b>
Nombre de dons HTLV + **	53 *	34	19	9	8	3	4	0	7	3
Taux pour 10 000 dons	<b>0,34 *</b>	<b>0,11</b>	<b>0,07</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>
Nombre de dons VHC +	3 407	2 099	902	266	178	118	71	51	36	39
Taux pour 10 000 dons	<b>11,10</b>	<b>6,80</b>	<b>3,10</b>	<b>1,03</b>	<b>0,73</b>	<b>0,51</b>	<b>0,32</b>	<b>0,24</b>	<b>0,17</b>	<b>0,19</b>
Nombre de dons Ag HBs +	444	377	96	56	28	20	14	8	6	7
Taux pour 10 000 dons	<b>1,45</b>	<b>1,22</b>	<b>0,33</b>	<b>0,21</b>	<b>0,12</b>	<b>0,09</b>	<b>0,06</b>	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>

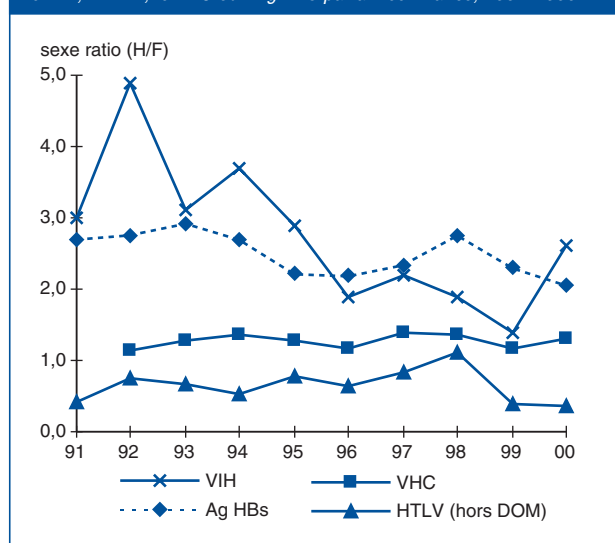
\* deuxième semestre pour le HTLV, \*\* France métropolitaine uniquement

## 2.2. Caractéristiques des donneurs de sang positifs pour le VIH, l'HTLV, le VHC et l'Ag HBs

### 2.2.1. Sexe

Sur l'ensemble de la période 1991-2000, le sexe ratio (H/F) le plus élevé était observé chez les donneurs anti-VIH positifs (H/F = 3,0) suivi de celui des donneurs porteurs de l'Ag HBs (H/F = 2,6). Pour ces deux marqueurs, le sexe ratio a tendance à diminuer entre 1991 et 2000 (fig. 2) mais reste cependant nettement plus élevé que celui de la population totale des donneurs qui est de 1,2 [InVS 2000 données non publiées]. Pour le VHC et l'HTLV, il ne varie pas significativement au cours du temps et est d'environ 1,2 pour le VHC et de 0,4 pour l'HTLV.

Figure 2 : Sexe ratio (hommes/femmes) des donneurs positifs pour le VIH, l'HTLV, le VHC ou l'Ag HBs par année. France, 1991-2000



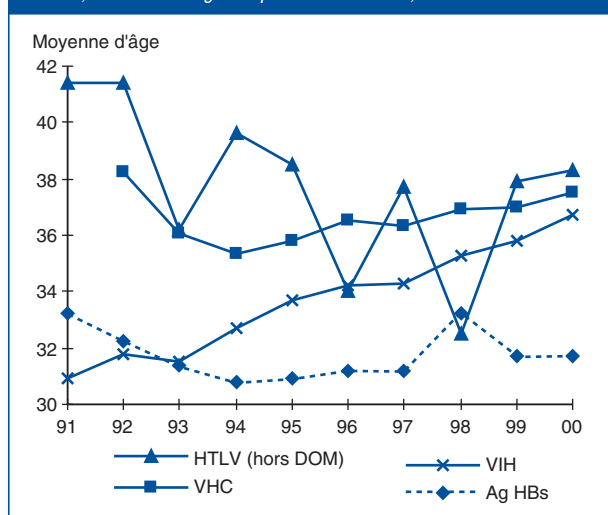
### 2.2.2. Age

Hormis pour l'HTLV, pour lequel la moyenne d'âge fluctue au cours du temps du fait des faibles effectifs, les moyennes d'âge les plus élevées sont observées chez les donneurs positifs pour le VHC (fig. 3). L'analyse au cours du temps montre une tendance au vieillissement des donneurs positifs pour le VIH (de 31 ans en 1991 à 37 ans en 2000) ainsi que pour les donneurs positifs pour le VHC entre 1994 et 2000 (de 35 ans à 37,5 ans) alors qu'aucune tendance particulière ne se dégage pour le VHB (moyenne d'âge d'environ 32 ans), ni dans la population totale des donneurs pour laquelle la moyenne d'âge est stable autour de 38 ans.

### 2.2.3. Mode probable de contamination

L'information sur le mode probable de contamination est disponible à partir de 1992 pour les donneurs positifs pour le VIH, dès la mise en place du dépistage en 1991 pour l'HTLV et à partir de 1994 chez les donneurs connus ayant présenté une séroconversion pour le VHC.

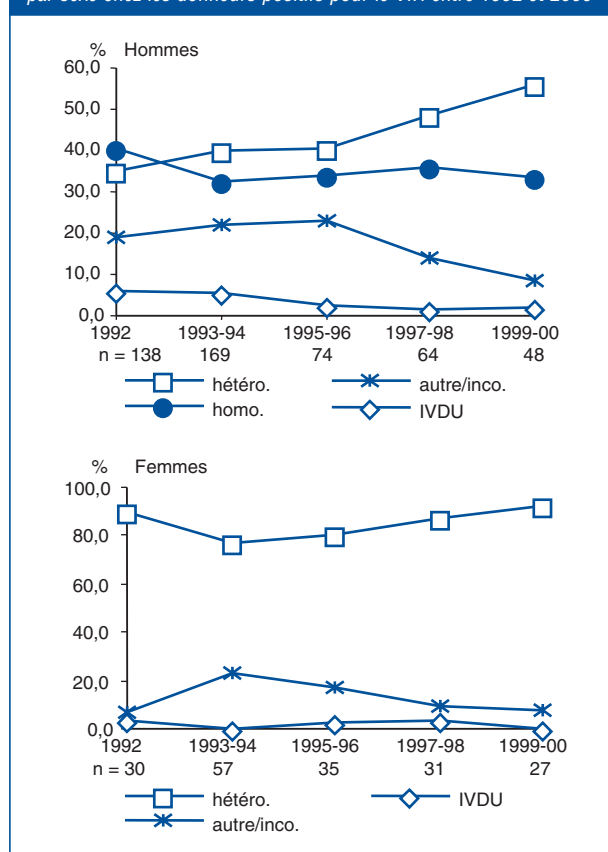
Figure 3 : Moyenne d'âge des donneurs positifs pour le VIH, l'HTLV, le VHC ou l'Ag HBs par année. France, 1991-2000



### • VIH

Sur les 820 donneurs confirmés positifs pour le VIH entre 1992 et 2000, 673 (82 %) ont pu être interrogés sur le mode probable de la contamination. Chez les hommes, une proportion stable de donneurs a été contaminée par voie homosexuelle (entre 32 % et 40 % selon les années) et la part de ceux contaminés par voie hétérosexuelle augmente au cours du temps passant de 35 % en 1992 à 56 % en 1999-2000 (fig. 4). Chez les femmes, plus de 80 % ont été contaminées par voie hétérosexuelle.

Figure 4 : Evolution de la part relative des groupes de transmission par sexe chez les donneurs positifs pour le VIH entre 1992 et 2000



Que ce soit chez les hommes ou chez les femmes, le nombre de donneurs positifs pour le VIH contaminés par usage de drogues par voie intra-veineuse est extrêmement faible et diminue au cours du temps : 24 cas (3,6 %) ont été recensés sur l'ensemble de la période 1992-2000 dont un seul cas sur les deux dernières années.

● **HTLV**

Du 1<sup>er</sup> juillet 1991, date de la mise en place du dépistage systématique, au 31 décembre 2000, parmi les 389 donneurs confirmés positifs pour l'HTLV en France métropolitaine, 9 (2,3 %) sont HTLV-II.

Parmi les 380 donneurs infectés par l'HTLV-I, une proportion, stable au cours du temps autour de 46 %, est originaire de zones de forte endémie (38 % d'Antilles-Guyane et 8 % d'Afrique sub-saharienne), 45 % sont originaires de France métropolitaine et 9 % sont originaires d'un autre pays ou leur origine est inconnue.

Parmi les 170 donneurs originaires de France métropolitaine, un total de 56 (33 %) n'a pas de mode de contamination connu ou n'a pas été revu en consultation. Pour les 114 autres, 90 (79 %) ont été contaminés par un partenaire né en zone d'endémie, 4 par un partenaire HTLV positif (sans autre précision), 2 par un partenaire transfusé, 5 ont déclaré avoir des partenaires sexuels multiples et 13 (8 %) ont déclaré, comme seul facteur de risque, des antécédents de transfusions.

● **VHC**

Sur les 759 donneurs connus, confirmés positifs pour le VHC entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2000, 159 (21 %) étaient de réelles séroconversions, c'est à dire que le don négatif, antérieur au don positif, avait été testé pour le VHC avec des réactifs de 2<sup>ème</sup> ou de 3<sup>ème</sup> génération. Le nombre de séroconversions a diminué au cours du temps : il a été presque divisé par 2 entre la période 1994-1996 (n = 87) et la période 1998-2000 (n = 50). Sur l'ensemble des 159 séroconversions, 76 sont survenues chez des hommes et 83 chez des femmes (sexe ratio = 0,92). Un total de 112 donneurs (70 %) a pu être

interrogé sur leurs facteurs de risque. L'exposition nosocomiale (explorations fonctionnelles et chirurgie sans transfusion) est le facteur de risque identifié le plus fréquemment (33 % des donneurs interrogés). Le risque lié à l'usage de drogues par voie intraveineuse représente 21 % des donneurs interrogés. La notion d'un partenaire sexuel positif pour le VHC a été évoquée chez 10 % des donneurs. Enfin, 5 % étaient des professionnels de santé et 1% avaient été tatoués entre le don négatif et le don positif (tab. 2). Pour 30 % des donneurs interrogés, aucun facteur de risque n'a pu être retrouvé. La répartition des facteurs de risque n'est pas significativement différente selon le sexe et aucune tendance significative n'a été observée au cours du temps.

**3. Discussion – Conclusion**

Chez les nouveaux donneurs, les taux des dons positifs pour les Ac anti-VHC, les Ac anti-VIH et pour l'Ag HBs diminuent entre 1991 et 2000 mais se stabilisent à partir de 1998 pour les Ac anti-VIH. Cette stabilisation se produit à un taux environ 40 fois plus faible (0,5 pour 10 000 dons) que le taux de prévalence de 0,2 % estimé dans la population générale [4]. Par comparaison, le taux actuel de dons positifs pour les Ac anti-VHC est 14 fois plus faible que celui estimé dans la population générale en 1994 (1,15 %) [5] et le taux de dons positifs pour l'Ag HBs est environ 3 fois plus faible. Ces données témoignent de la sélection des donneurs et montrent que les mesures de sélection n'ont pas le même impact pour écarter du don les porteurs du VIH, du VHB et du VHC. Deux principaux éléments peuvent expliquer ces différences : les facteurs de risque qui sont plus facilement identifiables pour le VIH que pour les virus des hépatites et la connaissance par les personnes infectées de leur statut sérologique, dont le pourcentage reste plus élevé dans la population des personnes infectées par le VIH que dans celle des personnes infectées par le VHB ou le VHC [1].

La surveillance de la population des donneurs connus présente l'intérêt d'identifier et de caractériser les infections récentes

Tableau 2 Facteurs de risque chez les donneurs interrogés \* ayant présenté une séroconversion VHC, France, 1994-2000

	Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Usage de drogues par voie veineuse</b>	10	6,9	13	24,5	23	20,5
<b>Explorations fonctionnelles</b>	10	16,9	10	18,9	20	17,9
<b>Chirurgie (sans transfusion)</b>	10	16,9	7	13,2	17	15,2
<b>Partenaire sexuel VHC positif</b>	7	11,9	4	7,5	11	9,8
<b>Profession de santé</b>	5	8,5	1	1,9	6	5,4
<b>Tatouage</b>	0	0,0	1	1,9	1	0,9
<b>Pas de facteur de risque retrouvé</b>	17	28,8	17	32,1	34	30,4
<b>Total</b>	59	100	53	100	112	100

\* 47 donneurs (24 femmes et 23 hommes) n'ont pas pu être interrogés sur leurs facteurs de risque

même si la sélection dont elle fait l'objet, ne permet pas une extrapolation à la population générale. Sur la période 1998-2000, contrairement aux périodes antérieures, le nombre de séroconversions VIH (n=61) est devenu supérieur à celui des séroconversions VHC (n=50). Pour le VHB, 21 séroconversions ont été repérées par l'Ag HBs sur la même période, mais le caractère transitoire de ce marqueur fait que ce nombre est sous-estimé. Un calcul réalisé à partir des données des établissements appartenant au Groupe de travail des Agents Transmissibles par Transfusion (GATT) de la Société Française de Transfusion Sanguine a permis d'estimer que, sur la période 1998-2000, la probabilité de détecter une infection VHB par la recherche de l'Ag HBs sur le don postérieur à l'infection était de 41 %, ce qui correspond à 51 séroconversions VHB sur cette période [Données InVS 2001, soumis à publication]. Pour l'HTLV, le nombre de séroconversions est faible (n=9 sur la période 1998-2000). Ces nombres de cas incidents ne permettent cependant pas de calculer des taux d'incidence puisque les dénominateurs correspondants n'ont pas pu être établis pour l'ensemble des établissements. Ils n'ont été calculés que pour les établissements appartenant au GATT qui collectent actuellement 60 % des dons en France. Les estimations réalisées sur la période 1998-2000 pour ces établissements montrent que les taux d'incidence du VHB et du VIH sont proches : 1,39 pour 100 000 personne-années (IC à 95 % : 0,87-2,20) et 1,21 pour 100 000 P.-A. (IC à 95 % : 0,73-1,98) respectivement et sont environ deux fois plus élevées que pour le VHC : 0,64 pour 100 000 P.-A. (IC à 95 % : 0,31-1,26) [7].

Les diminutions des taux de dons positifs sur les dix dernières années témoignent de l'efficacité de la sélection des donneurs mise en œuvre par les établissements de transfusion sanguine mais la stabilisation récente des taux de dons positifs pour le VIH, que ce soit chez les nouveaux donneurs ou les donneurs connus, montre peut-être les limites actuelles de cette sélection par rapport à des facteurs de risque plus difficilement repérables (hétérosexuels ayant des comportements à risque) que l'utilisation de drogues par voie veineuse ou l'homosexualité. Pour le VHB et le VHC, la diminution importante du nombre de cas incidents sur ces dix dernières années atteste très probablement des efforts faits pour limiter les infections nosocomiales et pour le VHB de l'augmentation de la couverture vaccinale [6].

#### 4. Remerciements

Nous remercions d'une part les responsables des établissements et leurs collaborateurs pour la collecte des données et d'autre part les correspondants d'hémovigilance qui sont chargés, depuis le début de l'année 2000, de centraliser ces données au niveau de chacun des établissements.

#### 5. Références

1. SAURA C., PILLONEL J., COUROUCÉ A.M. Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par le sang sur les dons collectés en France de 1993 à 1995. *Transfusion Clinique et Biologique* 1997 ; 4 : 403-415.
2. PILLONEL J., SAURA C., COUROUCÉ A.M. Dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France et risque résiduel de transmission de ces virus par transfusion sanguine. *Eurosurveillance* 1998 ; 7 : 76-79.
3. COUROUCÉ A.M., PILLONEL J., SAURA C. Dépistage des marqueurs des infections transmissibles par le sang sur les dons collectés en France de 1996 à 1998. *Transfusion Clinique et Biologique* 2000 ; 7 : 153-170.
4. Réseau national de santé publique. Situation du VIH et du Sida en France. Journées du 1<sup>er</sup> décembre 1998. Communiqué de presse.
5. DUBOIS F., DESENCLOS J.C., MARIOTTE N., GOUDEAU A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology*. 1997 ; 25 : 1490-6.
6. Sofres / Smith Kline Beecham. Données sur la couverture vaccinale au 31 décembre 1998. Rapport de l'Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B. Paris, juillet 1999 ; 1-14.
7. Données InVS 2001, soumis à publication.



# Séroconversions professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé en France

**Sources :** déclarations volontaires par les médecins du travail des établissements de soins, les médecins des pôles de référence du VHC, les hépato-gastro-entérologues, les médecins responsables des centres d'hémodialyse et déclarations d'accidents du travail recensées par la CNAM

**Synthèse** réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (F. LOT) et le Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux, GERES (B. MIGUERES, Y. YAZDANPANA, A. TARANTOLA, M. DOMART, D. ABITEBOUL, E. BOUVET)

**Mots clés :** VIH, VHC, personnel de santé, séroconversion professionnelle

**E-mail :** f.lot@invs.sante.fr

## 1. Introduction

La surveillance des contaminations professionnelles chez le personnel de santé en France a été mise en place, de manière rétrospective et prospective, en 1991 pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et en 1997 pour le virus de l'hépatite C (VHC). L'importance de la déclaration de ces contaminations est régulièrement rappelée par voie de circulaire [1, 2]. Le dernier recensement réalisé chez le personnel de santé en décembre 1997 avait permis de comptabiliser 13 séroconversions professionnelles VIH documentées (et 29 infections VIH présumées), et 33 séroconversions professionnelles VHC documentées depuis la disponibilité des tests de dépistage [3].

## 2. Objectifs, modalités et qualité du système de surveillance

### 2.1. Objectifs

Les objectifs de cette surveillance sont les suivants :

- décrire les tendances évolutives et les caractéristiques des séroconversions professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé,
- participer à l'identification et à la prévention des expositions professionnelles à haut risque,
- aider à l'amélioration de la prise en charge du personnel de santé après exposition au VIH et/ou

au VHC (suivi biologique, prophylaxie post-exposition ou traitement de l'infection).

### 2.2. Définition de cas

Dans un but de surveillance, une séroconversion professionnelle documentée chez un personnel de santé est définie par l'ensemble des critères suivants :

- une exposition professionnelle accidentelle percutanée ou cutanéomuqueuse précise,
- une sérologie VIH ou VHC négative entre 8 jours avant et 4 semaines après l'exposition,
- une séroconversion VIH ou VHC entre 4 semaines et 6 mois après l'exposition (ou l'apparition d'une PCR positive).

### 2.3. Fonctionnement du système de surveillance

La surveillance des contaminations professionnelles chez le personnel de santé est une surveillance mixte, active et passive. Elle repose sur plusieurs sources d'information et principalement sur les médecins du travail de tous les établissements de soins, publics et privés (environ 2 500 établissements en France). Ces médecins sont régulièrement sollicités (à partir du fichier FINISS des établissements de soins) pour notifier les nouvelles contaminations professionnelles parmi le personnel de santé, et l'ont été à nouveau au cours du 2<sup>ème</sup> semestre 2000 et du 1<sup>er</sup> semestre 2001. Les sources d'information complémentaires pour cette surveillance sont :

## LES POINTS ESSENTIELS :

**Au 30 juin 2001 :**

- **13 séroconversions professionnelles à VIH documentées, dont la dernière date de 1997.**
- **13 piqûres en cause, dont 12 après un geste en intra-veineux ou en intra-artériel principalement chez des infirmières.**
- **4 échecs de prophylaxie antirétrovirale.**
- **43 séroconversions professionnelles à VHC documentées, dont 2 en 2000 et 2 en 2001.**
- **principalement chez des infirmier(e)s**
- **40 piqûres en cause (dont 8 non liées à une aiguille creuse utilisée en intra-vasculaire), 2 coupures et 1 contact sanguin sur peau lésée.**

- les déclarations obligatoires de SIDA chez les personnels de santé dont le mode de contamination est inconnu, pour lesquelles une demande de renseignements complémentaires auprès du médecin déclarant permet de suspecter une contamination professionnelle par le VIH.
- les déclarations d'accident du travail dans le cadre du régime général de la Sécurité Sociale, ceci étant possible pour les contaminations par le VIH, où des données individuelles sont collectées, mais impossible pour les contaminations par le VHC (données agrégées).
- les suivis sérologiques VIH et VHC notifiés par les médecins des hôpitaux participant à l'évaluation nationale des prescriptions de prophylaxie antirétrovirale en post-exposition.
- et les notifications ponctuelles par les cliniciens ayant pris en charge des soignants victimes d'une contamination professionnelle (VIH ou VHC). Dans ce cadre, ont été sollicités au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2001, les médecins responsables des pôles de référence VHC, les médecins responsables des services d'hémodialyse et les professeurs des services hospitaliers d'hépatogastro-entérologie.

## 2.4. Qualité du système

Cette surveillance repose sur des sources d'information diverses et indépendantes les unes des autres, ce qui explique que les séroconversions VIH ont souvent fait l'objet d'une double, voire d'une triple déclaration et ce qui est en faveur d'une bonne exhaustivité.

La participation des médecins du travail est satisfaisante (taux de participation de 55 %), même si les médecins du travail inter-entreprises sont plus difficilement joignables par courrier à l'adresse des établissements dont ils ont la charge. La participation des autres médecins sollicités est plus aléatoire, ce qui implique sans doute une exhaustivité moins bonne pour les séroconversions VHC.

## 3. Principales caractéristiques épidémiologiques

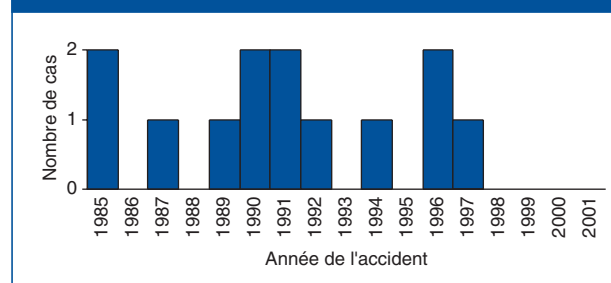
### 3.1. Séroconversions professionnelles VIH

Aucune nouvelle séroconversion VIH n'a été rapportée depuis le dernier recensement réalisé fin 1997, ce qui donne toujours un total de 13 cas recensés de séroconversion VIH documentée en France chez le personnel de santé au 30 juin 2001 depuis le début de l'épidémie (et 29 infections présumées<sup>1</sup>).

#### 3.1.1. Evolution de l'incidence

La dernière séroconversion documentée rapportée est survenue en 1997 (figure 1).

**Figure 1 : Nombre de séroconversions professionnelles VIH chez le personnel de santé en France selon l'année de l'accident. Situation au 30/06/2001**



#### 3.1.2. Répartition par profession, par service et par région d'exercice

Les 13 séroconversions VIH documentées concernent 12 infirmières et 1 interne en médecine.

Les services où se sont produits les accidents responsables de ces séroconversions sont les suivants : maladies infectieuses (5 cas), médecine (3 cas), réanimation (2 cas), urgences (2 cas) et hospitalisation à domicile (1 cas).

Six séroconversions sur 13 concernent des personnels de santé travaillant en Ile-de-France.

#### 3.1.3. Circonstances de l'accident

Ces séroconversions ont toutes fait suite à une blessure par piqûre : lors d'un prélèvement veineux (10 cas), d'un prélèvement artériel (1 cas), par une aiguille pompeuse lors de l'élimination de déchets septiques (1 cas) et d'une aide à une ponction pleurale (1 cas).

Les circonstances précises montrent qu'au moins 7 accidents auraient été évitables par l'application des précautions générales d'hygiène. En effet, ces accidents sont survenus lors du rangement du matériel après le geste (3 cas), en recapuchonnant l'aiguille (2 cas) et avec des aiguilles traînantes (2 cas).

La séropositivité VIH du patient source est connue dans les 13 cas (au moment ou à la suite de l'exposition accidentelle). Le patient source était le plus souvent au stade Sida (9 cas), il présentait une lymphadénopathie dans 2 cas, était asymptomatique dans 1 cas et en phase de séroconversion après une contamination transfusionnelle dans 1 cas.

#### 3.1.4. Suivi clinique et sérologique et prise en charge thérapeutique

Les symptômes de primo-infection ont été quasi constants (dans 10 cas sur 12, l'information étant manquante pour 1 cas). Ils sont survenus à une moyenne de 25 jours [12 ; 58] chez les soignants non traités par prophylaxie antirétrovirale

<sup>1</sup> Une infection VIH présumée est définie par la découverte d'une séropositivité VIH chez un personnel de santé, ayant exercé au contact de patients infectés par le VIH, et n'ayant pas d'autre mode de contamination pour le VIH retrouvé



Année de l'accident	Matériel en cause	Patient source			Prophylaxie prescrite	Délai entre l'accident et la 1 <sup>ère</sup> prise	Durée de la prophylaxie
		Statut clinique	Traitement en cours	Charge virale			
1990	Aiguille IV après prélèvement IV sous vide	Sida	AZT		AZT 1g/j	1h30	3 sem
1994	Aiguille gripper après prélèvement IV sur site implantable	Sida	AZT (souche résistante)		AZT 1g/j	1h	2 sem
1996	Aiguille IM après gaz du sang	Asymptomatique	aucun	25 000	AZT+DDI 48h puis AZT seul	1h30	4 sem
1997	Aiguille pompeuse	Sida	D4T+3TC+IDV	800	AZT+3TC+IDV 48h puis D4T+3TC+IDV	1h30	4 sem

et à une moyenne de 34 jours [16 ; 45] pour ceux ayant bénéficié d'une prophylaxie bien conduite.

Une prophylaxie antirétrovirale a été prescrite chez 6 professionnels de santé et pour 4 d'entre eux cette prophylaxie a été bien conduite, si on considère qu'une durée d'au moins 15 jours est suffisante et dans la mesure où l'observance a semblé bonne (tableau 1).

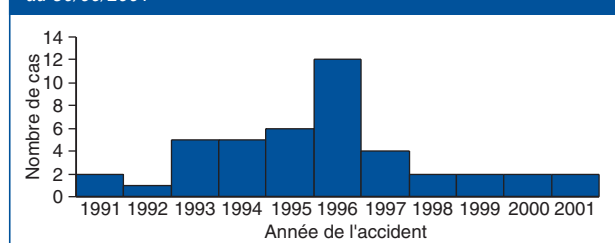
## 3.2. Séroconversions professionnelles VHC

Depuis la mise en place de cette surveillance, ont été recensées 43 séroconversions professionnelles VHC documentées chez le personnel de santé, dont 32 au contact d'un patient source connu comme infecté par le VHC (au moment ou à la suite de l'exposition accidentelle).

### 3.2.1. Evolution de l'incidence

Les séroconversions VHC ont fait suite à des accidents survenus essentiellement entre 1993 et 1997 (figure 2).

**Figure 2 :** Nombre de séroconversions professionnelles VHC chez le personnel de santé en France selon l'année de l'accident. Situation au 30/06/2001



### 3.2.2. Répartition par profession, par service et par région d'exercice

Les 43 séroconversions concernent 31 infirmières (72 %), 4 agents hospitaliers, 4 médecins (dont 1 biologiste), 2 laborantins, 1 aide-soignant et 1 sage femme.

Les principaux services où se sont produits les accidents responsables des séroconversion VHC documentées sont les services d'hémodialyse (7 cas), d'hépatogastro-entérologie (6 cas), d'urgences/SAMU (4 cas), de psychiatrie (3 cas), de chirurgie (3 cas) et les laboratoires (3 cas).

Plus du tiers des séroconversions professionnelles VHC concerne des personnels de santé travaillant en Ile-de-France, les autres cas étant répartis sur l'ensemble du territoire.

### 3.2.3. Circonstances de l'accident

Les 43 séroconversions ont fait suite à une piqûre dans 40 cas, à une coupure dans 2 cas et à un contact cutané de sang sur peau lésée dans 1 cas.

**Les tâches en cours** lors de ces 40 piqûres sont connues pour 38 d'entre elles : prélèvements veineux (11 cas), pose d'une perfusion (5 cas), gestes de dialyse (4 cas), hémoculture (3 cas), injection sous-cutanée (3 cas), injection intra musculaire (2 cas), prélèvement capillaire (2 cas), rangement du matériel après le geste (2 cas), manipulation de déchets (2 cas), manipulation d'un container (1 cas), ponction d'ascite (1 cas), injection intra-veineuse (1 cas) et prélèvement artériel (1 cas). Sur les 2 cas de coupure, l'une est survenue lors du déblocage manuel d'un automate en panne et l'autre en cherchant à désarmer un patient s'étant volontairement blessé avec un cutter.

Le contact cutané sanguin a résulté d'une compression d'une plaie d'autolyse, sans port de gants.

**Matériel en cause :** Concernant les 35 piqûres pour lesquelles l'information est disponible, les aiguilles en cause ont été principalement des aiguilles creuses contenant du sang, après un geste en intra veineux ou en intra artériel (dans 26 cas). Néanmoins, la contamination est survenue avec une aiguille de faible calibre (sous-cutanée ou dextro) dans 6 cas, à une aiguille intra-musculaire dans 1 cas, à une piqûre avec une aiguille pleine (aiguille de suture) dans 1 cas et à une piqûre avec un trocard d'ascite (éventuellement souillé de sang) dans 1 cas.

**Mécanisme en cause :** pour 19 piqûres, il a été précisé que celle-ci était survenue après le geste (recapuchonnage, rangement, élimination dans le container) ou avec des aiguilles traînantes. Si on y ajoute une des 2 coupures (déblocage manuel de l'automate) et la compression de plaie sans gants, au moins 21 accidents (49 %) auraient été évitables par l'application des précautions générales d'hygiène.

### 3.2.4. Suivi clinique et biologique

53 % (21/ 40) des personnels de santé ont présenté des symptômes d'hépatite aiguë, principalement entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois après l'exposition, l'information étant manquante pour 3 d'entre eux.

Le diagnostic d'infection par le VHC a été réalisé par la détection des anticorps anti-VHC à une médiane de 95 jours après l'exposition [24 à 190 jours] ou de l'ARN viral à une médiane de 28 jours après l'exposition [12 à 91 jours].

### 3.2.5. Prise en charge thérapeutique et évolution

Vingt-huit personnels de santé ont été traités par interféron associé parfois à de la ribavirine, devant une positivité de l'ARV viral. La médiane de début du traitement était de 81 jours [16 à 323 jours] et sa durée médiane de 6 mois [1 à 12 mois]. L'évolution virale à court terme disponible pour 19 d'entre eux montre que l'ARN viral s'est toujours négativé durant le traitement. L'évolution à plus long terme, disponible dans 7 cas, montre que l'ARN viral était toujours négatif 6 mois après l'arrêt du traitement dans 5 cas et s'est repositivé dans 2 cas traités pourtant rapidement après l'exposition.

Neuf personnes n'ont pas bénéficié d'un traitement antiviral, en raison de la négativité de l'ARN viral. Cinq d'entre elles avaient toujours une PCR négative 6 mois ou plus après l'exposition, le suivi n'étant pas connu dans les 4 autres cas.

Chez 6 personnels de santé, l'information sur la prescription ou non d'un traitement antiviral n'est pas disponible.

## 4. Conclusion

Au total, aucune nouvelle contamination professionnelle VIH chez le personnel de santé n'a été déclarée depuis 1997, ce qui pourrait s'expliquer par la diminution du nombre d'accidents exposant au sang qui semble être observée dans l'enquête récente du GERES [4], par globalement une diminution de la charge virale chez les patients infectés grâce aux « nouvelles » stratégies thérapeutiques (même si certains patients sont hospitalisés pour échec de traitement et charge virale non contrôlée) et par l'effet potentiel des prophylaxies antirétrovirales post-exposition.

Quant aux séroconversions professionnelles VHC documentées, elles sont peu nombreuses sur les années récentes, mais un problème d'exhaustivité est possible. Là aussi, la diminution du nombre d'accidents exposant au sang et la diminution de la charge virale des patients infectés grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique pourraient être des facteurs explicatifs.

Certaines séroconversions VHC sont la conséquence de piqûres avec des aiguilles de faible calibre ou à suture, ou d'un contact sanguin cutané. De tels cas n'ont pas encore été décrits pour les séroconversions VIH recensées en France et peuvent s'expliquer par un taux de transmission environ 10 fois supérieur à celui du VIH. C'est pourquoi, dans le cadre de la prévention des infections virales transmises par le sang, il est très important que les précautions générales d'hygiène ou précautions « standard » soient appliquées quel que soit le geste en cours et le patient auprès duquel est réalisé ce geste [5]. Près de la moitié des séroconversions professionnelles VIH ou VHC auraient pu être évitées par la seule observance de ces précautions standard.

Les séroconversions VHC secondaires à des accidents d'apparence mineure doivent aussi être l'occasion de sensibiliser les soignants sur l'importance de la déclaration d'accident du travail et du suivi sérologique, ceci afin de diminuer la découverte fortuite et tardive d'une sérologie VHC positive et d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'une infection par le VHC.

## 5. Bibliographie

- [1] Circulaire DGS/DH/DRT/DSS n°98/228 du 9 avril 1998 relatives aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.
- [2] Circulaire DGS/DH/DRT n°99/680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques. Bull Epidemiol Hebd 2000 ; 2 : 5-9.
- [3] LOT F., DE BENOIST A.C., TARANTOLA A., YAZDANPANAHI Y., DOMART M. Infections professionnelles par le VIH et le VHC en France chez le personnel de santé. BEA 1999 ; 2 : 167-70.
- [4] ABITEBOUL D., LOLOM I., LAMONTAGNE F., DESCAMPS J.M., TARANTOLA A., BOUVET E. Résultats préliminaires de l'enquête multicentrique 1999-2000 sur le risque d'AES chez le personnel infirmier de médecine et réanimation. 12<sup>ème</sup> journée du GERES. 29 mars 2001.
- [5] Circulaire DGS/DH n°98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé.

# La surveillance épidémiologique dans les armées

**Sources** : Direction centrale service de santé des armées,

**Synthèse** réalisée par A. TODESCO, C. BOULAIS, J. BRUNOT, H. DELOLME

**Mots clés** : surveillance épidémiologique, armées françaises, maladies infectieuses

**E-mail** : dcssa-ast-tec2@wanadoo.fr

## 1. Introduction

La surveillance épidémiologique dans les armées est articulée en un ensemble de procédures destiné à mesurer de manière systématique et continue certains indicateurs de la santé et de l'environnement susceptibles d'avoir un impact sur la santé des personnels militaires. L'analyse des données recueillies a pour but de conduire la mise en place d'action de santé publique au profit de la collectivité militaire.

## 2. Objectifs de la surveillance

La surveillance poursuit quatre objectifs spécifiques :

- détecter, dans les délais les plus brefs, la survenue des maladies transmissibles à potentiel épidémique susceptibles de s'étendre rapidement au sein de la collectivité ;
- suivre dans le temps la fréquence d'apparition des décès, des affections, des syndromes ou des expositions jugées les plus fréquentes et/ou les plus préoccupantes pour les armées et pour lesquelles des actions de prévention peuvent être menées ;
- identifier les circonstances de survenue et les facteurs de risque de certaines de ces affections ;
- évaluer les actions de prévention entreprises.

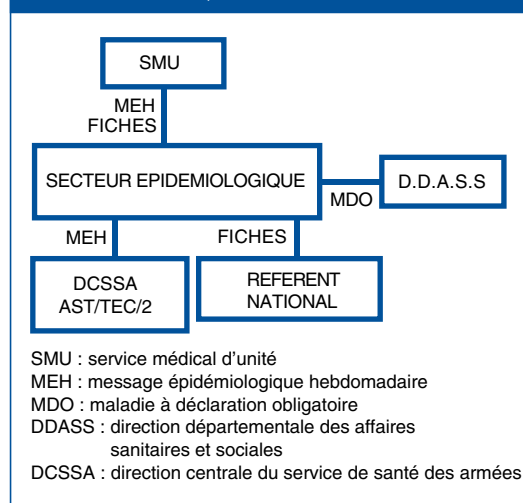
## 3. Modalités et qualité de la surveillance

### 3.1. Stratégies et procédures

Depuis 1995, la surveillance épidémiologique dans les armées repose sur une stratégie exhaustive sur

les formations et sélective sur les maladies (figure 1). Elle ne prend en compte qu'un nombre limité d'affections (dont les maladies à déclaration obligatoire du code de la santé publique) ou d'événements qui sont reportés dans une liste, appelée communément « liste des maladies sous surveillance épidémiologique ». Cette liste est soumise à une révision périodique selon l'évolution de la situation épidémiologique.

**Figure 1** : Circuit de déclaration épidémiologique dans les armées françaises, 2001



Les procédures de mise en œuvre sont au nombre de quatre, le système d'alerte, le message épidémiologique hebdomadaire, les fiches spécifiques de déclaration, et les enquêtes épidémiologiques.

### 3.2. Le système d'alerte

Toute constatation, d'une maladie incluse dans le système d'alerte ou d'un phénomène inhabituel ou épidémique inopiné, fait l'objet d'un compte rendu

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Avec le passage à la professionnalisation et la diversité géographique des missions, le service de santé des armées adapte régulièrement son système de surveillance.**

● **La surveillance comprend un système d'alerte, un message épidémiologique hebdomadaire, des fiches spécifiques de déclaration et des enquêtes.**

● **En 2000, le taux de mortalité toute cause était de 1,07 pour 1 000.**

● **En 2000, après les infections respiratoires, la diarrhée et la grippe, le paludisme est l'infection la plus fréquente (354 cas – 93,2 pour 100 000) et devance la rubéole (288 cas – 75,8 pour 100 000).**

immédiat. Ce message d'alerte répond au premier objectif et provoque la mise en œuvre, dans les plus brefs délais, de mesures immédiates vis-à-vis des malades et de leur entourage. Il déclenche obligatoirement la conduite d'une enquête individuelle ou collective.

### 3.3. Le message épidémiologique hebdomadaire

L'ensemble des cas observés appartenant à la liste des maladies sous surveillance fait l'objet d'une déclaration hebdomadaire. L'analyse de la distribution de ces cas et le suivi des tendances permet l'identification des actions prioritaires à entreprendre et l'évaluation des actions de prévention déjà menées.

### 3.4. Les fiches spécifiques de déclaration

Elles accompagnent obligatoirement la déclaration de certains cas. Elles intègrent l'ensemble des maladies à déclaration obligatoire fixée par le Ministère de la Santé. Elles ont pour but de fournir un complément d'informations, en particulier sur les circonstances de survenue et les facteurs de risque. L'analyse de ces données permet l'élaboration ou l'adaptation des stratégies de lutte contre ces affections.

### 3.5. Les enquêtes épidémiologiques

Dans certaines circonstances, (groupement de cas, cas rare, exposition particulière) des enquêtes épidémiologiques complémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender l'importance et les facteurs de risques individuels, collectifs ou environnementaux de certains phénomènes (appartenant ou non à la liste des maladies sous surveillance épidémiologique). Elles sont soit déclenchées par le système d'alerte, soit mise en place de manière ponctuelle pour étudier plus précisément un phénomène particulier ou suivre une population exposée.

Ces procédures sont complémentaires et non exclusives entre elles.

### 3.6. La population cible

La surveillance épidémiologique dans les armées concerne tout le personnel militaire en activité, quels que soient son statut, son lieu d'affectation, en métropole, outre mer, ou en Opération Extérieure (OPEX), l'origine de sa prise en charge, milieu civil ou militaire.

Elle ne concerne pas le personnel civil de la défense, et les familles de militaires.

### 3.7. La liste des maladies sous surveillance épidémiologique

La liste des cas à déclarer comprend des maladies parfaitement identifiées, des pathologies regroupant un ensemble d'affections, des événements particuliers tels que des syndromes ou des expositions, et les décès.

Dans la liste, il est précisé si la déclaration doit faire l'objet d'un message d'alerte, d'une fiche spécifique, d'une déclaration à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales, dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire (MDO).

Au niveau national, cette liste est limitative. Les critères de déclaration propres à chaque cas prennent en compte des critères cliniques et / ou biologiques précis. Ils sont modifiables périodiquement sur proposition du comité de suivi de la surveillance épidémiologique dans les armées. Sa publication et les mises à jour sont précisées par circulaire ministérielle.

Pour les maladies infectieuses, les critères de déclaration sont d'une part ceux des maladies à déclaration obligatoire du code de la santé publique (MDO) et d'autre part ceux spécifiques aux armées, pour les autres maladies suivies. Ces définitions peuvent être obtenues auprès des auteurs.

Au niveau régional, et en opération extérieure (OPEX), elle n'est pas limitative. Elle peut être complétée par d'autres affections dont la surveillance est jugée utile dans le secteur épidémiologique concerné. Dans ce cas les critères de déclaration sont fixés par le chef du secteur épidémiologique.

### 3.8. Les intervenants

Le service médical d'unité est le pivot de la surveillance épidémiologique dans les Armées. Chaque unité ou formation est rattachée à un secteur épidémiologique.

L'organisation de la collecte des données et leur exploitation repose sur un découpage en secteur épidémiologique dont le nombre, les limites géographiques et la désignation du chef de secteur sont définies par circulaire ministérielle.

Le chef du secteur épidémiologique est responsable de la coordination, de la mise en œuvre et du suivi de la surveillance épidémiologique dans le secteur épidémiologique interarmées dont il a la charge. Il est en outre chargé d'assurer la liaison avec les directions départementales des affaires sanitaires et sociales, les cellules interrégionales d'épidémiologie et les centres nationaux de référence.

La DCSSA (sous-direction action scientifique et technique (AST), bureau technique (TEC), section épidémiologie), coordonne l'ensemble des activités de la surveillance épidémiologique dans les armées.

Enfin il existe un comité de suivi de la surveillance épidémiologique dans les armées qui a pour mission de donner son avis sur l'ensemble des procédures de la surveillance épidémiologique dans les armées.

### 3.9. Le circuit épidémiologique

La circulation des informations épidémiologiques est résumée dans la figure n°1.

### 3.10. La rétroinformation

Périodiquement une rétro-information de la situation épidémiologique hebdomadaire est effectuée par le chef du secteur épidémiologique à l'attention des médecins participant à la surveillance épidémiologique et des directeurs et chefs du service de santé concernés.

Une rétro-information de la situation épidémiologique nationale est réalisée à l'attention des autorités militaires et civiles concernées et des acteurs de la surveillance épidémiologique dans les armées.

Elle comporte la synthèse des données recueillies par l'ensemble des secteurs, souligne les points particuliers de l'analyse et fait connaître toute information épidémiologique jugée utile.

### 3.11. La participation des armées dans la surveillance épidémiologique nationale

En sus des informations échangées dans le cadre de cette surveillance épidémiologique, les médecins militaires des unités et des hôpitaux des armées participent à plusieurs réseaux de surveillance nationale : grippe (réseau sentinelle GROG), infections nosocomiales, VIH, paludisme, etc.

### 3.12. Qualité de la surveillance

Concernant l'évaluation de la sous déclaration, son appréciation exacte est inconnue. Elle est faible lorsque les personnels n'ont pas d'autre choix que de recourir au service de santé des armées (exemple des appelés du contingent ou des personnels en opérations extérieures). Elle est sans nul doute bien plus importante actuellement en raison de la professionnalisation et d'un recours plus fréquent en milieu civil. Par ailleurs les conséquences possibles médico-administratives sur l'aptitude

d'une maladie peut conduire le militaire à n'en pas faire part à son médecin d'unité qui est le pivot de la déclaration.

## 4. Résultats de la surveillance épidémiologique dans les armées

Cette présentation se limitera aux seuls résultats de la surveillance épidémiologique hebdomadaire des maladies infectieuses, pour la période de 1996 à 2000 ; en effet c'est en 1996 que les nouvelles dispositions de cette surveillance ont été mises en œuvre.

### 4.1. Données de population

La professionnalisation des armées qui a débuté à partir de 1997 a eu pour conséquence une diminution régulière et constante des effectifs.

Tableau 1 Population cible

	1996	1997	1998	1999	2000
ACTIVE	299 599	302 274	308 982	316 636	326 416
APPELE	200 873	170 372	130 588	84 255	53 574
TOTAL	502 468	474 643	441 568	402 890	379 980

### 4.2. Mortalité

Le taux de mortalité globale demeure stable depuis 1996, voisin de 1p1 000 hommes par an.

Tableau 2 Mortalité toute cause dans les armées de 1996 à 2000

	1996	1997	1998	1999	2000
Décès toutes causes	477	505	515	447	410
Population	502 468	474 643	441 568	402 890	379 980
Mortalité p 1000	0.95	1.06	1.16	1.10	1.07

Tableau 3 Nombre de cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes, maladies du péril fécal et à transmission par voie digestive de 1996-2000

	1996		1997		1998		1999		2000	
	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
botulisme	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
choléra	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
polio	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
brucellose	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
listériose	*	–	*	–	*	–	0	0,0	1	0,3
fièvre typhoïde	3	0,6	5	1,1	3	0,7	0	0,0	2	0,5
hépatite A	52	10,3	34	7,2	35	7,9	8	2,0	8	2,1
autres hépatites	22	4,4	28	5,9	13	2,9	21	5,2	2	0,5
amibiase	63	12,5	106	22,3	98	22,2	45	11,2	17	4,5
shigellose	136	27,1	186	39,2	84	19,0	73	18,1	36	9,5
tiac	893	177,7	1 098	231,3	632	143,1	702	174,2	587	154,5
foyer tiac	32	6,4	25	5,3	14	3,2	20	5,0	23	6,1
diarrhée	*	–	*	0,0	11 752	2 661,4	14 667	3 640	15 843	4 169

\* données non recueillies

### 4.3. Maladies transmissibles

Les maladies transmissibles ont été regroupées en cinq sous groupes selon leur mode principal de transmission : maladies du péril fécal et à transmission par voie digestive (tableau n°3),

maladies (ou exposition) à transmission sexuelle et/ou sanguine (tableau n°4), maladies à transmission par vecteurs (tableau n°5), maladies à transmission aérogène (tableau n°6), autres maladies transmissibles (tableau n°7).

Tableau 4 Nombre de cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes, maladies à transmission ou exposition sexuelle et/ou sanguine, 1996-2000										
	1996		1997		1998		1999		2000	
	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
<b>MST</b>	381	75,8	254	53,5	265	60,0	181	44,9	168	44,2
<b>infection VIH</b>	71	14,1	66	13,9	47	10,6	32	7,9	22	5,8
<b>sida</b>	21	4,2	3	0,6	3	0,7	1	0,2	4	1,1
<b>hépatite B</b>	76	15,1	68	14,3	70	15,9	34	8,4	12	3,2
<b>hépatite C</b>	132	26,3	77	16,2	45	10,2	36	8,9	18	4,7

Tableau 5 Nombre de cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes, maladies à transmission par vecteur, 1996-2000										
	1996		1997		1998		1999		2000	
	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
<b>fièvre jaune</b>	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
<b>fièvre hémorragique virale</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>autre arboviroses</b>	49	9,8	7	1,5	4	0,9	24	6,0	6	1,6
<b>leishmaniose</b>	104	20,7	55	11,6	141	31,9	205	50,9	50	13,2
<b>dengue</b>	125	24,9	385	81,1	120	27,2	33	8,2	59	15,5
<b>paludisme</b>	810	161,2	693	146,0	512	116,0	552	137,0	354	93,2

\* données non recueillies

Tableau 6 Nombre de cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes, maladies à transmission par voie aérogène, 1996-2000										
	1996		1997		1998		1999		2000	
	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
<b>diphtérie</b>	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
<b>méningite</b>	11	2,2	3	0,6	5	1,1	3	0,7	3	0,8
<b>légiionellose</b>	4	0,8	4	0,8	1	0,2	3	0,7	4	1,1
<b>rougeole</b>	107	21,3	118	24,9	26	5,9	18	4,5	8	2,1
<b>oreillons</b>	18	3,6	20	4,2	14	3,2	14	3,5	13	3,4
<b>tuberculose</b>	37	7,4	30	6,3	25	5,7	24	6,0	16	4,2
<b>rubéole</b>	2 037	405,4	1 965	414,0	299	67,7	299	74,2	288	75,8
<b>grippe</b>	1 559	310,3	497	104,7	411	93,1	427	106,0	436	114,7
<b>Inf.resp.aigues</b>	49 080	9 767,8	38 302	8 069,6	41 943	9 498,7	40 541	10 062,5	33 169	8 729,1

\* données non recueillies

Tableau 7 Nombre de cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes, autres maladies transmissibles, 1996-2000										
	1996		1997		1998		1999		2000	
	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux	n	taux
<b>tétanos</b>	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
<b>Creutzfeld-jacob</b>	*	–	*	–	*	–	0	0,0	0	0,0
<b>leptospirose</b>	5	1,0	5	1,1	9	2,0	27	6,7	21	5,5
<b>exposition rage</b>	25	5,0	27	5,7	67	15,2	116	28,8	46	12,1
<b>gale</b>	214	42,6	195	41,1	190	43,0	189	46,9	149	39,2

\* données non recueillies

## 5. Discussion

Dans la période de 1996 à 2000, la population surveillée s'est profondément modifiée en raison de la mise en œuvre progressive de la professionnalisation des armées. Cela s'est traduit quantitativement par une diminution régulière des effectifs mais aussi qualitativement par une diminution des appelés du contingent (42 % en 1996, 14 % en 2000) et une progression de la féminisation dans les armées (qui atteint 9,1 % en 2000).

L'âge moyen est actuellement de 33,4 ans chez les hommes et 29,8 ans chez les femmes, avec des variations importantes selon le statut des personnels.

Ces changements profonds dans la répartition des personnels au cours de ces dernières années, nous incitent à une analyse prudente des tendances observées et dans tous les cas conduit à éviter de comparer des taux d'incidence annuelle (populations différentes, exposition à des risques différents selon le contexte épidémiologique et/ou opérationnel).

Concernant les maladies transmissibles, on constate une diminution régulière et constante des cas déclarés : grippe, rougeole, rubéole, paludisme, MST, infection à VIH, hépatite B, shigellose, amibiase pour ne citer que les principales. Plusieurs éléments concourent à cette diminution, qu'ils soient le fait d'actions menées en milieu strictement militaire ou en renforcement des programmes nationaux.

Dans le cas des maladies non transmissibles, la situation est plus mitigée : en effet si les conduites auto-agressives et les

conduites toxicophiles sont en nette diminution, les pathologies accidentelles et en particulier les accidents liés au métier militaire (accident par arme à feu, traumatisme sonore aiguë) n'évoluent guère vers la diminution. La multiplication des opérations extérieures et les situations particulièrement à risque dans lesquelles évoluent les personnels militaires ces dernières années, expliquent pour grande part ce constat.

## 6. Conclusion

Initialement, la surveillance épidémiologique dans les armées a porté principalement sur le suivi des maladies transmissibles. Les changements qui se sont opérés dans les armées, au cours de ces dernières années, avec le passage à la professionnalisation et la diversité géographique des missions extérieures, conduit le service de santé des armées à adapter régulièrement cette surveillance.

Dans ce nouveau contexte, il apparaît nécessaire d'élargir le champ des « maladies » à surveiller en intégrant des risques nouveaux (tels les risques industriels) et d'autres affections non transmissibles (cancers, pathologie cardiaque, état de stress post traumatique, 307...), c'est l'objectif de la dernière évolution de la surveillance épidémiologique qui prendra effet début 2002.





# Tendances en matière de réduction des risques sanitaires

## chez les usagers de drogues par voie intraveineuse de 1996 à 2001

**Sources :** Institut de Veille sanitaire, Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistique (GERS) et Office Central de Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants (OCRTIS)

**Synthèse** préparée par J.EMMANUELLI, InVS

**Mots clés :** usage de drogues, VIH et hépatites virales B et C, prévention des risques.

**E-mail :** j.emmanuelli@invs.sante.fr

### 1. Objectifs et modalités de SIAMOIS

Depuis une dizaine d'années s'est développée en France une politique dont l'objectif est de réduire notamment les risques d'infections par les virus du Sida (VIH) et des hépatites (VHC, VHB) lors du partage de seringues chez les Usagers de Drogues IntraVeineux (UDIV). Cette politique repose à la fois sur l'amélioration de l'accès aux seringues stériles chez les UDIV qui ne peuvent ou ne désirent pas renoncer à ce mode de consommation et sur la diminution des injections chez les autres. Pour atteindre ces objectifs, des seringues stériles sont vendues sans prescription en pharmacie depuis mai 1987 ou distribuées gratuitement par des associations depuis le début des années 90, et des produits de substitution, prévus pour la voie orale, sont prescrits en ville depuis mars 1995 pour la Méthadone® et février 1996 pour le Subutex®.

#### 1.1. Objectifs

L'évaluation de l'accessibilité à ces outils de réduction des risques (RDR) consiste essentiellement à :

- Mesurer le niveau de mise en œuvre de cette politique à travers la vente de seringues stériles et de produits de substitution dans les pharmacies.
- Mesurer l'impact de cette accessibilité, du niveau national au niveau local sur certains indicateurs liés à l'usage de drogues.
- Apprécier si la diffusion de ces outils de RDR est adaptée aux situations locales.

Dans cette présentation, nous ne nous intéresserons ici qu'à la mise en œuvre et à l'impact nationaux de cette politique.

#### 1.2. Matériel et méthodes

Le matériel utilisé pour répondre aux objectifs de cette évaluation est une base de donnée baptisée Système d'Information sur l'Accessibilité au Matériel Officiel d'Injection et de Substitution (SIAMOIS) (1). Les informations répertoriées concernent les ventes de seringues et de produits de substitution dans les 23 000 pharmacies françaises. Ces données sont recueillies et transmises à l'InVS mensuellement par le Groupement pour l'Elaboration et la réalisation de statistiques (GERS) depuis janvier 1996 selon un découpage de la France en 509 (puis 746 à partir de l'année 2000) unités géographiques d'analyse (UGA) correspondant aux zones d'activité des grossistes-répartiteurs et pouvant être regroupées au niveau départemental et régional. Ce système permet par ailleurs la confrontation sur une base annuelle de ces données de ventes à des indicateurs d'usage de drogues et de morbi-mortalité liés à cet usage.

#### A - Ventes de seringues stériles et de produits de substitution (InVS/GERS)

Il s'agit des ventes officielles de seringues aux UDIV, conditionnées en kit (Stéribox®, produit spécifiquement destiné aux UDIV, contenant 2 seringues) ou délivrées à l'unité (1ml, 2ml). La seringue 1 ml par lot de 30 de marque Becton-Dickinson (BD) destinée en premier lieu aux diabétiques, est celle qui est la plus utilisée et la préférée des UDIV. Leur part de consommation représente de 11 à 16 % des ventes totales de BD (2) 1ml/30 jusqu'en 1999, puis de 30 à 40 % à partir de 2000. Par ailleurs, pour répondre à la spécificité de la vente aux UDIV (vente à l'unité), BD® a mis sur le marché fin 1995, une seringue unique sous blister (la

### LES POINTS ESSENTIELS :

- **Entre 1996 et 1999**  
– croissance continue des ventes de seringues et de produits de substitution ;  
– diminution de 70 % des overdoses mortelles et de 58 % des infractions pour usage d'héroïne.
- **Baisse importante (-37%)** depuis 1999 de la vente des seringues.
- **En 2001, le nombre moyen d'usagers de drogues par voie veineuse par mois était estimé à 88 270.**
- **Persistance d'un problème de partage du matériel d'injection d'environ 20 %.**

BD® 1 ml unité), pour la retirer finalement du marché en mars 2000. Enfin, les seringues 2 ml par lot de 20 de marque BD®, destinées surtout aux diabétiques, sont également utilisées par les UDIV (16 à 20 % des ventes totales de BD 2ml/20), entre autre pour l'injection de médicaments. Depuis mars 2000, ces seringues ont été également retirées du marché.

Les ventes officinales de produits de substitution concernent le Subutex®, comprimés prescrits en ville, et la Méthadone®, sirop prescrit dans le cadre d'un relais en ville aux usagers ayant d'abord été traités dans les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes.

### B - Indicateurs d'usage de drogues et de mortalité liés à cet usage (Office Central de Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants)

Il s'agit du nombre annuel des Infractions à la Législation sur les Stupéfiants (ILS) pour usage/usage-revente d'héroïne et de cocaïne-crack dérivé fumable de la cocaïne consommé principalement à Paris et à Marseille, ainsi que du nombre annuel des décès par surdose, notifiés par les services déconcentrés du ministère de l'intérieur.

## 2. Caractéristiques épidémiologiques : évolution des indicateurs SIAMOIS (1995-2001)

L'accessibilité au matériel d'injection vise spécifiquement à diminuer le partage et la réutilisation, ce qui devrait se traduire par une augmentation du nombre des seringues délivrées de 1995 à 2001. La politique de substitution devrait plutôt entraîner une diminution de la consommation d'héroïne, se traduisant par une baisse progressive des infractions pour

usage d'héroïne et des overdoses mortelles sur la même période.

### 2.1. Accessibilité aux seringues versus indicateurs comportementaux et infectieux

L'accessibilité globale (ventes en pharmacie et distribution par les associations) des usagers de drogues aux seringues stériles n'a cessé de croître jusqu'en 1999 (+15 %) passant de 15 à 18 millions. A partir de l'année 2000, on constate une inflexion très importante (-37 % entre 1999 et 2001) des ventes officinales de seringues stériles aux UDIV sans que cette baisse ne soit compensée par la distribution de seringues dans les programmes d'échanges de seringues ni par la vente d'autres types de seringues en pharmacie (tableau 1).

L'accessibilité aux seringues stériles devrait s'accompagner, au moins jusqu'en 1999, d'une diminution des comportements à risques liés à l'injection (partage, réutilisation de la seringue) ainsi que d'une baisse des contaminations par le VIH et le VHC. Bien qu'elles ne portent pas sur les mêmes populations d'usagers de drogues, le recoupement des données disponibles sur les comportements à risques et les infections virales liées à l'usage de drogues (tableau 2) montre que, globalement, les UDIV ont modifié leurs pratiques de partage et de réutilisation de seringue. Cependant, en plus de la persistance de pratiques à risque dans un contexte de prévalence encore élevée pour le VIH, on note que la seule réduction du partage de seringue, à laquelle on a, dans un premier temps, essentiellement limité la RDR, n'est pas associée à une baisse de la prévalence VHC.

Tableau 1 Seringues stériles consommées par les UDIV de 1995 à 2001 (SIAMOIS/InVS)

Seringues UD	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Provenant des ventes de Stéribox®	3 888 656	3 832 654 (- 1,4 %)	4 614 806 (+ 20 %)	5 440 032 (+ 18 %)	5 759 374 (+ 6 %)	5 262 384 (- 9 %)	5 304 214
Provenant des ventes de BD 1ml unité	0	161 790	122 823 (- 32 %)	206 009 (+ 8 %)	312 996 (+ 5 %)	160 444 (- 50 %)	0
Provenant des ventes de BD 1ml/30	7 139 800	6 479 966 (- 9 %)	6 433 436 (- 1 %)	6 076 369 (- 5,5 %)	7 379 847 (+ 21 %)	5 154 324 (- 30 %)	2 807 952
Provenant des ventes de BD 2ml/20	1 061 532	965 306 (- 9 %)	921 072 (- 5 %)	869 466 (- 5,5 %)	933 984 (+ 7 %)	151 284 (- 93 %)	0
Provenant des ventes d'autres marques	2 050 333	1 903 266 (- 7 %)	1 869 333 (- 1,5 %)	1 787 961 (- 4 %)	2 156 707 (+ 21 %)	1 366 513 (- 38 %)	701 988
Provenant des ventes de BD 0.5ml	-	-	-	-	-	1 000 000	1 000 000
<i>Sous total seringues vendues en pharmacie</i>	<i>14 140 321</i>	<i>13 348 982 (- 6 %)</i>	<i>13 961 470 (3 %)</i>	<i>14 379 837 (5 %)</i>	<i>16 542 908 (15 %)</i>	<i>13 094 949 (- 21 %)</i>	<i>9 814 154 (- 25 %)</i>
Provenant de la distribution associative	1 500 000 ? (≤ 1996)	1 500 000 (enquête PES)	1 500 000 ? (≥ 1996)	1 500 000 ? (≥ 1996)	1 500 000 ? (≥ 1996)	1 500 000 ? (≥ 1996)	1 500 000 ? (≥ 1996)
<b>Total annuel de seringues UDIV</b>	<b>15 640 321</b>	<b>14 848 982 (- 5 %)</b>	<b>15 461 470 (+ 4 %)</b>	<b>15 879 837 (+ 3 %)</b>	<b>18 042 908 (+ 14 %)</b>	<b>14 594 949 (- 19 %)</b>	<b>11 314 154 (- 22 %)</b>

Indicateurs comportementaux et infectieux chez les UDIV	Sources	1988	1991	1993	1996	1997	1998
Partage de la seringue	IREP	48 %	33 %	–	13 %	–	–
	InVS/INSERM	–	–	–	–	–	20 %
Réutilisation de la seringue	IREP	75 %	–	75 %	75 %	–	–
	InVS/INSERM	–	–	–	–	–	45 %
Prévalence du VIH	IREP (2)	40 %	34 %	–	20 %	–	–
	CESES (3)	–	–	29 %	14 %	18 %	–
	DREES (SESI) (4)	–	–	–	23 %	14 %	14 %
	InVS/INSERM (5)	–	–	–	–	–	19 %
Prévalence du VHC	IREP	–	–	–	47 %	–	–
	CESES	–	–	43-51 %	60 %	58 %	–
	DREES (SESI)	–	–	–	66 %	60 %	63 %
	InVS/INSERM	–	–	–	–	–	58 %

A partir de 2000, l'accessibilité aux seringues stériles diminue sans qu'on puisse dire (faute de données), si cette baisse s'accompagne d'une reprise des comportements à risques (et d'une augmentation des infections) ou si elle traduit une diminution du nombre des injections.

## 2.2. Produits de substitution versus données d'ILS et d'overdoses mortelles

Les ventes de Subutex® ont connu une très forte croissance nationale depuis son autorisation de mise sur le marché en 1996. En 2001, les volumes vendus équivalent à la consommation de 76 000 personnes sous 8mg/j un mois donné. La croissance nationale de la consommation de la Méthadone® n'a pas été aussi fulgurante que celle du Subutex®, sa prescription en ville dépendant surtout du nombre et de l'activité locale des centres de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST). Au total, plus de 88 000 personnes consommeraient des produits de substitution en 2001, dont la majeure partie dans un cadre médicalisé (tableau 3).

Observable depuis 1995, la baisse des infractions à la législation sur les stupéfiants (ILS) pour usage et usage-

revente d'héroïne s'accroît nettement à partir de 1996 (tableau 4). Selon l'OCRTIS cette tendance se poursuivrait en 2001 (données non encore disponibles de manière exhaustive). Dans son dernier rapport, l'OCRTIS estime que « cette tendance traduit une désaffection persistante pour l'héroïne » et l'explique surtout par la forte extension des traitements de substitution. La confrontation des données de ventes de Subutex® et des ILS à l'héroïne pour les années 1996 à 1999 montre en effet que la consommation de Subutex® augmente et que les ILS à l'héroïne diminuent concomitamment. Il y a donc bien une association entre Subutex® et héroïne, sans qu'on puisse toutefois affirmer qu'elle est d'ordre causale (même si c'est probable) puisque d'autres facteurs non pris en compte ici doivent intervenir dans la baisse des ILS à l'héroïne.

La croissance de l'usage de cocaïne (reflétée ici par les ILS cocaïne pour usage et usage-revente) s'est parallèlement intensifiée à partir de l'instauration des suivis Méthadone® en ville (1995), pour littéralement exploser avec la diffusion massive du Subutex® (1996). En 2000, la tendance est à la baisse (-13%). D'après l'OCRTIS, cet engouement durable s'expliquerait par une pénétration de ce produit au-delà des milieux des affaires et de la production artistique, au sein de

Accessibilité des UDIV aux traitements de substitution	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nombre moyen d'usager/mois sous Subutex® 8mg/j en ville (SIAMOIS)	0	20 156	40 357 (+ 100 %)	59 238 (+ 47 %)	66 244 (+ 12 %)	69 837 (+ 5 %)	75 620 (+ 8 %)
Nombre moyen d'usager/mois sous Méthadone® 60mg/j en ville (SIAMOIS)	1 000	1 332	2 013 (+ 51 %)	2 532 (+ 26 %)	3 502 (+ 38 %)	4 366 (+ 25 %)	5 846 (+ 34 %)
Nombre moyen d'usager/mois sous Méthadone® 60mg/j en CSST (DGS) (6)	1 700	2 580	3 426 (+ 33 %)	4 160 (+ 21 %)	4 905 (+ 18 %)	5 351 (+ 9 %)	6 804 (+ 27 %)
<b>Nombre moyen d'usager/mois tous traitements de substitution confondus (Subutex® +Méthadone®)</b>	<b>2 700</b>	<b>24 068</b>	<b>45 796 (+ 90 %)</b>	<b>65 930 (+ 44 %)</b>	<b>74 651 (+ 13 %)</b>	<b>79 553 (+ 7 %)</b>	<b>88 270 (+ 11 %)</b>

Tableau 4 Indicateurs d'usage et de overdoses mortelles chez les UDIV de 1994 à 2000 (OCRTIS)								
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
<b>ILS héroïne</b>	17 145	17 328 (+ 1 %)	14 596 (- 16 %)	1 1877 (- 19 %)	7 453 (- 32 %)	6 141 (- 17 %)	5 823 (- 5 %)	Non encore disponible
<b>ILS cocaïne</b>	1 156	1 184 (+ 2,5 %)	1 388 (+ 17 %)	1 785 (+ 29 %)	2 850 (+ 60 %)	3 397 (+ 19 %)	2 781 (-13%)	Non encore disponible
<b>Décès par surdose</b>	564	465 (- 17 %)	385 (- 17 %)	227 (- 41 %)	143 (- 37 %)	118 (- 17 %)	120 (+ 1,7 %)	Non encore disponible

population d'héroïnomanes utilisant la cocaïne en association avec l'héroïne. Cependant, la relation dans le sens d'une croissance combinée entre Subutex® et cocaïne ne semble pas significative.

Enfin, les décès par overdose ont spectaculairement chuté depuis 1995 pour atteindre en 1999 leur plus bas niveau national depuis 1979. En 2000, cette tendance semble se stabiliser. Pour l'OCRTIS, la consommation d'héroïne est toujours majoritairement en cause, même si on constate de plus en plus de décès impliquant d'autres substances, le plus souvent associées (alcool, médicaments).

### 3. Discussion

Jusqu'en 1999, l'accessibilité aux seringues stériles n'a cessé de croître. Cette stratégie de réduction des risques semble relativement efficace sur l'adoption de comportements d'injection à moindre risque et la transmission du VIH par voie intraveineuse. Cependant, son efficacité est limitée sur la transmission du VIH dans un contexte de partage résiduel de la seringue et de prévention insuffisante des risques sexuels par les professionnels de la prévention et les UDIV eux-mêmes. Par ailleurs, la seule réduction du partage de seringue semble inefficace sur le VHC (rôle du partage du reste du matériel).

A partir de l'année 2000, on constate une baisse de plus d'un tiers des ventes officielles de seringues stériles aux UDIV (-37 % entre 1999 et 2001) sans que cette baisse ne soit compensée par la distribution de seringues dans les programmes d'échanges de seringues. Diverses hypothèses, non exclusives les unes des autres, peuvent expliquer cette baisse :

- « Moins d'entrées » dans l'usage intraveineux, notamment du fait de l'utilisation de mode de consommation alternatif (sniff, fumée) chez les nouveaux usagers de drogues.
- « Plus de sorties » de l'usage intraveineux, notamment du fait de la substitution largement répandu chez les UDIV.
- Reprise de comportements de partage et de réutilisation de la seringue chez certains usagers de drogues.

De 1996 à 2001, la consommation de produits de substitution augmente sans discontinuer tandis que les ILS à l'héroïne et les overdoses mortelles ont fortement chuté entre 1995 et 2000).

Dans le même temps, la consommation de la cocaïne s'est considérablement accrue (+140 %).

Jusqu'en 1999, cette diffusion massive des traitements de substitution n'a ni réfrénée ni stabilisée l'accroissement national des ventes officielles de seringues. D'après les intervenants de terrains, un certain nombre d'usagers de drogues à problèmes alternent, voire associent simultanément, la prise de Subutex® avec l'injection de produits illicites ou licites. Les choses semblent cependant changer en 2000, où le moindre recours au seringues stériles pourrait être en partie imputable à cette diffusion très importante de la substitution (et traduire une diminution des injections).

L'offre de seringues et de traitements de substitution n'a cessé de croître de 1996 à 1999, renforçant la tendance à l'amélioration de la santé des UDIV. L'amélioration de l'offre de traitement de substitution concerne surtout la mortalité liée à l'usage de drogues (diminution de 70 % des surdoses mortelles et de 58 % des infractions pour usage d'héroïne qui en est la principale cause). Hormis la diminution de la réutilisation de la seringue (-60 %), l'amélioration de l'offre de seringues durant cette même période a surtout contribué à la stabilisation des taux de partage de la seringue et de la prévalence du VIH (de 15 % à 20 %) après une importante décroissance entre 1988 et 1996 (respectivement de -40 et -50 %). Cet essor de la politique de réduction des risques semble en revanche sans effet, pour le moment, sur la prévalence du VHC qui se maintient à un niveau élevé.

En diminuant l'usage d'héroïne, le développement de l'offre de traitements de substitution semble également s'être accompagné, si ce n'est qu'il les a induits, de modifications de comportements et d'usages, engendrant à leur tour de nouveaux problèmes. Outre l'utilisation détournée du Subutex® par voie intraveineuse, et sa consommation dans des contextes de polytoxicomanies dangereuses, la forte croissance de la consommation de cocaïne remet en cause le dispositif de prise en charge historiquement fondé sur l'usage d'opiacés et menace de remettre en question les principaux acquis sanitaires de la politique de RDR en déstabilisant les comportements de prévention et en compliquant les prises en charge des UDIV. Au total, la persistance de pratiques de partage et de réutilisation de la seringue dans un contexte de prévalence encore élevée pour le VIH et très élevée pour le VHC chez les

UDIV incite à poursuivre l'effort d'amélioration de l'accessibilité aux seringues, pour tendre vers l'utilisation unique et personnelle de la seringue et du reste du matériel. Il convient d'investir en parallèle, notamment par le biais des structures de première ligne, la dimension des risques sexuels chez les UDIV, sans doute responsable d'une partie des contaminations résiduelles par le VIH. Les limites de l'accessibilité aux seringues imposent par ailleurs de développer ou de renforcer d'autres actions en direction, notamment, des populations vulnérables et difficiles à atteindre : les jeunes usagers, vers lesquels il est nécessaire de déployer des stratégies d'approche innovantes, ou les détenus UDIV dont il faut améliorer la prise en charge et la prévention des risques lors de leur incarcération. En plus d'impulser de telles initiatives, il est donc essentiel de maintenir ce type de surveillance pour contribuer à l'évaluation de la politique et détecter d'éventuelles tendances et phénomènes nouveaux. Dans ce contexte, l'InVS et l'INED mettent en œuvre avec le soutien de l'ANRS une étude multicentrique multisite sur les consommations, les comportements à risque des usagers de drogue et les prévalences du VIH et des hépatites virales au sein de cette population entre 2002 et 2003 (étude COQUELICOT).

Enfin, si la baisse de l'accès aux seringues observée à partir de l'année 2000 peut être interprétée comme un indicateur d'efficacité des traitements de substitution, elle peut aussi traduire une reprise de comportements à risque qu'il est urgent de documenter.

#### 4. Références

- (1) Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques : SIAMOIS, rapport InVS en deux tomes (Tome I : les grandes tendances, disponible sur le site de l'InVS ou sous forme de document papier sur simple demande, Tome II : analyse détaillée à l'usage des intervenants de terrain), disponible à l'InVS sous forme de document papier sur simple demande), J. EMMANUELLI, Nov. 2000.
- (2) Etude multicentrique sur les attitudes et les comportements des toxicomanes face au risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite, Institut pour la Recherche en épidémiologie de la Pharmacodépendance (IREP), octobre 1996. Etude réalisée auprès d'usagers de drogues recrutés en proportion égale au sein d'institutions de soins et de structures de prévention ou dans la rue. Taille de l'échantillon=280 en 1998, 359 en 1991, 1 703 en 1996.
- (3) Enquête semestrielle sur les infections à VIH et VHC chez les résidents des centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement, Rapport global sur les 10 semestres d'enquête juillet 1993-juin 1998, Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du Sida (CESES), C.Six, F. Hamers, J.B.Brunet. Etude réalisée auprès des résidents des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes avec Hébergement. Taille de l'échantillon comprise entre 1 000 et 2 000 de 1993 à 1998.
- (4) Toxicomanes suivis dans les structures sanitaires et sociales, enquête Novembre, in Etudes et résultats n° 1 décembre 1998 et n° 59 avril 2000, DREES. Etude réalisée auprès des usagers de drogues ayant recours au système de prise en charge sanitaire (CSST, services de médecines et de psychiatrie des hôpitaux publics, hôpitaux psychiatriques faisant fonction de publics et maison de santé pour maladie mentales) et sociale (CHRS, Clubs de prévention). Taille de l'échantillon aux environs de 20 000 de 96 à 98.
- (5) Caractéristiques sociales, consommation et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France, rapport InVS-INSERM, novembre 1999, J. Emmanuelli, F. Lert, M. Valenciano. Taille de l'échantillon=1004 UDIV.
- (6) Bilan des comités de suivi départementaux des traitements de substitution (méthadone prescrite en CSST), exercice 1998, DGS/SP3/CB.



# Résistance aux antibiotiques

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

**13**

14





# Observatoires Régionaux du Pneumocoque

## Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés en situation pathogène en France en 1999

**Sources :** vingt et un Observatoires Régionaux de la résistance du Pneumocoque aux antibiotiques et les laboratoires de Microbiologie correspondants (liste à la fin de l'article). Travail réalisé avec le soutien de l'Institut SmithKline Beecham

**Synthèse réalisée par :** G. Laurans<sup>1</sup>, V. Murbach<sup>2</sup>, B. Cattier<sup>3</sup>, M. Chomarat<sup>4</sup>, J. Cottin<sup>5</sup>, MC Demachy<sup>6</sup>, MJ Dupont<sup>7</sup>, JL Fauchère<sup>8</sup>, T. Fosse<sup>9</sup>, MF Laaberk<sup>10</sup>, J. Lemozy<sup>11</sup>, J. Maugein<sup>12</sup>, A. Péchinot<sup>13</sup>, MC Ploy<sup>14</sup>, JP Romaszko<sup>15</sup>, M. Rousset-Delvalle<sup>16</sup>, J. Vaucel<sup>17</sup>, M. Vergnaud<sup>18</sup>, V. Vernet-Garnier<sup>19</sup>, M. Weber<sup>20</sup>, H. Chardon<sup>21</sup>.  
 CHU Amiens<sup>1</sup>, Institut Bactériologie CHU Strasbourg<sup>2</sup>, CHU Tours<sup>3</sup>, CH Lyon Sud<sup>4</sup>, CHU Angers<sup>5</sup>, CHG Meaux<sup>6</sup>, CHU Besançon<sup>7</sup>, CHU Poitiers<sup>8</sup>, CHU Nice<sup>9</sup>, CHU Montpellier<sup>10</sup>, CHU Toulouse<sup>11</sup>, CHU Bordeaux<sup>12</sup>, CHU Dijon<sup>13</sup>, CHU Limoges<sup>14</sup>, CHU Clermont-Ferrand<sup>15</sup>, CHRU Lille<sup>16</sup>, CHG ST Brieu<sup>17</sup>, CHU Caen<sup>18</sup>, CHU Reims<sup>19</sup>, CHU Nancy<sup>20</sup>, CHG Aix en Provence<sup>21</sup>

**Mots clés :** infections à pneumocoque, résistance aux antibiotiques, méningites, pneumonies  
**E-mail :** hchardon@cg-aux.fr

### 1. Introduction

*S. pneumoniae*, commensal de la flore oro-pharyngée, est souvent impliqué dans les infections respiratoires de l'enfant et de l'adulte, prédominant aux âges extrêmes, et responsable d'otite, de sinusite, de pneumopathie ou de méningite. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immunodéprimés (splénectomisés, alcool-tabagiques, VIH+).

Resté très sensible aux antibiotiques jusque dans les années 60, la première souche clinique résistante à la pénicilline a été décrite en 1967 en Australie (1) et la multirésistance aux antibiotiques en 1977 en Afrique du Sud (2). En France, la diminution de la sensibilité à la pénicilline G apparaît en 1979 (3) et sera surveillée à partir de 1984 par le Centre National de Référence des pneumocoques (4).

En 1997, l'étude réalisée par 18 Observatoires Régionaux sur 13487 souches montrait une diminution de la sensibilité à la pénicilline G pour 40,5 % des souches. Les souches résistantes à l'amoxicilline (1,4 %) et/ou au céfotaxime (0,3 %) étaient rares. Les pourcentages de résistance à l'érythromycine, au cotrimoxazole, à la tétracycline et au chloramphénicol étaient respectivement de 47, 40, 28 et 23 % (5).

En 1999, 21 Observatoires Régionaux répartis sur l'ensemble du territoire ont poursuivi cette étude et surveillé l'évolution de ces résistances.

### 2. Matériel et méthodes

#### 2.1. Fonctionnement, représentativité et exhaustivité des Observatoires Régionaux

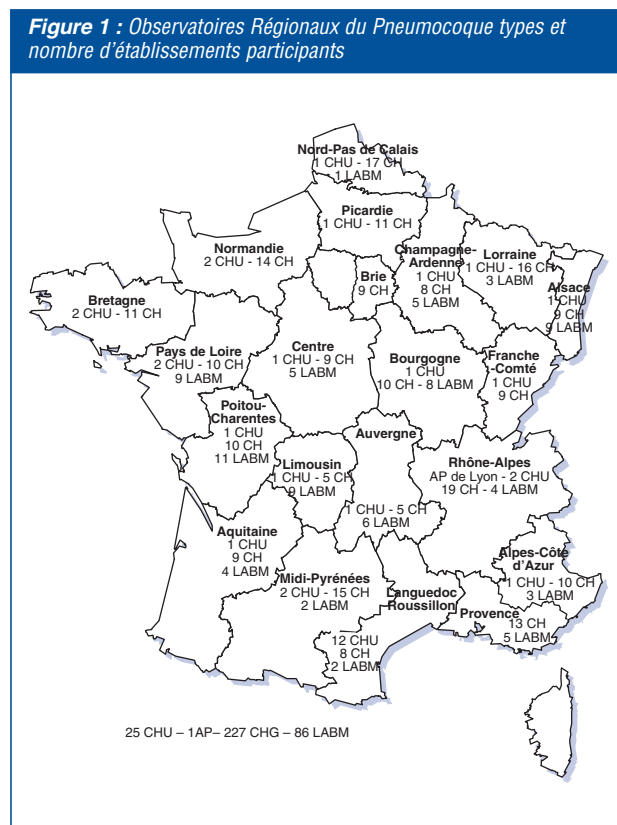
Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), définis géographiquement sur la base des régions administratives, ont effectué de janvier à décembre 1999, le recueil des renseignements sur tous les pneumocoques isolés en situation pathogène dans les différents services de microbiologie des Centres Hospitaliers et Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale participants. Ces renseignements ont été transmis au Centre Coordinateur de chaque région. Le Centre Coordinateur Régional a collecté les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP), réalisé la détermination des CMI par la méthode de référence de dilution des antibiotiques en milieu gélosé, et sérotypé les PSDP. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel 4D.

Toutes les catégories d'établissements hospitaliers ont contribué à l'enquête : 25 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), l'AP Lyon, 227 Centres Hospitaliers (CH) et 86 Laboratoires d'Analyses de Biologie Médicale (LABM), couvrant 21 régions ;

### LES POINTS ESSENTIELS :

- **5 192 et 11 564 cas isolés** chez l'enfant et l'adulte respectivement ont été évalués en 1999 pour la sensibilité à 5 familles d'antibiotiques.
- **Chez l'enfant, la sensibilité diminuée** était de 52,7 % pour la pénicilline G, 31,6 % pour l'amoxicilline, 22 % pour le céfotaxime, 65 % pour l'érythromycine, 50,4 % pour le cotrimoxazole, 36,1 % pour la tétracycline et 29,1 % pour le chloramphénicol.
- **Chez l'adulte, elle était respectivement** de 39,8 %, 23,3 %, 15 %, 47,8 %, 37,9 %, 29,9 % et 22,7 %.
- **De 1997 à 1999 la résistance** a globalement augmenté chez l'enfant et chez l'adulte pour l'ensemble des antibiotiques étudiés.
- **En Europe, la France fait partie** des pays les plus affectés par la résistance du pneumocoque aux antibiotiques.

seule la Corse et la région Ile de France dans son intégralité (figure 1) ne sont pas représentées.



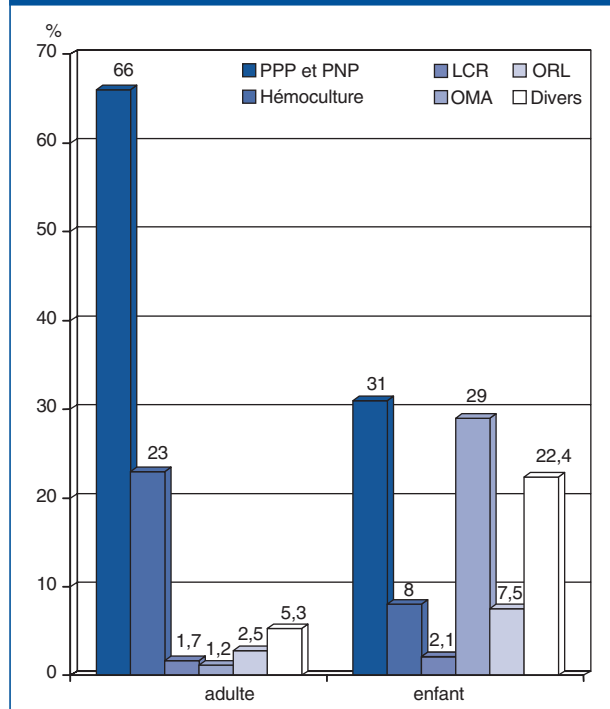
Depuis 1995 et tous les deux ans, sur une période d'un an, les ORP ont surveillé la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques et sérotypé les PSDP.

## 2.2. Données recueillies

Chez tout patient, hospitalisé ou venant en consultation externe, pour lequel une souche de pneumocoque a été isolée en situation pathogène quelle que soit sa sensibilité aux antibiotiques, l'âge, le sexe du patient et la nature du prélèvement ont été renseignés. Les sites de prélèvements retenus sont les suivants : hémocultures (HEM), liquide céphalo-rachidien (LCR), prélèvements pulmonaires non protégés (PNP ; expectoration, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire), prélèvements pulmonaires Protégés (PPP : brosse et liquide pleural (LPL)), prélèvements de sinus (ORL), prélèvements de pus d'oreille (OMA), prélèvements divers (oculaire (OPH), d'origine materno-fœtale (MFO), articulaire (ART) et d'autres sites (AUT)).

Chez l'adulte, la majorité des souches isolées (89 %) provient de prélèvements d'origine pulmonaire (66 %) et d'hémocultures (23 %). Chez l'enfant, 80 % des souches proviennent de prélèvements d'origine pulmonaire (31 %), de pus d'oreille (29 %), de prélèvements d'origine oculaire (12 %) et d'hémocultures (8 %) (figure 2).

**Figure 2 : Origine des Pneumocoques isolés chez l'adulte et l'enfant en France en 1999**



## 2.3. Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques et sérotypage

La mesure de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée après élimination des doublons : une seule souche de même antibiotype a été conservée par malade (6). L'activité inhibitrice de l'érythromycine, de la tétracycline, du cotrimoxazole, du chloramphénicol, de la rifampicine et de l'oxacilline (disque chargé à 5 mcg) a été évaluée par la méthode de diffusion en gélose et/ou à l'aide de la galerie ATB-pneumo® (bioMérieux – Marcy l'Etoile – France). L'interprétation des résultats a été faite selon les critères du Comité Français de l'Antibiogramme 1999 (7).

Pour toutes les souches dont le diamètre d'inhibition de l'oxacilline était inférieur à 26 mm, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime ont été mesurées par la méthode E-test® (selon les recommandations de AB-Biodisk-Solna – Suède), ou par la galerie ATB-Pneumo®, ou par la galerie PNEUMO CMI® (International Microbio-Signes – France) dans chaque laboratoire participant. Ces souches ont ensuite été adressées au Centre Coordinateur de chaque Observatoire qui a réalisé les CMI par la méthode de référence en milieu gélosé pour ces 3 antibiotiques. Toutes les souches de PSDP ont été sérotypées à l'aide de latex réactifs sensibilisés par les anticorps spécifiques du sérotype 14 ou des sérogroupes 6, 9, 15, 19 et 23 (bioMérieux – Marcy l'Etoile – France).

**Contrôle de qualité :** Des souches de *S. pneumoniae* provenant du Centre de Référence des pneumocoques (P. Gueslin) étaient

intégrées comme contrôle de qualité par les Centres Coordinateurs. Ces souches étaient fournies avec les valeurs de CMI attendues (mg/L) pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime : soit respectivement souche N° 53 858 : 0,016 ; 0,016 ; 0,016 – souche N° 32 475 : 4 ; 8 ; 4 – souche N° 16 000 : 0,5 ; 0,064 ; 0,125. Les résultats des contrôles de qualité correspondent aux résultats attendus avec une CMI d'écart au maximum.

### 3. Résultats

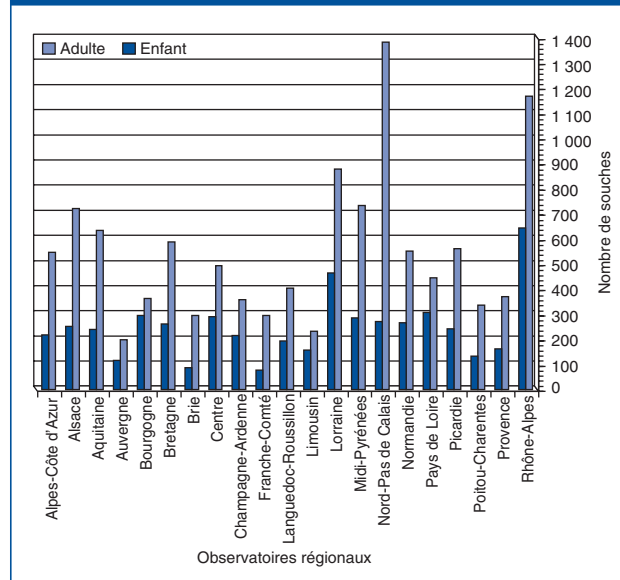
#### 3.1. Tendances

Les Observatoires Régionaux ont ainsi étudié : 5192 souches de pneumocoques isolées chez des enfants (< 16 ans) et 11 564 chez des adultes provenant de 16909 prélèvements cliniques (figure 3).

L'activité de l'érythromycine, du cotrimoxazole, de la tétracycline et de la rifampicine a été étudiée respectivement sur 95,5 ; 89,2 ; 89,8 et 92,2 % des souches collectées. L'activité du chloramphénicol a été mesurée sur 51 % des souches, soit 8536 souches. Les pourcentages de résistance du pneumocoque (Résistant + Intermédiaire) sont de 53,0 % à l'érythromycine, de 41,7 % au cotrimoxazole, de 31,8 % à la tétracycline, de 0,5 % à la rifampicine et de 24,6 % au chloramphénicol.

La détermination de la sensibilité aux bêta-lactamines a été faite sur 92,3 % des souches : 44,0 % des pneumocoques sont de sensibilité diminuée à la pénicilline G, 26,0 % à l'amoxicilline et 17,1 % au céfotaxime ; 12,3 % des souches isolées sont résistantes à la pénicilline G (CMI > 1 mg/L) 1,8 % à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) et 0,4 % au céfotaxime (CMI > 2 mg/L).

Figure 3 : Nombre de souches isolées chez l'adulte et chez l'enfant dans chaque observatoire régional en 1999



#### 3.2. Résistance selon l'âge et le type de prélèvement

Les résultats figurent dans les tableaux 1 et 2.

Chez l'enfant, quelque soit l'antibiotique, à l'exception de la rifampicine, les pourcentages de résistance varient avec le site de prélèvement et sont toujours les plus élevés dans les pus d'oreille : environ 2 souches sur 3 ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G et/ou sont résistantes à l'érythromycine, alors qu'une souche sur 2 l'est au cotrimoxazole. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime environ 1/3 des souches ont une sensibilité anormale, mais les souches de haut niveau de résistance restent rares, respectivement 2,8 % et 0,5 %.

Tableau 1 Résistance (I+R) à CINQ antibiotiques de pneumocoques isolés en situation pathogène chez l'enfant et chez l'adulte en France en 1999

Groupe	Erythromycine %	Cotrimoxazole %	Tétracycline %	Rifampicine %	Chloramphénicol %
<b>Enfants (n = 5192 ; 31 %)</b>					
<b>Souches testées</b>	<b>94,8</b>	<b>88,2</b>	<b>89,8</b>	<b>91</b>	<b>50,3</b>
<b>Souches résistantes (I+R)</b>	<b>65,0</b>	<b>50,4</b>	<b>36,1</b>	<b>0,7</b>	<b>29,1</b>
LCR (n = 113)	56,3	43,2	32,6	0	29,6
HEM (n = 424)	50,2	43,3	30,1	0,3	29,8
OMA (n = 1519)	73,2	55,4	40,6	0,4	34,0
PPP+PNP (n = 1623)	66,0	50,7	36,0	0,7	28,3
Autres prélèvements (n = 1563)	60,2	47,3	33,6	1,2	25,9
<b>Adultes (n = 11564 ; 69 %)</b>					
<b>Souches testées</b>	<b>94,5</b>	<b>88,5</b>	<b>88,5</b>	<b>91,5</b>	<b>50,6</b>
<b>Souches résistantes (I+R)</b>	<b>47,8</b>	<b>37,9</b>	<b>29,9</b>	<b>0,4</b>	<b>22,7</b>
LCR (n = 199)	52,4	35,0	30,6	0	28,0
HEM (n = 2696)	42,6	36,8	26,6	0,4	24,0
OMA (n = 332)	58,9	42,3	33,2	0,4	33,0
PPP+PNP (n = 7723)	49,8	38,9	31,2	0,4	22,1
Autres prélèvements (n = 718)	40,8	31,6	27,1	0,1	18,8

## Résistance aux antibiotiques

<b>Tableau 2</b> Niveau de sensibilité à la pénicilline G, à l'amoxicilline et au céfotaxime de pneumocoques isolés en situation pathogène chez l'enfant et chez l'adulte en France en 1999			
<b>Groupe</b>	<b>% Pénicilline G</b>	<b>% Amoxicilline</b>	<b>% Céfotaxime</b>
<b>Enfants (n = 5192 ; 31 %)</b>			
Souches testées	90,7	90,7	90,7
Souches intermédiaires	36,9	28,8	21,3
Souches résistantes	15,8	2,8	0,7
<b>Total : I + R</b>	<b>52,7</b>	<b>31,6</b>	<b>22,0</b>
<b>HEM (n = 424)</b>			
Souches intermédiaires	31,7	19,1	15,1
Souches résistantes	10,1	1,9	0
<b>Total : I + R</b>	<b>41,8</b>	<b>21,0</b>	<b>15,1</b>
<b>OMA (n = 1519)</b>			
Souches intermédiaires	45,5	34,2	26,7
Souches résistantes	18,1	2,8	0,5
<b>Total : I + R</b>	<b>63,6</b>	<b>37,0</b>	<b>27,2</b>
<b>PPP+PNP (n = 1623)</b>			
Souches intermédiaires	36,8	30,8	21,6
Souches résistantes	17,4	3,5	1,2
<b>Total : I + R</b>	<b>54,2</b>	<b>34,3</b>	<b>22,8</b>
<b>Autres prélèvements (n = 1563)</b>			
Souches intermédiaires	31,1	24,1	17,7
Souches résistantes	13,2	2,4	0,6
<b>Total : I + R</b>	<b>44,3</b>	<b>26,5</b>	<b>18,3</b>
<b>Adultes (n = 11564 ; 69 %)</b>			
Souches testées	93,2	93,2	93,2
Souches intermédiaires	29,1	22	14,7
Souches résistantes	10,7	1,3	0,3
<b>Total : I + R</b>	<b>39,8</b>	<b>23,3</b>	<b>15</b>
<b>HEM (n = 2696)</b>			
Souches intermédiaires	26,6	20,7	14,4
Souches résistantes	10,6	0,8	0,1 (= 3 souches)
<b>Total : I + R</b>	<b>37,2</b>	<b>21,5</b>	<b>14,5</b>
<b>PPP+PNP (n = 7723)</b>			
Souches intermédiaires	30,7	23	14,6
Souches résistantes	10,7	1,5	0,4
<b>Total : I + R</b>	<b>41,4</b>	<b>24,5</b>	<b>15,0</b>
<b>ORL (n = 332)</b>			
Souches intermédiaires	32,6	24,3	20,7
Souches résistantes	12,8	1,8	0
<b>Total : I + R</b>	<b>45,4</b>	<b>26,1</b>	<b>20,7</b>
<b>Autres prélèvements (n = 718)</b>			
Souches intermédiaires	23,2	16,5	13,1
Souches résistantes	9,3	1,2	0,4
<b>Total : I + R</b>	<b>32,5</b>	<b>17,7</b>	<b>13,5</b>

Les souches d'origine pulmonaire ont toutes une fréquence de résistance moindre que les souches de pus d'oreille, à l'exception des souches de haut niveau de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime, respectivement 3,5 % et 1,2 %.

Dans les hémocultures, la diminution de sensibilité est moindre que dans chacun des autres prélèvements ; 41,8 % des souches sont des PSDP. Les souches de haut niveau de résistance à l'amoxicilline sont là aussi peu fréquentes (1,9 %) et aucune souche n'a été trouvée résistante au céfotaxime. Dans le LCR (tableau 3) le pneumocoque isolé est un PSDP dans 45 % des cas. La sensibilité à l'amoxicilline est diminuée pour 22,3 % des souches et 3 d'entre elles ont été trouvées résistantes. La diminution de sensibilité au céfotaxime se retrouve chez 19,6 % des souches mais aucune souche résistante n'a été isolée. Sur l'ensemble de ces souches, 38 souches (33,9 %) avaient une CMI ≥ 0,5 mg/L pour l'amoxicilline et 32 souches (28,5 %) pour le céfotaxime.

Tableau 3		Répartition des pneumocoques de sensibilité diminuée aux β-lactamines dans le LCR selon l'âge. France 1999	
Catégorisation clinique CMI en mg/L	Nombre de souches		
	ENFANT n = 113 112 souches testées	ADULTE n = 199 197 souches testées	
<b>Pénicilline G :</b>			
Souches intermédiaires (0,06 < CMI ≤ 1)	36	≈ 45 %	55
Souches résistantes (CMI > 1)	15	PSDP	19
<b>Amoxicilline * :</b>			
Souches intermédiaires (0,5 < CMI ≤ 2)	22		36
Souches résistantes (CMI > 2)	3		0
<b>Céfotaxime * :</b>			
Souches intermédiaires (0,5 < CMI ≤ 2)	22		25
Souches résistantes (CMI > 2)	0		0

\* nb de souches ayant une CMI à 0,5mg/L : amoxicilline 13 souches isolées chez l'enfant, 17 souches chez l'adulte, céfotaxime 10 souches isolées chez l'enfant, 29 souches chez l'adulte

Chez l'adulte comme chez l'enfant (tableau 1), la fréquence de résistance varie selon les prélèvements, et c'est l'érythromycine qui présente les écarts les plus grands (58,9 % en ORL vs 40,8 % pour les « autres prélèvements »). Quelle que soit la nature du prélèvement, y compris dans les hémocultures, la résistance est élevée pour érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole et chloramphénicol. La rifampicine fait exception avec moins de 0,5 % de résistance. La diminution de sensibilité aux bêta-lactamines (tableau 2) concerne tous les prélèvements et comme pour les autres antibiotiques, c'est en ORL qu'elle est la plus élevée. En 1999, dans les hémocultures, la fréquence des PSD aux bêta-lactamines est proche de celle retrouvée dans les

prélèvements pulmonaires (PPP et PNP). Les hauts niveaux de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime sont rares et n'excèdent pas 1,8 % pour l'amoxicilline et 0,5 % pour le céfotaxime.

Dans le LCR, le pneumocoque isolé est un PSDP dans 37 % des cas chez l'adulte (tableau 3). Aucune souche résistante à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'a été isolée dans les méningites, mais 53 souches (26,8 %) pour amoxicilline et 54 souches (27,4 %) pour céfotaxime ont une CMI égale ou supérieure à 0,5 mg/L.

### 3.3. Sérotypage

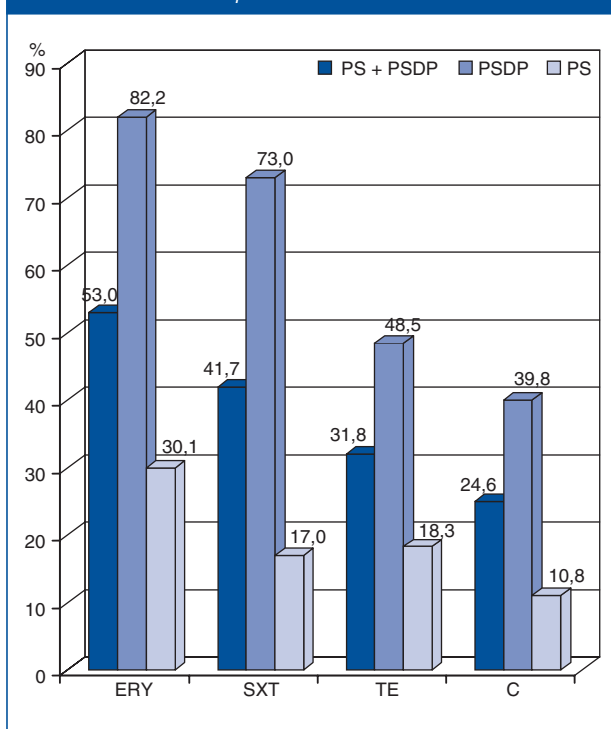
Quant aux sérotypes des PSDP isolés chez l'enfant, la prédominance du sérotype 23 distingue les prélèvements pulmonaires des autres prélèvements et l'importance du sérotype 19 caractérise les pus d'oreille. Chez l'adulte, la prédominance du sérotype 14 distingue les hémocultures des autres prélèvements.

Dans les LCR (tableau 4) les sérotypes 6 et 14 sont les plus fréquents chez l'enfant alors que chez l'adulte les souches de sérotype 23 et 19 prédominent. Une des trois souches résistantes à l'amoxicilline chez l'enfant appartenait au sérotype 23, les deux autres au sérotype 14. Un certain nombre de PSDP isolés de LCR sont non sérotypables avec les 6 réactifs latex utilisés (4 souches chez l'enfant et 2 souches chez l'adulte).

Tableau 4		Répartition des sérotypes des PSDP isolés du LCR chez l'enfant et chez l'adulte. France 1999	
Sérotypes	PSDP sérotypés		Effectif (%)
	ENFANT n = 67	ADULTE n = 97	
6	26,5		13,3
9	2,9		13,3
14	23,5		11,2
15	0		5,1
19	13,2		16,3
23	16,2		27,6
NT	7,8 (n = 4)		2,2 (n = 2)

### 3.4. Multirésistance

La proportion de souches résistantes à l'érythromycine, au cotrimoxazole et à la tétracycline varie selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G (figure 4) : parmi les PSDP, la résistance est de 82,2 % pour l'érythromycine, 73,0 % pour le cotrimoxazole, 48,5 % pour la tétracycline, 39,8 % pour le chloramphénicol. Les souches sensibles à la pénicilline G n'affichent respectivement que 30,1 % de résistance à l'érythromycine, 17,0 % au cotrimoxazole, 18,3 % à la tétracycline et 10,8 % au chloramphénicol. La multirésistance des PSDP varie peu selon l'âge.

**Figure 4 : Résistance du Pneumocoque aux antibiotiques selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G**

### 3.5. Différences régionales

• Tous prélèvements confondus, la résistance du pneumocoque aux antibiotiques varie significativement selon les régions. La moyenne pour la France et les extrêmes régionales figurent dans le tableau 5. En moyenne, 30 % des pneumocoques ont été isolés chez des enfants ; néanmoins, le recrutement Enfant/Adulte est variable selon les régions : allant de 16 % d'enfants en Nord-Pas-de-Calais, à 46 % en Bourgogne (figure 3). La répartition des types de prélèvements varie également selon les Observatoires : 11 % d'hémocultures en Lorraine et 29 % en Franche Comté, 4 % de prélèvements d'oreille en Champagne et 18 % en Auvergne.

Pour les extrêmes régionales présentées dans le tableau 5, les pourcentages de résistance, tous prélèvements confondus, sont les plus élevés en Normandie, dans la Brie et en Aquitaine. Si le recrutement Enfant en Normandie est proche de la moyenne France (32,5 vs 30,6 %) il n'en est pas de même pour la Brie et l'Aquitaine où les enfants représentent 23 % du recrutement dans ces deux Observatoires. Les taux de résistance régionale les plus bas sont constatés en Alsace, Midi-Pyrénées et Pays de la Loire. Le recrutement Enfant pour les deux premiers Observatoires est inférieur à la moyenne, en revanche les Pays de la Loire ont recruté 40 % d'enfants.

• Chez l'adulte, les prélèvements pulmonaires (PPP et PNP) représentent près de 70 % des prélèvements et les pourcentages de résistance du pneumocoque aux antibiotiques sont élevés. Pour les régions de forte prévalence de résistance, seule l'Aquitaine avec 70,5 % de prélèvements

pulmonaires est proche de la moyenne France (67,9 %), la Brie et la Normandie n'ayant respectivement que 50 et 59,4 % de prélèvements pulmonaires. Pour les Observatoires de basse prévalence, 68 % et 76,5 % de prélèvements pulmonaires pour Midi-Pyrénées et Alsace ; en revanche les Pays de Loire n'ont réalisé que 51,7 % de ce type de prélèvements.

**Tableau 5** Résistance du pneumocoque (%) aux antibiotiques selon les régions

	Moyenne France	Extrêmes Régionales		
Pénicilline G	44 %	Pays de Loire Brie	32 % 60 %	P < 0,0005
Erythromycine	53 %	Alsace Brie	39 % 66 %	P < 0,0005
Cotrimoxazole	42 %	Alsace Normandie	33 % 51 %	P < 0,0005
Tétracycline	32 %	Alsace Brie	24 % 38 %	P < 0,0005
Chloramphénicol	24,5 %	Midi Pyrénées Aquitaine	15,4 % 32 %	P < 0,0005

Chez l'enfant, c'est dans les pus d'oreille que la résistance est la plus fréquente ; les pus d'oreille représentent 29 % des prélèvements. La Brie avec 18 % et l'Aquitaine avec 25,5 % sont inférieures à la moyenne, la Normandie elle, dépasse la moyenne française avec 46 %. Pour les Observatoires de faible prévalence, les Pays de la Loire (22,4 %) et Midi-Pyrénées (15 %) ont un faible recrutement mais l'Alsace avec 33 % de pus d'oreille présente un recrutement supérieur à la moyenne.

• Pour les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte, les pourcentages de résistance aux antibiotiques montrent des écarts importants. Les PSDP varient de 24,7 % en Alsace à 52,3 % en Poitou-Charentes (moyenne France 37 %). La résistance à l'érythromycine varie de 28,6 % en Alsace et Rhône-Alpes à 57,3 % en Languedoc, pour le cotrimoxazole de 28,1 % en Provence à 53,3 % en Aquitaine, et pour le chloramphénicol de 10,5 % en Pyrénées à 38,7 % en Limousin.

• Le résultat du sérotypage des PSDP tous prélèvements confondus met en évidence une prédominance du sérotype 23 dans 13 Observatoires. Quant aux sérotypes de PSDP isolés des hémocultures, pour 18 Observatoires le sérotype 14 est majoritaire alors que dans 2 Observatoires c'est le sérotype 23 qui est le plus fréquent. En Brie ces 2 sérotypes coexistent dans les mêmes proportions, alors qu'en Auvergne le sérotype 9 partage la première place avec le sérotype 23. Dans certains Observatoires, le taux de souches de PSDP non typables avec les 6 latex utilisés est élevé, ce qui n'avait pas été constaté les précédentes années : Côte d'Azur 29 %, Provence 22 %, Poitou 20 %, Rhône Alpes 17,5 %, Pays de la Loire 17 %, Languedoc 15 %, Midi-Pyrénées 14 %.

#### 4. Discussion

Cette enquête a permis d'évaluer, sur un grand nombre de souches, selon l'âge et le type de prélèvement, la sensibilité de *S. pneumoniae* aux principaux antibiotiques en 1999 dans 21 régions de France réparties sur l'ensemble du territoire national. L'étude des 16909 prélèvements confirme les caractéristiques de la résistance rapportée dans la littérature. Globalement la prévalence des PSDP isolés chez l'enfant reste supérieure à celle de l'adulte (52,7 % vs 39,8 %) et cette différence se retrouve pour tous les antibiotiques (érythromycine 65 % vs 47,8 %, cotrimoxazole 50,4 % vs 37,9 %, tétracycline 36,1 % vs 29,9 %).

Les pourcentages de résistance varient selon les antibiotiques, les prélèvements et l'âge (érythromycine 73,2 % dans les pus d'oreille de l'enfant vs 42,6 % dans les hémocultures de l'adulte ou, toujours dans les pus d'oreille de l'enfant érythromycine 73,2 % vs cotrimoxazole 55,4 %). C'est pourquoi le suivi de l'évolution de la résistance devrait toujours se faire pour chaque antibiotique, par prélèvement et selon l'âge.

Ces fréquences élevées de résistance du pneumocoque aux antibiotiques en 1999 confirment la place de la France parmi les pays d'Europe les plus affectés par la dissémination de la résistance à la pénicilline G mais aussi aux autres antibiotiques (8).

De 1997 à 1999, la résistance a augmenté pour les cinq antibiotiques quel que soit le prélèvement et l'âge à l'exception du cotrimoxazole dans les pus d'oreille de l'enfant (55,4 % en 1999 vs 58,0 % en 1997). Pour les bêta-lactamines si l'on constate une légère progression des PSDP dans ces mêmes pus d'oreille (63,6 % vs 58,9 %) en revanche les pourcentages de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime ont légèrement diminué (respectivement 37 % vs 40 % et 27,2 % vs 28,5 %) ; cependant un plus grand nombre de souches ont une CMI > 2mg/l (respectivement 2,8 % vs 2,2 % et 0,5 % vs 0,3 %). Chez l'adulte, on constate un resserrement des pourcentages de résistance à la pénicilline G entre les souches isolées des hémocultures et celles des prélèvements pulmonaires (respectivement (37,2 % et 41,4 % en 1999 vs 29 % et 44,6 % en 1997).

Cette plus forte augmentation de la résistance dans les hémocultures, quel que soit l'âge, concerne tous les antibiotiques mais elle est plus marquée pour l'érythromycine (chez l'enfant 50,2 % vs 41,9 % – chez l'adulte 42,6 % vs 31 %) et le cotrimoxazole (chez l'enfant 43,3 % vs 35 %). Les taux de résistance des souches isolées d'hémocultures qui restaient très inférieurs à ceux caractérisant les souches isolées des autres prélèvements jusqu'en 1997 sont aujourd'hui préoccupants.

En ce qui concerne les LCR, chez l'enfant, les pourcentages de souches dont la CMI est  $\geq 0,5$  mg/L à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'ont pas augmenté par rapport à 1997

(respectivement 33,9 % en 1999 vs 36,2 % en 1997 et 28,5 % vs 34,7 %) mais 3 souches avaient une CMI > 2 mg/L pour l'amoxicilline. Chez l'adulte, bien qu'aucune souche résistante n'ait été isolée, le pourcentage de souches de CMI  $\geq 0,5$  mg/L a considérablement augmenté tant pour l'amoxicilline (26,9 % en 1999 vs 16,9 % en 1997) que pour le céfotaxime (27,4 % vs 17,8 %). Les recommandations les plus strictes de la Conférence de Consensus sur les méningites purulentes communautaires sont plus que jamais applicables (9).

La Multirésistance, qui varie selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G, laisse peu de place à l'alternative en cas de PSDP. L'évolution des pourcentages des souches multirésistantes entre 1997 et 1999 est faible pour le cotrimoxazole et la tétracycline (respectivement 73 % vs 72,6 % et 48,5 % vs 45,5 %) plus nette pour l'érythromycine (82,2 % vs 75,5 %).

L'hétérogénéité régionale rapportée antérieurement par le Centre National de Référence des Pneumocoques (4), constatée en 1995 par les Observatoires (10) et confirmée en 1997 (5), reste une réalité. La répartition Enfant/Adulte dans les Observatoires, tout comme les habitudes diagnostiques, ne peuvent à elles seules expliquer ces différences régionales. Cette hétérogénéité régionale valide la mise en place d'études sur le suivi de la résistance dans les régions.

#### 5. Conclusion

Cette enquête multirégionale en collectant de nombreuses informations permet une meilleure connaissance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques dans chaque région ; elle devrait susciter et alimenter les échanges entre microbiologistes et cliniciens sur les approches thérapeutiques des pathologies où le pneumocoque est susceptible d'être en cause. Les différences régionales constatées, mais non expliquées devraient inciter à des études plus poussées sur la dissémination de la résistance, les consommations d'antibiotiques et les habitudes thérapeutiques régionales. En 2001, une collaboration s'est instaurée avec le Centre National de Référence des Pneumocoques (Pr L.Gutmann, Dr E. Varon). Un nouveau protocole étudiant la sensibilité aux antibiotiques et le sérotypage de toutes les souches de pneumocoques isolées de LCR, hémocultures et pus d'oreille a été mis en place. Ainsi le prochain état des lieux assurera le suivi de l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques mais il devrait également contribuer à évaluer et/ou adapter la prévention vaccinale.

## 6. Références

- HANSMAN D., BULLEN M.M. A resistant pneumococcus. *Lancet*, 1967, **2** : 264-265
- APPELBAUM P.C., BHAMJOE A., SCRAGG J.N., HELLET A.S. and COOPER R.C. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet*, 1977, **ii** : 995-997.
- GESLIN P., BUU HOÏ A., FRÉMAUX A., ACAR J.F. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : an epidemiological survey in France. 1970-1990. *Clin. Infect. Dis.* 1992, **15** : 95-98.
- Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité . Année 1997. P. Geslin.
- ROUSSEL-DELVALLEZ M., DEMACHY M.C., VERNET-GARNIER V., CATTIER B., COTTIN J., DENIS F., DUPONT M.J., FAUCHÈRE J.L., FOSSE T., LAURANS G., MAUGEIN J., PÉCHINOT A., SIROT J., THIERRY J., VAUCEL J., VERGNAUD M., WEBER M., CHARDON H. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques en France en 1997. BEA, n°2 – France 1997.
- PÉAN Y., JARLIER V., Recommandations méthodologiques du Conseil scientifique de l'ONERBA pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques, *La Lettre de l'Infectiologue* 1999 ; XIV : 121-125.
- Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie – 1999.
- DEBBIA E.A., SHITO G.C., PESCE A., MARCHESE A. Epidemiology of resistance to antimicrobial drugs in the major respiratory pathogens circulating in Europe. *Infection* 1999, **27** : (suppl 2)S 9-12.
- 9<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires . *Med. et Mal. Inf.* 1996, Tome 26 (suppl. Février) : 1-8.
- WEBER M., LAURANS G., CHARDON H., MAUGEIN J., ROUSSEL DELVALLEZ M., AUCHER PH., FOSSE T., DUPONT M.J. Prevalence of antibiotic resistant pneumococci in French countries in 1995. Abstract C44 in 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada.
- D. Riehm, J. Roth, A.M. Wolfsender – LAM Strasbourg ; D. de Briel, I. Grawey – CHG Colmar ; P. Barrand, C. Monsch – LAM Colmar ; A. Trevoux – CH Mulhouse ; M. Chabot – CH Lutterbach ; J.M. Gathrat – LAM Mulhouse ; D. Buthiau – Clinique Mulhouse ; K.S. Silhadi – CHG Saverne.

**Observatoire Aquitaine** J. Maugein – CHU Haut-Levêque Bordeaux ; A. Arminaud du Châtelet, J.-P. Lafargue – CHG Dax ; M.-C. Beziau – CHU St-André Bordeaux ; F. Boineau – CHU Pellegrin Bordeaux ; Dr Coumenges, C. Fabe – LAM Bergerac ; J.P. Brochet – LAM Exalab Bordeaux ; B. Cancey – CHG Villeneuve/Lot ; D. Cassignard – CHI.C. Marmande ; M.-P. Denjean – CHG Agen ; P. Lehours – CHU Hop. Enfants Bordeaux ; I. Fischer – LAM Ruffie Bordeaux ; G. Larrouy – CHG Arcachon ; B. Dutilh – LAM Marsan Bordeaux ; C. Rougier – CHG Mont-de-Marsan ; S. Fourmau – LAM Blaye ; Dr Coue – Hôpital R. Piqué Bordeaux ; R. Sanchez – CHG Périgeux ; C. Tamarelle – CHG Langon ; Dr Jullin – LAM St-Sernin Bordeaux.

**Observatoire Auvergne** J.Sirot, C. Chanal, J.P. Romaszko – CHU Clermont Ferrand ; J.C. Poupart – LAM Cournon ; P. Chatron, S. Roux, S. Lochu – LAM Clermont Ferrand ; T. Talvart – LAM Pont du Chateau ; M.C. Poupart – CHG Riom ; S. Laluque – CHG Montluçon ; P. Serres, D. Roche, C. Lajoinie – LAM Aurillac ; M. Deby, E. Carroy – LAM Thiers ; M. Villemain, X. Charmes – CHG Aurillac ; A. Plaidy – CHG Vichy ; J.L. Fey, D. Verzeaux – LAM Ambert ; J.C. Delpech – CHG Mauriac.

**Observatoire Bourgogne** A. Péchinot , M. Prueaux – CHU Dijon ; Garnier – LAM Bruant Dijon ; Robert – LAM Dijon ; Eap – CH Semur en Auxois ; Peyrard – CH Beaune ; Menouni – CH Chatillon ; Vermee – CH Decize ; Lauby – CH Nevers ; Ferrand – LAM Nevers ; Maisonobe – CH Joigny ; Reisz – CH Montceau ; Jorion – LAM Le Creusot ; Severac – CH Chalon sur Saône ; Schwedenmann – CH Sens ; Simard – LAM Auxerre ; Betz – CH Avallon ; Pomelle – LAM Chalon sur Saône ; Lequeu – LAM Dijon ; Siré – CH Chalon sur Saône.

**Observatoire Bretagne** M.L. Abalain, G. Lelay, D. Tandé – CHU Brest ; M. Anguill – CH Guingamp ; M.-J. Dufour, J.L. Laborie – CH Lannion ; J.F. Ygout – CH Lorient ; E. Gardien. – CH Morlaix ; J.Y. Esvant – CH Paimpol ; Le Gac – CH Pont L'Abbé ; H. Sylvestre – Pontivy ; F. Geffroy – CH Quimper ; H. Senechal, J.P. Aubry – CH Quimperlé ; J.-L. Avril, P.Y.Donnio, L. Desbordes, C. Heurtin, S. Jaubert, J. Minet, M. Perrin – CHU Rennes ; J. Vaucel – CH St Brieuc ; P. Pouedras – CH Vannes.

**Observatoire Brie** M.C. Demachy – CH Meaux ; D. Demontrond – CH Forcilles ; P.Guiet – CH Nemours ; A. Artigou – CH Melun ; D. Lucet – CH Montereau ; M.J. Cuyeu – CH Coulommiers ; B. Hacquard, T. Rason – CH Lagny ; F. Pateyron – CH Provins ; C. Benoit – CH Fontainebleau.

## Participants aux 21 ORP

**Observatoire Alsace** F. Jehl, V. Murbach, H. Monteil, L. Linger, C. Renault, R. Dillenseger – CHU Strasbourg ; A. Heidt – CHG Haguenau ; C. Lemblé – CHG Sélestat ; J.L. Flipo – CHG Wissembourg ; P. Kientz – LAM Haguenau ; D. Izraelewicz – Clinique Haguenau ; J.C. Drzewinski,



**Observatoire Centre** B. Cattier, R. Quentin – CHU Tours ; J. Loulergue – CHU Trousseau Tours ; M.Gavignet – CH Bourges ; M.Cahiez – LAM Lescaroux Chateauroux ; J. Akli – CH Blois ; P.Laudat LAM Arnaud Tours ; A.Lapointe – CH Amboise ; P.Harriau – LAM Beaumont en Veron ; L.Bret – CHR Orleans ; J.Carbonnelle – CHG Montargis ; J.L.Graveron – LAM Fleury-Les-Aubrais ; A.Secher – CH Chartres ; J.C.Cartron – CHG Dreux ; P. Amirault – CH Vierzon ; M.N. Adam – CH Chateaudun.

**Observatoire Champagne Ardenne** V. Vernet-Garnier, L. Brasme, J. Madoux – CHU Robert Debré Reims ; C. Eloy – CH Troyes ; J.P. Verquin – LABM Reims ; J.M. Garnier – LABM Reims ; V.Doat – Chalons en Champagne ; C. Lafaurie – CH Epernay ; P. Bineau – CH Saint Dizier ; C. Alba-Sauviat – CH Chaumont ; D. Gaupillat – LABM Chaumont ; D. Simeon – CH Langres ; C. Auvray – CH Charleville-Mézières ; L.Thellier – LABM Charleville – Mézières ; D. Wanlin – LABM Sedan ; F. Imbs – CH Vitry le François.

**Observatoire Côte d'Azur** T. Fosse – CHU Nice ; D. Bertei, R. Donsimoni, Valayer – CH Ajaccio ; V. Blanc, M.F. Raynaud – CH Antibes ; V. Kubiniek, T. Bernais – LAM Bactival ; D. Neri, F. Carmagnol – CH Cannes ; G. Bensa – LAM Chaudon Nice ; C. Zumbo – CH Draguignan ; M. Barkate – LAM Dubreuil ; M. Mora, G. Sainmont – CH Fréjus ; C. Sassy, M. Cornelis – CH Grasse ; M.F. Masseyef – Institut Tzanck St Laurent du Var ; D. Landragin, B. Augier – CH Lenval ; S. Gabriel – CH Monaco ; S. Albaranes – CHS Ste Marie ; C. Buisson-Touati, C. Giraud-Morin, C. Luciano, N. Donadey, A. Incerti – CHU Nice.

**Observatoire Franche-Comté** M.-J. Dupont – CHU Besançon ; G. Cellier – CH Belfort ; H. Tronel – CH Dole ; E. Louvrier – CH Gray ; L. Bruand – CH Lons-le-Saulnier ; P. Moritz – CHI Lure Luxeuil ; C. Febvre – CH Montbéliard ; M. Bonnin – CH Pontalier ; P.Chantelat – CH Vesoul ; F. Mermet – CH Saint-Claude.

**Observatoire Languedoc-Roussillon** Mme Laaberki, M. Brun, Dr Perez – CHU Montpellier ; Dr Julien – CH Beziers ; Dr Reffay, Dr Abarrans – Sète ; Dr Gal-Rascol, Dr Pallisson, Dr B. Drouillard – CHU Montpellier ; Dr Tourrand – Alès ; Dr Khatib – Bagnols/Cèze ; Pr Ramuz, Dr Bouziges – Nîmes ; Dr Lamarca – Narbonne ; Dr Larroque – Carcassonne ; Dr Rouviere – Mende ; Dr Lecaillon, Dr Guedet – Perpignan.

**Observatoire Limousin** M.C. Ploy, F. Denis, Dr Martin – CHU Limoges ; Dr Gambarotto ; Dr Sommabere – CH Brive ; Dr Stach – Gueret ; Dr Pressac – Tulle ; Dr Prevost – Bourgneuf ; Dr Sommier – Ste. Feyre ; Dr Chambon – Brive ; Dr Lemaire – Limoges ; Dr Lenoir – Limoges ; Dr Guillot – Limoges ; Dr Morelet – Limoges ; Dr Chagnaud – St Junien ; Dr Storchan – Malemort ; Dr Menard – La Souterraine ; Dr Trazit – Ussel.

**Observatoire Lorraine** M. Weber, A. Lozniewsky – CHU Nancy ; F. Jurin – CHR Metz ; E. Deville – Hôpital Mont-St-Martin ; M. Mathieu – CH Verdun ; G. Weisse – CH Freyming – Merlebach ; Mr Camberlein – CH Sarrebourg ; P. Stoessel – CH Neufchâteau ; P. Emerique – CH Remiremont ; P. Roos – CH Thionville ; M.-C. Moulhade – Hôpital Belle-Isle, Metz ; Y. Germain – LAM Nancy ; A. Bina, V. Faul – LAM Carnot Lunéville ; M. Got – CH Sarreguemines ; M. Urshel – Hôpital Hospitalor, St-Avold ; E. Collot – CH Bar le Duc ; P. Dumur – LAM Bar le Duc ; Mmes Duchaine, Larminaux, Scotton – CH Epinal ; Mr Puyhardy – CH Legouest ; Mr Gérard – CH Hayange ; G. Michel – CH Saint-Dié.

**Observatoire Midi-Pyrénées** J. Lemozy – CHU Purpan Toulouse ; B. Rivière – CHG Castres ; A. Clarac – CHI Val d'Ariège ; N. Constantin – CH Lourdes ; A. Dubourdiou – CH Rodez ; G. Malher – CH St-Gaudens ; A. Courreges – CH Ariège Couserans St Girons ; M.F. Danjoux – CH de la Gespe Tarbes ; D. Clave – CHU Rangueil Toulouse ; C. Garrigue – CH Millau ; J.L. Galinier – LABM Clinique Pasteur ; J.P. Lepargneur – LABM des Carmes Toulouse ; D. Maurel – CH Villefranche du Rouergue ; A.K. Mars – CH Decazeville ; I. Ganivala, M.J. Kourta – CH Montauban ; P.J. Denys – CH Auch ; J. Assens – CH St Affrique ; A. Bailly – CH Albi ; C. Grasmick – CH Cahors.

**Observatoire Nord Pas-de-Calais** M. Roussel-Delvallez – CHRU Lille ; M. Caillaux – CH Tourcoing ; C. Cattoën – CH Valenciennes ; A. Verhaeghe – CH Dunkerque ; A. Vachée – CH Roubaix ; S. Samaille – CH St-Omer – Helfaut ; A. Decoster – CH St-Antoine ; S.Hendricx – CH Douai ; C. Tiry – CH Cambrai ; N. Reiter – CH Maubeuge ; D. Descamps – CH Béthune ; M. Marcolin – CH Arras ; F. Templier – CH Armentières ; F. Bianchi – Groupe Hopale Berck ; M. Pamecouck – CH Calais ; J.C. Herbaut – LAM Lille ; G. Paul – CH Boulogne.

**Observatoire Normandie** M. Vergnaud, R. Leclercq – CHU Caen ; H. Bourgeois – CH Evreux ; J.F. Lemeland – CHU Rouen ; T. Grancher – CH Petit-Quevilly ; C. Berlie – CH Alençon ; J. Poulain – CH Flers ; G. Gallou – CH Falaise ; C. Paris – CH Lisieux ; F. Bessis – CH Cherbourg ; C. Rennes – CH Saint-Lo ; H. Sep Hieng – CH Avranches ; J. Jehan – CH Valognes ; G. Pinon, P. Morel – CH Le Havre ; G. Grise – CH Elbeuf ; J. Carre-Cavelier – CH Bayeux ; Dr Bourgeois – CH Vernon.

**Observatoire Pays de la Loire** J. Cottin, M. Lebras – CHU Angers ; E. Bichier – CH Saumur ; E. Laurens – CH Cholet ; A. Marmonier – CH Le Mans ; E. Jaouen – CH Sable sur Sarthe ; A. Schmitt – CHS Mayenne ; M. Lievre – LAM St-Nazaire ; G Chambreuil – CH La Roche/ Yon ; Y. Le Berre – CH St-Nazaire ; H. Beljean – LAM Ancenis ; M. Langeard – LAM Chateaubriant ; G. Cheviet – LAM Nantes ; C. Chamoux, A. Reynaud – CHU Nantes ; D. Vergnot – CH Challans ; J.Y.

Le Reste – LAM Sables d'Olonne ; M. de Gastines – LAM La Roche/Yon ; M. Saïdi – LAM La Roche/Yon ; M. Darreau – LAM Angers ; M. Poirier – LAM Angers ; Mr Tharreau – LAM Segré ; D. Cossard – CH Luçon.

**Observatoire Picardie** G. Laurans, H. Mammeri, F. Daoudi – CHU Amiens ; M. Duminy – CH Abbeville ; J. Heurte – CH Beauvais ; J.-P. Darchis – CH Compiègne ; P. Lemaître – CH Creil ; J.-P. Thellier, M. Vasseur – CH Château-Thierry ; A. Sueur – CH Doullens ; J. F. Bezoc – CH Péronne ; A. Brocard – CH Senlis ; C. Bouquigny – CH Soissons ; M.-T. Albertini – CH St-Quentin ; M. Demange – CH Villiers St-Denis.

**Observatoire Poitou-Charentes** J.L. Fauchère, B. Grignon – CHU Poitiers ; Dr Hermès – LAM Angoulême ; Dr Texier – CH Angoulême ; Dr Ferrandier – LAM La Rochelle ; Dr Aubert – LAM Royan ; Dr Haas – St-Martin-de-Ré ; Dr Roche – CH Jonzac ; Dr Biessy – CH La Rochelle ; Dr Viole – CH Rochefort ; Dr Aucher – CH St-Jean d'Angely ; Dr Boizard, Dr Bruneteau – LAM Niort ; Dr Romaru – CH Niort ; Dr Chardonnet – CH Chatellerault ; Dr Antoniotti – LAM Loudun ; Dr Baillargeau, Dr Pineau – CH Nord Deux Sèvres ; Dr Carrère – CH Royan.

**Observatoire Provence** H. Chardon, O. Bellon, T.Bensaïd, E. Lagier – CH Aix en Provence ; Me Chabre – CH Arles ;

H. Lefrand – CH Avignon ; Y. Muzellec – HIA Toulon ; A. M. Nguyen, P. Brunet – CH St-Joseph Marseille ; M. Bietrix – CH Martigues ; P. Stolidi – CH Aubagne ; P. Rousselier – CH Salon-de-Provence ; A. Raoult – CH Hyères ; M.-F. Lacombe – CH Manosque ; C. Payen – CH Brignoles ; A. Merabet – LAM Clinique Clairval Marseille ; F. Duluc, Dr Fuillet – CH Cavaillon ; M. Morillon – HIA Laveran Marseille ; P. Halfon, J.M. Feryn – LAM Marseille ; L. Zangoli, J.M. Langlais – LAM Marseille ; R. Grellet – LAM Aix en Provence ; E. Chardon – LAM Pertuis.

**Observatoire Rhône-Alpes** M. Chomarar, I. Fredenucci – CHU Lyon ; F. Delubac – CH Annonay ; O. Sabot – CH Beley ; C. Fuhrmann – CAC Lyon ; C. Roure – CHU Lyon ; G. Barbé – CHU Lyon ; J.D. Perrier Gros-Claude, R. Bercion – HIA Lyon ; B. Gravagna – CH Lyon ; Y. Boucaud-Maître – CH Lyon ; P. Marthelet – CH Montélimar ; M. Boyer – CH Roanne ; A. Mandjee – CH Romans ; A. Carricajo – CHU St. Etienne ; R. Meley – LAM St. Etienne ; A. Ros – CHU St. Etienne ; P. Clergeau – CH Sallanches ; D. Fèvre – CH Vienne ; MM.N. Letouzey – CH Villefranche S/S ; A. Tixier – CH Voiron ; J. Tous – CH Chambéry ; M.E. Reverdy – CHU Lyon ; M. Célard – CHU Lyon ; J. Croizé – CHU Grenoble ; Y. Gilles – CHU Lyon ; M. Helfre – CH Firminy ; H. Lelièvre – LAM Lyon ; M.F. Marchal – CH Annemasse ; S. Smati – CH Aubenas ; P. Verger – LAM Grenoble ; E. Zaoui – LAM Lyon ; J. Thierry – LAM Lyon.

# Surveillance de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques

**Sources :** Centre National de Référence des Campylobacters et Hélicobacters, Laboratoire de Bactériologie, CHU Pellegrin, Bordeaux

**Synthèse** réalisée par Francis Mégraud

**Mots clés :** *Helicobacter pylori* – antibiotiques – résistance

**E-mail:** francis.megraud@chu-bordeaux.fr

## 1. Objectif, Modalités et Qualité du système de surveillance

### 1.1. Objectif

Connaître le taux de sensibilité de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques utilisés pour le traitement de cette infection en France dans la communauté (clarithromycine, amoxicilline et métronidazole) et son évolution.

### 1.2. Modalités

Le système de surveillance est basé sur l'inclusion au hasard de malades infectés par *H. pylori* recrutés par des gastroentérologues volontaires exerçant en ville ou à l'hôpital et répartis de manière représentative dans les différentes régions du territoire national.

Les critères d'inclusion suivants ont été retenus : âge de plus de 18 ans sans incapacité majeure, indication de gastroscopie et de recherche de *H. pylori* quel que soit son motif, recherche de *H. pylori* positive, pas d'antécédents d'un traitement d'éradication de *H. pylori*, pas de traitement antibiotique dans les deux semaines précédentes.

Les biopsies ont été mises en culture dans un laboratoire central et la sensibilité des souches étudiée par la même méthode de dilution en agar. Un test de criblage était effectué à l'isolement pour le métronidazole en ensemençant sur une gélose contenant 8 mg/l de ce composé et pour la clarithromycine par la méthode des disques.

### 1.3. Qualité

- Le système de surveillance est actif alors que la plupart des surveillances se font par compilation des résultats des examens demandés, la répétition de l'enquête permet de suivre les tendances ;
- l'échantillon des gastroentérologues est représentatif par région des gastroentérologues pratiquant en France, et non uniquement des grands centres hospitaliers du pays ;
- l'inclusion des cas se fait au hasard en incluant le(s) premier(s) malade(s) vus un jour prédéterminé, indépendamment du diagnostic ;
- la réalisation des tests de sensibilité s'effectue de manière centralisée ;
- la taille de l'échantillon a permis d'obtenir une bonne précision des estimations (intervalles de confiance des taux de résistance) pour la première phase mais pas pour la seconde.

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

### 2.1. Description de l'échantillon de malades étudiés

Cinq cent douze gastroentérologues ont participé au recueil des données d'octobre 1996 à décembre 1997 et ont permis de recruter 558 patients qui ont été inclus et analysés : 48,2 % étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 54 ans ( $\pm$  16,1). Le motif de consultation était une dyspepsie pour 75 % et une maladie ulcéreuse pour 10 %. Soixante pour cent des patients avaient pris des antibiotiques

## LES POINTS ESSENTIELS :

● **Une enquête répétée** auprès d'un échantillon national représentatif de gastro-entérologues permet de suivre l'évolution de la résistance de *Helicobacter Pylori*.

● **Pour la période 1999-2001**, 18,4 % et 36,8 % des souches (N = 114) étaient résistantes à la clarithromycine et au métronidazole.

● **respectivement, ces taux étaient de 14,5 % et 30,5 % en 1996-1997 (N = 545) indiquant une progression modérée de la résistance en 3 ans.**

● **Aucune souche était résistante à l'amoxicilline.**

dans les six derniers mois. De mai 1999 à avril 2001, 90 gastroentérologues ont recruté 125 patients dont 114 ont pu être inclus et analysés : 48,3 % étaient de sexe féminin et la moyenne d'âge était de 51,7 ans ( $\pm$  16,6). Le motif de consultation était une dyspepsie pour 58,8 % et une maladie ulcéreuse pour 7,0 %. Vingt-cinq pour cent des patients avaient pris des antibiotiques dans les six derniers mois.

## 2.2. Résultats des tests de sensibilité par le test de criblage (Tableau 1)

Dans la première phase, 529 souches ont été testées pour la clarithromycine, le métronidazole et l'amoxicilline. Un taux de résistance de 14,3 % [11,5-17,6] a été observé pour la clarithromycine, taux ne montrant pas de différence marquée par rapport aux chiffres publiés précédemment en France sur des échantillons plus petits et plus localisés. Ce taux est l'un des plus élevés observés en Europe. Le taux de résistance observé durant la seconde phase a été de 18,4 % [11,8-26,8]. Une tendance à l'augmentation de cette résistance existe donc, sans que la différence soit significative ( $p = 0,22$ ). Pour le métronidazole, un taux de résistance de 30,5 % [26,6-34,5] a été observé durant la première phase et de 36,8 % [28,0-46,4] pour la seconde phase. L'augmentation est donc nette. Toutefois le test de criblage surestime cette résistance. Durant la première phase, le taux de résistance n'était que de 23,6 % [20,1-27,5] en utilisant la méthode de détermination des CMI par dilution en agar. Cette technique est actuellement en cours de mise en œuvre pour les souches de la seconde phase. Aucune souche n'a été trouvée résistante à l'amoxicilline. Toutefois, l'existence de souches ayant une CMI de 0,5 mg/l montre une tendance à l'augmentation des CMI à cet antibiotique.

Tableau 1

Résistance des souches à la clarithromycine, au métronidazole et à l'amoxicilline par le test de criblage, France, 1996-2001

	Taux de résistance (%)	IC à 95 % du taux de résistance
1 <sup>ère</sup> phase : 1996-1997 (n = 545)		
clarithromycine	14,3	[11,5-17,6]
métronidazole	30,5	[26,6-34,5]
2 <sup>ème</sup> phase : 1999-2001 (n = 114)		
clarithromycine	18,4	[11,8-26,8]
métronidazole	36,8	[28,0-46,4]

En résumé, dans la seconde phase, le taux de résistance à la clarithromycine était en augmentation (18,4 %), toutefois la différence n'était pas significative.

## 2.3. Etude des facteurs associés à la résistance à la clarithromycine et au métronidazole dans la première phase (analyse univariée)

Les malades mentionnant une prise d'antibiotiques dans les 6 derniers mois (à l'exclusion des 2 dernières semaines) avaient un taux de résistance significativement plus élevé que ceux ne le mentionnant pas (Tableau 2). Curieusement, les malades souffrant d'ulcère étaient infectés par des souches plus sensibles que les autres sans qu'une explication plausible ne puisse être trouvée. Ces deux éléments étaient retrouvés dans l'analyse multivariée alors que pour le métronidazole aucune association ne persistait.

Tableau 2 Facteurs associés à la résistance à la clarithromycine (méthode du disque) ou au métronidazole (méthode du point limite), France

	N	Clarithromycine		Métronidazole	
		OR	95 % IC	OR	95 % IC
Sexe					
hommes	282	1,00		1,00	
femmes	261	1,48	[0,91-2,40]	1,12	[0,78-1,61]
Age					
18-55 ans	273	1,00		1,00	
> 55 ans	241	1,39	[0,86-2,40]	0,55	[0,38-0,81]
Motifs de consultation					
divers	76	1,00		1,00	
syndrome dyspeptique	384	0,80	[0,42-1,53]	0,99	[0,59-1,69]
maladie ulcéreuse	54	0,08	[0,011-0,66]	1,38	[0,66-2,86]
Consommation d'antibiotiques (6 derniers mois)					
non	295	1,00		1,00	
oui	165	1,87	[1,12-3,12]	0,88	[0,58-1,33]

### 3. Conclusion

Cette enquête sur un échantillon de gastroentérologues de ville permet de donner une estimation nationale de la résistance aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de *H. pylori*. La répétition dans le temps permet de suivre l'évolution de la sensibilité de *H. pylori* aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement de cette infection. Un niveau de résistance non négligeable a pu être ainsi déterminé, qui semble être en légère augmentation ces dernières années. Ces résultats indiquent la nécessité de poursuivre la surveillance de la résistance dans l'avenir et d'envisager de tester la sensibilité à la clarithromycine avant de prescrire cet antibiotique.

### 4. Références

MÉGRAUD F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics and its impact on treatment options. Drug Res Update 2001, 4 : 1-9.

GLUPCZYNSKI Y., MÉGRAUD F., LOPEZ BREA M., ANDERSEN L. and European Study Group on in vitro susceptibility of *H. pylori* to antimicrobial agent. Results of a multicentre European survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* (1997-1998). Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2001, 20 : 820-823.



# Infections nosocomiales

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13





# Surveillance des infections du site opératoire : résultats nationaux 1999-2000

**Sources** : Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) constitué de : C.CLIN Paris-Nord : (Pascal ASTAGNEAU, Franck GOLLIOT, Alban GRESLE) ; C.CLIN Sud-Est : (Anne SAVEY, Emmanuelle CAILLAT-VALLET) ; C.CLIN Ouest : (Bernard BRANGER, Nadine GAREAU) ; C.CLIN Est : (Stéphane GAYET, Christophe HOMMEL, Mounir JEBABLI) ; C.CLIN Sud-Ouest : (Pierre PARNEIX, Emmanuelle REYREAU) ; Institut de Veille Sanitaire (IVS) : (Agnès LEPOUTRE) ; Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN) : (Jean CARLET)

**Synthèse** réalisée par P. ASTAGNEAU

**Mots clés** : surveillance, infections nosocomiales, chirurgie

**E-mail** : [astagne@ext.jussieu.fr](mailto:astagne@ext.jussieu.fr)

Remerciements aux référents des services de chirurgie participants des réseaux inter-régionaux.

## 1. Introduction

La mesure du taux d'infections du site opératoire (ISO) est une nécessité pour maîtriser le risque infectieux chez les patients opérés [1]. En France, cette démarche est inscrite depuis 1992 dans les propositions du programme minimum de surveillance défini par le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN). Dans ce cadre, les cinq Centres inter-régionaux de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.CLIN) ont mis en place des réseaux de surveillance des ISO. Le fonctionnement en réseau a pour objectif de sensibiliser les équipes chirurgicales à la surveillance et à la prévention des infections nosocomiales. Il fournit également un outil de surveillance standardisé permettant des comparaisons temporelles et inter-services. La standardisation nécessite un protocole commun et la mesure de facteurs de risque liés au terrain du patient, tel que l'index du NNIS mis au point par le système de surveillance américain [1,2]. Dans le cadre de la coordination nationale des réseaux de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), les 5 C.CLIN ont défini en 1999 un protocole commun de surveillance des ISO. Une base de données nationale a été créée à partir des données issues des différents réseaux régionaux en 1999 et 2000.

## 2. Population et méthodes

Chaque surveillance a été effectuée sur une période d'au moins trois mois par an. Les services de chirurgie volontaires participant aux réseaux devaient inclure tous les patients opérés une

première fois pendant cette période (y compris en chirurgie ambulatoire). Afin d'identifier les ISO survenant après la sortie du service, tous les patients inclus devaient si possible être suivis jusqu'au 30<sup>ème</sup> jour postopératoire (J30). Le diagnostic d'ISO ainsi que sa profondeur selon trois niveaux et la date de survenue devaient être établis selon les critères validés américains [3, 4, 5]. Dans chaque service participant, les données ont été recueillies par le référent de l'équipe chirurgicale et/ou d'hygiène à l'aide d'un questionnaire standardisé comportant des informations sur la date, la durée et le type de l'intervention, le score ASA [6] et la classe de contamination d'Altemeier [7]. Ces informations ont permis de calculer des taux d'ISO stratifiés sur l'index de risque du NNIS. Des programmes informatiques ont été fournis aux établissements, pour saisir et valider les données, ainsi qu'éditer les principaux résultats locaux. Les C.CLIN validaient et restituaient à chaque établissement les résultats annuels des réseaux dans leur inter-région.

## 3. Résultats

Le nombre de procédures incluses est présenté au *Tableau 1*. Au cours des 2 années de surveillance, 162 151 interventions chirurgicales ont été surveillées. Le sex-ratio (H/F) était de 0,89. L'âge moyen était de 47 ans (écart-type : 23) pour les hommes et 52 ans (écart-type : 22) pour les femmes. Les durées médianes d'hospitalisation préopératoire, postopératoire et totale étaient respectivement de 1 jour (intervalle interquartile : 1-0), 3 jours (intervalle interquartile : 7-1),

## LES POINTS ESSENTIELS :

- Depuis 1999, une base de données sur les infections du site opératoire (ISO) a été créée à partir des réseaux de surveillance inter-régionaux dans le cadre du réseau national d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN).

- Sur 162 151 interventions chirurgicales surveillées entre 1999 et 2000, le taux brut d'incidence des ISO était de 1,9 %, dont 40 % étaient profondes et potentiellement graves.

- Le taux d'incidence des ISO variait avec l'index de risque NNIS de 1 % pour les patients à faible risque jusqu'à 16 % pour les patients les plus à risque.

- Cette base de données devrait servir d'outil pour mesurer l'impact de la politique nationale de lutte contre les infections opératoires.

Tableau 1 Participation inter-régionale à la base de données nationale RAISIN sur les infections du site opératoire (données cumulées 1999-2000)

	1999		2000		Total	
	N	%	N	%	N	%
CCLIN Est	2 629	3,3 %	7 913	9,6 %	10 542	6,5 %
CCLIN Ouest	2 717	3,4 %	7 002	8,5 %	9 719	5,0 %
CCLIN Paris-Nord	22 254	27,9 %	28 010	34 %	50 264	31,0 %
CCLIN Sud-Est	30 678	38,4 %	20 825	25,3 %	51 503	31,8 %
CCLIN Sud-Ouest	21 525	27,0 %	18 598	22,6 %	40 123	24,7 %
Total	79 803	100 %	82 348	100 %	162 151	100 %

et 4 jours (intervalle interquartile : 8-2). Les spécialités chirurgicales les plus représentées étaient : orthopédie (33,8 %), digestive (20,8 %) et gynéco-obstétrique (10,9 %). Au total, 43 % des patients ont été revus 30 jours ou plus après l'intervention, 62 % l'ont été au moins 15 jours après et 68 % des patients ont été revus après leur sortie du service.

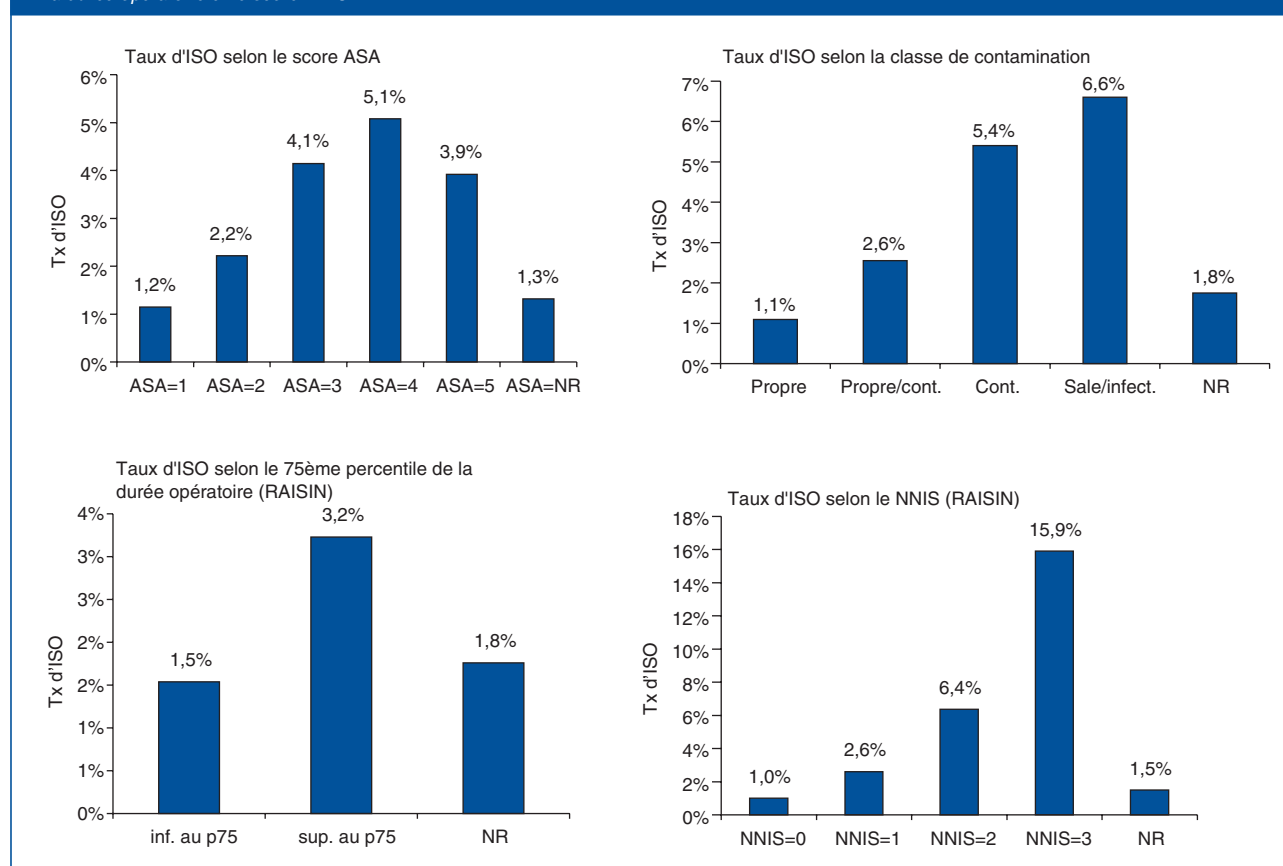
Sur l'ensemble des patients inclus, 3 129 patients ont eu une ISO, soit un taux d'incidence cumulative de 1,93 % (IC<sub>95 %</sub>=[1,86 %-2,00 %]). Parmi les ISO, 40 % étaient profondes, concernant au minimum le fascia et les muscles, voir l'organe, la cavité ou l'os (Tableau 2). Entre l'intervention et la sortie du service, 1 839 (59 % des ISO) patients ont développé une ISO dont 46,6 % étaient profondes ou de l'organe. Le délai médian de diagnostic des ISO était de 9

jours, 75 % des ISO étant diagnostiquées dans les 15 premiers jours postopératoires.

Le taux d'incidence des ISO augmentait avec la durée opératoire, le score ASA, la classe de contamination et l'index de risque NNIS (Figure 1). Selon le type de procédure, le taux brut d'incidence des ISO variait de 3,9 % en chirurgie digestive à 0,27 % en chirurgie ophtalmologique (Tableau 3). Les taux stratifiés sur l'index du NNIS variaient de 1,1 % en NNIS 0 à 16 % en NNIS 3.

La comparaison des durées opératoires entre le réseau français et le réseau NNIS américain ainsi que les taux d'incidence des ISO pour cinq interventions principales sont présentés dans le Tableau 4. Pour ces interventions pour lesquelles un codage spécifique a été réalisé dans les deux systèmes de surveillance, les valeurs seuil des durées

Figure 1 : Taux d'incidence des infections du site opératoire (ISO) selon le score préanesthésique ASA, la classe de contamination d'Altemeier, la durée opératoire et le score NNIS



**Tableau 2** Répartition des infections du site opératoire diagnostiquées avant et après la sortie du service, selon la profondeur des infections (données cumulées 1999-2000)

Profondeur de l'ISO	ISO avant la sortie		ISO après la sortie		Délai de diagnostic *	Total	
	N	%	N	%		N	%
Superficiel	969	52,7	862	66,8	10	1 831	58,5
Profond	561	30,5	256	19,8	8	817	26,1
Organe-site	296	16,1	156	12,1	10	452	14,4
Non renseigné	13	0,7	16	1,2	8	29	0,9
Total	1 839	100,0	1 290	100,0	9	3 129	100,0

\* délai de diagnostic des ISO en jours

d'intervention étaient similaires sauf pour la chirurgie pariétale abdominale plus courte dans le réseau français. L'index du NNIS apparaît comme un bon index de stratification pour les appendicectomies, les cholecystectomies, la chirurgie pariétale et les césariennes, mais reste peu performant pour la chirurgie orthopédique (prothèse de hanche).

#### Commentaires et recommandations :

Les résultats présentés ici constituent un élément important du projet national de surveillance des infections nosocomiales mis en place par le RAISIN depuis 1999. Pour la première fois en France, ce travail permet de fournir des statistiques descriptives sur les ISO à l'échelon national sur une large base de données issue des réseaux de surveillance des cinq C.CLIN. Si la participation des services reste encore hétérogène selon les régions et les spécialités, elle reflète un réel engagement des équipes chirurgicales dans la lutte contre les infections nosocomiales et une participation active

à la démarche de surveillance. L'échantillon de services surveillés dont la participation est volontaire n'est pas représentatif de l'ensemble des services de chirurgie français. Cependant, la constitution d'une base de données regroupant plus de 160 000 interventions sur deux années consécutives fournit une estimation assez précise de l'incidence des ISO au niveau national.

Des résultats importants se dégagent : taux d'incidence des ISO pour les patients à faible risque (NNIS 0) qui représentent les deux tiers des patients opérés, et pour lesquels les mesures de prévention préconisées ont le plus d'impact ; quantification des ISO profondes témoignant de la gravité potentielle de ces infections, sachant que presque une ISO sur deux atteint les tissus profonds ou de l'organe et nécessitera probablement une réintervention ; estimation du risque pour certaines procédures représentatives.

Ces premiers résultats démontrent l'intérêt de poursuivre une surveillance des patients après leur sortie du service, même

**Tableau 3** Taux d'incidence des infections du site opératoire (ISO) selon le type d'intervention chirurgicale (données cumulées 1999-2000)

Type de procédure	NNIS = 0		NNIS = 1		NNIS = 2,3		Total	
	N	% d'ISO	N	% d'ISO	N	% d'ISO	N	% d'ISO
Chirurgie ORL et stomato	5 775	0,64 %	2 646	1,66 %	353	7,65 %	9 130	1,19 %
Chirurgie cardiaque	51	7,84 %	715	1,96 %	224	1,79 %	994	2,21 %
Chirurgie vasculaire	6 203	0,76 %	3 280	2,74 %	561	6,60 %	10 243	1,76 %
Chirurgie de la peau et des tissus mous	4 430	0,86 %	3 745	1,92 %	775	4,00 %	9 556	1,52 %
Chirurgie digestive	17 997	1,87 %	11 194	4,46 %	4 270	10,96 %	33 791	3,89 %
Chirurgie du système endocrinien	1 905	0,79 %	557	1,62 %	40	5,00 %	2 534	1,03 %
Chirurgie gynéco-obstétricale	12 133	1,34 %	4 431	2,98 %	419	4,06 %	17 598	1,81 %
Chirurgie ophtalmologique	4 090	0,29 %	2 837	0,21 %	376	0,53 %	7 443	0,27 %
Chirurgie orthopédique	34 076	0,54 %	16 691	1,59 %	2 738	4,46 %	54 778	1,08 %
Chirurgie polytraumatisé	21	0,00 %	21	0,00 %	11	9,09 %	56	3,57 %
Chirurgie thoracique	1 004	1,20 %	595	4,71 %	127	9,45 %	1 741	3,04 %
Chirurgie urologique	4 916	1,77 %	2 632	4,14 %	401	7,73 %	8 232	2,87 %
Neurochirurgie	3 527	0,91 %	1 513	3,77 %	252	2,38 %	5 568	1,74 %
Chirurgie du système lymphatique	243	1,65 %	147	2,04 %	15	0,00 %	418	1,67 %
Transplantation organe	10	10,00 %	37	8,11 %	18	11,11 %	69	8,70 %
Total	96 381	1,01 %	51 041	2,61 %	10 580	7,20 %	162 151	1,93 %

**Tableau 4** Taux d'incidence des infections du site opératoire (ISO) et valeur du 75<sup>ème</sup> percentile des durées opératoires pour les appendicectomies, cholécystectomies, chirurgie abdominale, césarienne et pose de prothèse totale de hanche (données cumulées 1999-2000)

Procédures chirurgicales	Effectif et taux d'incidence d'ISO (%)				Durée opératoire		
	Tous les patients	Patients NNIS* = 0	Patients NNIS = 1	Patients NNIS = 2,3	75 <sup>ème</sup> percentile RAISIN (mn)	Valeur seuil RAISIN (heures)	Valeur seuil NNIS (heures)
Appendicectomie (complémentaire ou pour lésion appendiculaire, péritonite et abcès append.)	6537 (3,64)	3464 (1,44)	2102 (3,81)	921 (11,62)	50	1	1
Cholécystectomie	5278 (1,55)	3108 (0,61)	1559 (2,05)	569 (5,45)	105	2	2
Chirurgie pariétale abdominale : hernies, éventrations (exceptées diaphragmatiques), omphalocèle et laparoscopies	10376 (1,55)	6993 (1,03)	2894 (2,42)	416 (4,33)	70	1	2
Césarienne	2747 (2,95)	2196 (2,69)	493 (3,85)	14 (7,14)	60	1	1
Prothèse articulaire de hanche	6585 (1,75)	3367 (1,16)	2652 (2,38)	439 (2,73)	110	2	2

\* NNIS RAISIN (Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales)

pour les malades ayant un séjour post-opératoire court, sachant que près d'une ISO sur deux est diagnostiquée après la sortie du service. La sensibilité du système de surveillance pourra encore être améliorée dans l'avenir avec la participation d'un plus grand nombre de services se donnant les moyens de mettre en place un véritable suivi des patients en post-opératoire. Par ailleurs, l'accroissement de la base de données permettra de valider les durées opératoires par type de procédure surveillée afin d'obtenir une meilleure stratification sur l'index de risque NNIS. Ceci devrait permettre d'établir des indicateurs plus spécifiques à partir de procédures « traceuses ».

En conclusion, un véritable outil d'évaluation de la politique de prévention du risque infectieux post-opératoire devrait ainsi être créé dans le cadre des priorités définies par le programme national de lutte contre les infections nosocomiales.

#### 4. Références

- [1] HALEY R.W., CULVER D.H., WHITE J.W., MEADE M.W., EMORI T.G., MUNN V.P. *et al.* The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1984 ; 121 : 182-205.
- [2] CULVER D.H., HORAN T.C., GAYNES R.P., MARTONE W.J., JARVIS W.R., EMORI T.G. *et al.* Surgical wound Infection Rates By Wound Class, Operative Procedure, and Patient Risk Index. *Am J Med* 1991 ; 91(suppl 3B) : 152-157.
- [3] Comité technique national des infections nosocomiales. – 100 recommandations pour la surveillance et le contrôle des infections nosocomiales : Deuxième édition, 1999.
- [4] GARNER J.S., JARVIS W.R., EMORI T.G., HORAN T.C., HUGHES J.M. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988 ; 16 : 128-140.
- [5] HORAN T.C., GAYNES R.P., MARTONE W.J., JARVIS W.R., EMORI T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992 : a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 ; 13 : 606-608.
- [6] KEATS A.S. The ASA classification of physical status : a recapitulation. *Anesthesiology* 1978 ; 49 : 233-236.
- [7] ALTEMEIER W.A., BURKE J.F., PRUITT B.A., SANDUSKY W.R. (eds). Definitions and classifications of surgical infections. In : *Manual on Control of Infection in Surgical Patients*. Philadelphia 1984 ; J. B. Lippincott Ed., pp. 19-30.

# Bactériémies nosocomiales en France :

## résultats des données de surveillance des centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN)

**Sources :** Réseau bactériémie, C.CLIN Est ; Réseau bactériémie, C.CLIN Sud Est ; Réseau bactériémie, C.CLIN Sud Ouest ; Réseau microbiologie, C.CLIN Paris Nord ; Réseau bactériémie du Relais régional d'hygiène hospitalière en région Centre (RHC), C.CLIN Ouest

**Synthèse et analyse :** B. Branger (C.CLIN Ouest, Rennes), V. Bussy-Malgrange (C.CLIN Est, Reims), A. Carbonne (C.CLIN Paris Nord, Paris), S. Gayet (C.CLIN Est, Strasbourg), V. Jarlier (C.CLIN Paris Nord, Paris), A. Lepoutre (IVS, Saint Maurice), M.R. Mallaret (C.CLIN Sud-Est, Grenoble), N. Marty (C.CLIN Sud-Ouest, Toulouse), P. Parneix (C.CLIN Sud-Ouest, Bordeaux), A. Savey (C.CLIN Sud Est, Lyon), N. Van der Mee-Marquet (RHC, Tours)

**Mots clés :** Bactériémies nosocomiales, incidence

**E-mail :** a.lepoutre@invs.sante.fr

Remerciements aux référents bactériémies des 212 établissements participants aux 5 réseaux qui sont à l'origine des données présentées ici.

### 1. Objectifs, modalités et qualité des systèmes des réseaux de surveillance des bactériémies nosocomiales

Les réseaux de surveillance des bactériémies nosocomiales ont été mis en place progressivement par les C.CLIN depuis 1994 (C.CLIN Sud-Est, C.CLIN Paris-Nord [1]), afin de faciliter la surveillance par les établissements hospitaliers de cette infection nosocomiale responsable d'une mortalité importante. La participation aux réseaux permet aux établissements de disposer d'une méthodologie commune de collecte et d'analyse. Cette surveillance des bactériémies nosocomiales (BN) est un des éléments du programme minimum de surveillance des infections nosocomiales recommandé depuis 1992 par le Comité Technique National des Infections Nosocomiales (CTIN). Une première harmonisation des méthodes et des modalités de restitution des résultats a débuté entre les réseaux à l'initiative des C.CLIN et du CTIN [2]. Les données présentées sont issues de quatre réseaux inter-régionaux animés par les C.CLIN et du réseau de la région Centre ; les résultats sont ceux de l'année 2000 pour les C.CLIN Est, Sud-est, Paris Nord et le réseau régional du Centre et l'année 1999 pour le C.CLIN Sud Ouest. Les grands principes de la collecte des données de laboratoire et de l'analyse épidémiologique sont très proches entre ces cinq

réseaux. L'identification des bactériémies se fait au laboratoire à partir des hémocultures positives. Selon les micro-organismes isolés, une ou deux hémocultures sont nécessaires pour distinguer les bactériémies vraies des contaminations. Seuls les nouveaux épisodes de bactériémies sont pris en compte. Les bactériémies sont considérées comme nosocomiales si elles étaient absentes lors de l'admission dans un établissement selon les définitions du CTIN [2] ou du CDC [3]. De plus, les définitions du CTIN [2] utilisées par 2 réseaux prennent en compte un délai d'hospitalisation de 48 heures, pour considérer qu'une infection est acquise dans un établissement, en l'absence de renseignement sur la présence de l'infection à l'admission du patient. Pour les cinq réseaux les bactériémies nosocomiales acquises dans l'établissement sont distinguées des bactériémies nosocomiales acquises dans un autre établissement et des bactériémies iatrogènes acquises lors d'une hospitalisation à domicile et, pour certains, lors de soins pratiqués en ambulatoire. Dans cet article « ensemble des bactériémies nosocomiales » désigne ces trois types de bactériémies, et « bactériémies nosocomiales acquises dans l'établissement » désigne les bactériémies acquises dans l'établissement où s'effectue la surveillance. Les données caractérisant l'épisode sont recueillies auprès des services cliniques (porte d'entrée, et,

### LES POINTS ESSENTIELS :

- **La surveillance, au niveau national, des bactériémies nosocomiales (BN) repose sur les réseaux de surveillances des C.CLIN.**

- **Les BN sont moins fréquentes que les autres infections nosocomiales. Elles sont souvent une complication d'un foyer infectieux primitif.**

- **Leur incidence est estimée à 0,4 à 0,6 cas/1 000 patients-jours.**

- **L'origine et les micro-organismes responsables des BN sont semblables d'une inter-région à l'autre.**

- **Une méthodologie commune de surveillance a été élaborée par le Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) pour 2002.**

Tableau 1		Caractéristiques des réseaux de surveillance							
Réseau	C.CLIN Paris Nord	C.CLIN Est	C.CLIN Sud-Est	C.CLIN Sud Ouest	Région Centre				
Représentation géographique	Ile de France – Nord-Pas de Calais, Haute-Normandie	Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardennes, Franche-Comté, Lorraine	Auvergne, Languedoc-Roussillon, PACA, Rhône-Alpes, Corse, Réunion	Aquitaine, Guadeloupe, Guyane, Limousin, Martinique Midi Pyrénées, Poitou-Charentes	Centre				
Définitions des bactériémies nosocomiales	CTIN	CDC	CDC	CTIN	CDC				
Périodicité de la surveillance	3 mois/ tous les 2 ans	3 mois/ tous les ans	3 à 6 mois/ tous les ans	3 mois/ tous les 2 ans	3 mois/ tous les ans				
Nombre d'établissements de santé participants *	81	43	43	30	15				
Nb de patients admis pendant la période de surveillance*	326 081	130 130		143 524	53 971				
Répartition des admis et des journées d'hospitalisation en :	% d'admis	% de journées	% d'admis	% de journées	% d'admis	% de journées	% d'admis	% de journées	
MCO	97 %	60 %	92 %	63 %	64 %	94 %	57 %	94 %	68 %
SSR	3 %	17 %	1,5 %	8 %	8 %	4 %	14 %	6 %	32 %
SLD	0 %	23 %	0 %	18 %	25 %	2 %	29 %		
Nb d'épisodes de bactériémies (ensemble)	3 970	1 351	5 040	1 238	526				

\*Participation au cours de l'année 2000 pour les réseaux des C.CLIN Paris-Nord, Est, Sud-Est et Centre et au cours de l'année 1999 pour le réseau Sud-Ouest

MCO : Soins de court séjour, Médecine-Chirurgie-Obstétrique

SSR : Soins de suite et de réadaptation

SLD : Soins de longue durée

pour certains réseaux, évolution) et administratifs (date d'admission, durées de séjour et, pour certains réseaux, âge, sexe). L'identification du micro-organisme et les profils de résistance sont documentés par le laboratoire. La surveillance concerne l'ensemble des patients admis à l'hôpital en hospitalisation complète et non complète pour ces 5 réseaux. Les méthodes de collecte et d'analyse diffèrent par la durée et la période de surveillance dans l'année ainsi que par les thésaurus de codage utilisés pour les établissements, les services, les germes et les résistances. Pour ces cinq réseaux, la participation des établissements est volontaire et la représentativité de ces établissements par rapport à l'ensemble des établissements d'hospitalisation français n'est pas connue. Les caractéristiques des cinq réseaux de surveillance sont présentées dans le tableau 1.

## 2. Principales caractéristiques épidémiologiques

En 2000, 182 établissements ont participé à la surveillance des bactériémies nosocomiales (BN) organisée par les C.CLIN et le réseau régional Centre (et 30 établissements ont participé en 1999 à la surveillance organisée par le C.CLIN Sud-Ouest). Plus de 90 % des patients inclus dans la surveillance étaient hospitalisés dans des services de soins de court séjour. Le ratio des nouveaux épisodes de BN dans les services de soins de court séjour variait de 0,36 à 0,46 BN / 100 patients admis pour les cinq réseaux de surveillance (tableau 2). Les taux d'incidence stratifiés par type d'activité estimés par les cinq réseaux différaient peu (tableau 3). L'incidence, estimée par le rapport du nombre de nouveaux épisodes de BN sur le

Tableau 2		Incidence des bactériémies nosocomiales (nombre de BN pour 100 patients admis)			
Réseau	C.CLIN Paris Nord 2000 <sup>2</sup>	C.CLIN Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud-Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud Ouest 1999 <sup>1</sup>	Région Centre 2000 <sup>2</sup>
Nb de bactériémies nosocomiales	1 681 <sup>2</sup>	621 <sup>1</sup>	2 567 <sup>1</sup>	635 <sup>1</sup>	191 <sup>2</sup>
Ensemble MCO	0,46	0,37		0,43	0,36
Ensemble des services		0,48		0,44	0,38

1 : Ensemble des BN (acquises dans l'établissement, importées et iatrogènes acquises en ambulatoire)

2 : BN acquises dans l'établissement

Spécialités	Réseau	C.CLIN Paris Nord 2000 <sup>2</sup>	C.CLIN Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud-Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud Ouest 1999 <sup>1</sup>	Région Centre 2000 <sup>2</sup>
Médecine			0,79 <sup>§</sup>	1,07		
Chirurgie			0,44 <sup>§</sup>	0,57 <sup>§</sup>		
Réanimation			2,24 <sup>§</sup>	3,60 <sup>§</sup>		
Obstétrique			0,08	0,11		
Pédiatrie				0,56		
Ensemble MCO		0,72	0,59	0,90	0,70	0,66
SSR		0,21	0,14	0,24	0,10	0,11
SLD		0,13	0,07	0,06	0,05	
Psychiatrie			0,01	0,02	–	
<b>Ensemble</b>		<b>0,50</b>	<b>0,52</b>	<b>0,60</b>	<b>0,40</b>	<b>0,47</b>

1 : Ensemble des BN (acquises dans l'établissement, importées et iatrogènes acquises en ambulatoire)

2 : BN acquises dans l'établissement

§ : Y compris pédiatrie

nombre de jours d'hospitalisation était de 0,6 cas à 0,9 cas / 1 000 patients-jours pour les services de soins de court séjour (tableau 3). En soins de suite et de longue durée l'incidence estimée était de 0,05 cas à 0,13 cas / 1 000 patients jours pour les cinq réseaux de surveillances.

L'origine des bactériémies (tableau 4) a été identifiée dans 72 % à 80 % des cas selon le réseau de surveillance. Les portes d'entrée les plus fréquemment identifiées sont pour les cinq réseaux : cathéters centraux ou périphériques (21 % à 31 %), appareil urinaire (20 % à 27 %), et appareil digestif (7 % à 14 %). Parmi les sites infectieux regroupés dans la catégorie « autre » dans le tableau 4, les infections sur site

implantable (4 % à 11 % des portes d'entrées) et les translocations digestives chez les patients en aplasie (3 % pour le réseau Sud Ouest et 6 % pour le réseau Sud-Est) étaient fréquemment cités.

Les microorganismes en cause dans les bactériémies nosocomiales sont présentés dans le tableau 5. Trois microorganismes représentaient environ 60 % des germes isolés pour les cinq réseaux de surveillance : *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative et *Escherichia coli*. Les levures (essentiellement *Candida albicans*) étaient identifiées dans 2 à 3 % des cas selon les réseaux. Les germes anaérobies représentaient 3 % à 4 % des microorganismes isolés.

Porte d'entrée	Réseau	C.CLIN Paris Nord 2000	C.CLIN Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud-Est 2000 <sup>1</sup>	C.CLIN Sud Ouest 1999 <sup>1</sup>	Région Ouest 2000 <sup>2</sup>
		%	%	%	%	%
Urinaire		25	23	20	22	27
Cathéter central		17	22	21	15	16
Cathéter périphérique		4	9	4	10	9
Digestive		10	7	14	13	13
Pleuro-pulmonaire		10	10	8	9	8
Site opératoire		6	9	7	7	12
Cutanée		7	4	7	9	3
Autre		20	15	20	16	11
Ensemble % (Nb de portes d'entrée)		100 (N = 1 512)	100 (N = 512)	100 (N = 1 877)	100 (N = 457)	100 (N = 142)

\* : Parmi les bactériémies pour lesquelles la porte d'entrée était identifiée

1 : Ensemble des BN (acquises dans l'établissement, importées et iatrogènes acquises en ambulatoire)

2 : BN acquises dans l'établissement

Tableau 5 Répartition (en pourcentage) des micro-organismes isolés dans les bactériémies nosocomiales

Microorganisme	Réseau C.CLIN Paris Nord 2000 <sup>1</sup> %	C.CLIN Est 2000 <sup>1</sup> %	C.CLIN Sud Est 2000 <sup>1</sup> %	C.CLIN Sud Ouest 1999 <sup>1</sup> %	Région Ouest 2000 <sup>2</sup> %
<i>Escherichia coli</i>	20	16	18	17	24
<i>Klebsiella sp.</i>	3	3	5	5	4
<i>Enterobacter sp.</i>	6	3	6	7	6
<i>Serratia sp.</i>	2	1	1	2	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	5	5	4	4
Autres bacilles à Gram négatifs	9	7	10	8	
<b>Ensemble bacilles à Gram négatif</b>	46	36	44	44	
<i>S. aureus</i>	23	24	17	23	20
S.C.N	13	23	21	16	19
<i>Enterococcus sp.</i>	5	3	6	4	2
Autres cocci à Gram positif	7	7	7	6	
<b>Ensemble cocci à Gram positif</b>	48	57	51	49	
Anaérobies	3	3	3	4	4
Autres bactéries aérobies	2	1		1	13
Levures	2	3	2	3	3
<b>Ensemble</b>	100 (N = 2 132)	100 (N = 679)	100 (N = 2 670)	100 (N = 664)	100 (N = 197)

1 : Ensemble des BN (acquises dans l'établissement, importées et iatrogènes acquises en ambulatoire)

2 : BN acquises dans l'établissement

### 3. Discussion – Conclusion

Les BN sont des infections sévères qui compliquent souvent un foyer infectieux primitif et peuvent entraîner le décès. Une étude récente menée dans 15 services de réanimation estimait que le risque de décès était trois fois plus important chez les patients ayant une BN que chez des patients comparables n'ayant pas de BN [4]. Les BN concernent toutes les activités de l'hôpital. Parce que la surveillance des BN repose sur les données du laboratoire, elle est plus facile à organiser que celles d'autres sites infectieux comme les infections du site opératoire par exemple.

Le ratio des nouveaux épisodes de BN dans les services de soins de court séjour variait de 0,36 à 0,46 BN / 100 patients admis pour les cinq réseaux. L'incidence des bactériémies nosocomiales est estimée à 0,6-0,9 cas / 1 000 patients jours pour les services de soins de court séjour et environ 0,1 cas / 1 000 patients jours en soins de longue durée dans ces cinq réseaux. Une étude prospective menée dans la région de Copenhague en 1992 a estimé l'incidence des BN à 0,28 cas / 100 patients admis [5]. Une étude prospective menée dans 24 hôpitaux français en 1993 a estimé l'incidence des bactériémies nosocomiales à 0,44 cas / 100 patients admis en court séjour [0,40 / 100-0,49 / 100] [6]. Le réseau de surveillance des BN du *Public Health Laboratory Service* a estimé l'incidence des BN dans les services de court séjour de

61 hôpitaux Anglais en 1997-1999 à 0,60 cas / 1 000 patients jours [7]. L'incidence estimée par les 5 réseaux de surveillance est donc du même ordre de grandeur que celle trouvées dans ces deux dernières études.

Bien que les méthodologies de surveillance diffèrent un peu d'un réseau de surveillance à l'autre, les caractéristiques des BN diffèrent peu en termes de portes d'entrée et de micro-organismes, ce qui suggère qu'il n'existe pas de différence dans l'origine des bactériémies contractées à l'hôpital d'une inter-région à l'autre. Le tiers des portes d'entrée des BN sont des infections sur dispositif intra-vasculaire et une partie des BN compliquent une infection urinaire sur sonde. Ces deux sources de BN sont accessibles à la prévention. La surveillance des bactériémies permet ainsi de sensibiliser des services hospitaliers qui ne participent pas par ailleurs à une surveillance continue, à la prévention des infections graves liées à des gestes invasifs.

Les méthodes utilisées pour la surveillance dans ces cinq réseaux sont très proches mais ne permettent pas directement la comparaison, compte tenu des différences existant sur les définitions et les variables recueillies. Dans le cadre de la coordination mise en place par les CCLINs, l'InVS et le CTIN regroupés dans le RAISIN, un protocole commun minimum sera utilisé à partir de 2002 par les réseaux ce qui permettra de disposer de données comparables.



#### 4. Références

- [1] Réseau Microbiologie du C.CLIN Paris Nord. Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire dans les hôpitaux de l'inter-région Paris Nord en 1994 et 1996, 2000. Bull épidémiol Hebd 2000 ; 18 : 75-77.
- [2] Comité technique national des infections nosocomiales. – 100 recommandations pour la surveillance et le contrôle des infections nosocomiales, Paris : Ministère de l'Emploi et de la solidarité, 2<sup>ème</sup> édition, 1999.
- [3] GARNER J.S., JARVIS W.R., EMORI T.G. et col. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988 ; 16 : 128-40.
- [4] RENAUD B., BRUN-BUISSON C., ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia, A Cohort and Case-Control Study in Critically Ill Patients 2001. Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 1584-1590.
- [5] BRUN-BUISSON C. DOYON F., CARLET J., and the French Bacteremia-Sepsis group. Bacteremia and Severe Sepsis in Adults : A Multicenter Prospective Survey in ICUs and Wards of 24 Hospitals, 1996 Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 617-624.
- [6] JENSEN, A. G. ; KIRSTEIN, A. ; JENSEN, I. ; SCHEIBEL, J. ; ESPERSEN, F. : A 6-month prospective study of hospital-acquired bacteremia in Copenhagen county, 1996 Scand.J.Infect.Dis. 1996 ; 28(6) : 601-608.
- [7] Anonym. Surveillance of hospital-acquired bacteraemia in English Hospitals. *Public Health Laboratory Service – Rapport 1997-1999.*

