



LA LETTRE

de la SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DES VOYAGES

Lettre de liaison des centres de vaccination et d'information aux voyageurs

N° 2 –
mai-juin-
juillet 2005

BUREAU
de la SMV

Président
Éric Caumes

Président émérite
M. Rey

Vice-présidente
Catherine Goujon

Secrétaire général
Ludovic de Gentile

Secrétaires gén. adj.
Laurent Sido,
Dominique Jean

Trésorière
Fabienne Le Goff

Trésorière-adjointe
Danièle Badet

Président d'honneur
M. Armengaud

Rédacteur en chef
Pierre Tattevin

SOMMAIRE

✓ Éditorial - Éric Caumes	1
✓ 9 ^e Conférence de la Société Internationale de Médecine des Voyages - Lisbonne, 1 ^{er} -5 mai - Michel Rey, Dominique Jean, Christophe Rapp, Catherine Goujon	2
✓ 12 ^e Colloque sur le Contrôle Épidémiologique des Maladies Infectieuses (CEMI 12) - Paris (Institut Pasteur), 27 mai - Michel Rey	7
✓ 6 ^{es} Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) - Nice, 8-9 juin - Pierre Tattevin	8
✓ Lu pour vous - Dominique Jean, Pierre Tattevin	10
✓ Quelques nouvelles récentes collectées dans la messagerie du Club Edisan Alain Chippaux	11
✓ Congrès et réunions	12

ÉDITORIAL

Le Conseil d'Administration (CA) de la Société de Médecine des Voyages s'est réuni le mercredi 15 juin 2005 à Paris. Au menu: les prochaines réunions de notre Société, la préparation de la prochaine Assemblée Générale, le site Internet de la SMV, l'ouverture vers les médecins généralistes marquée, entre autres, par notre partenariat avec le *Quotidien du Médecin* et la reprise de nos activités de recherche en collaboration avec eux.

Les prochaines réunions de la SMV sont d'ores et déjà programmées. Au préalable, rappelons que la prochaine réunion se tiendra à Lille, le 18 novembre 2005. Elle est organisée par Daniel Camus et sera consacrée aux vaccinations et aux centres de vaccinations internationales avec, en toile de fond, le nouveau Règlement Sanitaire International (RSI) adopté par l'OMS en mai 2005 et les résultats importants d'une enquête faite auprès des centres de vaccinations. Au cours de l'année 2006, la réunion de printemps aura lieu à Bobigny (Seine-Saint-Denis), banlieue parisienne typique. Le thème en sera "Le migrant voyageur" et la réunion sera organisée par Olivier Bouchaud dont il s'agit d'un des principaux thèmes de recherche. À l'automne 2006, se tiendra à Paris la biennale de la SMV. Deux thèmes sont présentés: la pathologie d'importation avec la place occupée par les maladies tropicales dans la pathologie du voyageur et la prise en charge de l'expatrié vue du côté des médecins du travail ou d'entreprise. La réunion pourrait être organisée avec la Société de Pathologie Exotique.

Pour 2007, année du 10^e Congrès de l'International Society of Travel Medicine à Vancouver, la réunion de printemps est prévue à Rennes. Le projet de Claude Guiguen est de coupler notre réunion avec le festival du livre et des écrivains "Étonnants Voyageurs" qui se tient à Saint-Malo à l'Ascension.

Secrétariat

Dr Ludovic de Gentile, laboratoire.de parasitologie-mycologie, CHU, 49033 Angers.
Tél. : 02 41 35 40 56. E-mail : LudeGentile@chu-angers.fr

Site Web
www.medicine-voyages.org
Liste de diffusion
list@medecine-voyages.org

L'année 2005 a été également l'occasion de mettre en place notre **Comité éditorial**. Durant toute l'année, ses travaux ont porté sur le **site Internet de la SMV** et se sont articulés autour de deux groupes: l'un autour de Philippe Guibert qui a réfléchi à l'approvisionnement du contenu du site et l'autre autour de Jean-Philippe Leroy qui a travaillé sur sa refonte technique. Le CA a approuvé le projet présenté par la société SILK Informatique pour un montant de 23000 euros. Ce site devrait être opérationnel pour la fin de l'année 2005. C'est un investissement important pour notre Société. En termes humain, c'est d'abord la mobilisation des membres du Comité éditorial, depuis plusieurs mois, et bientôt la mobilisation de chacun d'entre nous, en charge de faire vivre le site de notre Société. C'est aussi un investissement financier par le montant du contrat. Cet investissement sera, en termes comptable, amorti sur trois ans. Non seulement la SMV peut assumer un tel investissement, mais elle le doit. Le rôle d'une société savante n'est pas de thésauriser, il est d'investir vers l'avenir. Et l'avenir, en ce qui concerne la SMV, passe par un site lisible, efficace, vivant, avec une double ouverture sur les adhérents à la SMV et le grand public. Gageons que Jean-Philippe Leroy, Philippe Guibert, Ludovic de Gentile, Fabrice Legros et tous ceux qui les entourent au niveau du Comité éditorial réussiront dans cette tâche.

Nous avons de plus en plus le souci de "toucher" les médecins généralistes, appelés à devenir le pivot de la médecine des voyages, au même titre que les centres de vaccinations internationales. Ainsi, au nom de la Société de Médecine des Voyages, en collaboration avec le *Quotidien du Médecin*, nous avons pu publier dans leurs colonnes cinq articles successifs associés à une présentation de la SMV. À la demande de leurs organisateurs, nous envisageons en 2006 d'intervenir dans les congrès dédiés aux médecins généralistes tels que les Entretiens de Bichat et le MEDEC.

Enfin, nous nous réinvestissons dans la **recherche**, domaine, qui redevient une priorité pour la SMV. Les axes prioritaires portent sur la pratique de la médecine des voyages en France. Une enquête téléphonique exhaustive a eu lieu auprès des Centres de Vaccinations Internationales durant le printemps 2005 et l'ensemble des résultats sera présenté et débattu lors de notre réunion de Lille. Pour la pratique en médecine générale, nous collaborons avec les membres du réseau GROG et de la Société Française de Médecine Générale. Deux études ont été élaborées, l'une sur la préparation du voyage et l'autre sur le retour du voyage. Elles se dérouleront dans le courant de l'automne 2005 et permettront de mieux apprécier l'importance des conseils aux voyageurs et de la pathologie du voyageur en médecine générale. Cet état des lieux de l'activité liée aux voyages en médecine générale, à l'instar de celui qui est réalisé par Fabrice Legros et Jean-Philippe Leroy auprès des centres de vaccination, permettra de mieux cibler nos actions et de mieux répondre aux attentes des voyageurs et de nos confrères.

Au terme de l'année 2004, nous avons pu repartir sur des bases plus solides. Au cours de ce premier semestre 2005, nous avons ainsi pu prendre des décisions importantes pour l'avenir de notre Société: refonte du site Internet, réunions planifiées, nouvelle présentation de la *Lettre de la SMV*, nouveau rédacteur en chef, développement de la recherche. Conformément aux statuts adoptés à Nice, **le Conseil d'Administration de la SMV doit être renouvelé en mars 2006**. Pour ce faire, nous organiserons un vote par correspondance. Les modalités de dépôt des candidatures et de vote seront précisées à l'automne, mais vous pouvez déjà réfléchir à votre engagement personnel au sein de notre Société. Nous comptons sur vous.

En attendant, bonnes vacances !

Éric Caumes

9^e CONFÉRENCE DE LA SOCIÉTÉ INTERNATIONALE DE MÉDECINE DES VOYAGES

LISBONNE, 1^{er}-5 MAI 2005

MICHEL REY, DOMINIQUE JEAN, CHRISTOPHE RAPP, CATHERINE GOUJON

LA GRIPPE ET SES COMPLICATIONS
POUR LE VOYAGE ET LES VOYAGEURS
par J.F. Oxford et S. Hayden

Le souvenir terrifiant de la grippe espagnole de 1914-1918 (20 à 40 millions de morts) nous fait mesurer l'ampleur de la menace actuelle de pandémie, au cas où la transmission interhumaine de la grippe aviaire A/H5-N1 s'établirait. D'une

part, les risques de dissémination mondiale rapide sont considérablement amplifiés aujourd'hui par la multiplication et la rapidité des transports aériens, par l'urbanisation et les rassemblements de population (écoles, usines, transports en commun, spectacles, manifestations). D'autre part, le virus aviaire H5-N1 est très pathogène (sur les 88 cas humains notifiés en 2004-2005 en Asie

– dont la plupart concernait des enfants ayant été en contact direct avec des volailles – on dénombrait 51 décès). Ce virus se transmet non seulement par voie aérienne, mais aussi potentiellement par excréation fécale. Le vieillissement de la population ainsi que la multiplication des situations d'immuno-dépression amplifient le risque de grippe sévère.

Les mesures de lutte risquent fort d'être dépassées ou inopérantes. Les quarantaines, si elles sont généralisées à l'interdiction de tout rassemblement, paralyseront la vie sociale et économique des pays concernés. Un vaccin recombinant intranasal est en préparation, mais il persiste d'importantes zones d'ombre : combien de doses seront disponibles quand l'épidémie éclatera ? Pour quels pays et/ou pour quelles populations ses vaccins seraient-ils proposés en priorité si des choix devaient être faits ? Parmi les antiviraux efficaces sur ce virus, c'est actuellement l'oseltamivir (Tamiflu®) qui serait retenu : il est efficace en prévention et en traitement curatif, s'il est administré très précocement. La France disposerait d'un stock de 13 millions de traitements.

LA RÉVISION DU RÈGLEMENT
SANITAIRE INTERNATIONAL (RSI)
par M. Hardiman et R. Steffen

La révision du RSI, lancée il y a dix ans par l'OMS, longuement préparée et négociée avec les gouvernements, a finalement été achevée et adoptée par l'Assemblée générale de l'OMS en mai 2005. Cette nouvelle version, qui doit être mise en place d'ici à 2007, est très remaniée par rapport aux dispositions initiales en vigueur depuis 1951, tant par son approche et son élargissement que par ses modalités d'application.

La détection des alertes et la réponse à leur apporter occupent maintenant une place importante dans la lutte contre les épidémies. Toutes les sources d'information, officielles ou non, sont prises en compte et doivent être vérifiées. Les mesures de surveillance aux points d'arrivée et de départ des voyageurs sont renforcées dans tous les pays et maintenues en permanence. La liste des maladies ciblées s'élargit, au-delà de la peste, du choléra et de la fièvre jaune, aux infections sévères à potentiel épidémique comme le charbon, les fièvres de Lassa, de Marburg, d'Ebola, de Crimée-Congo, les infections à virus Nipah, mais aussi à toute menace d'une infection épidémique nouvelle et inattendue. D'autre part, il ne s'agit plus seulement d'éviter la propagation internationale des épidémies, mais aussi de protéger les populations affectées par ces épidémies. Enfin, ce nouveau RSI prend en considération les tensions et les conflits éventuels qui peuvent être générés par la réponse à une épidémie ou à une mena-

ce d'épidémie. La nécessaire protection sanitaire de la population peut menacer les libertés individuelles et la mise en

péon miter lvémiségoaelle eelleèvrs sourca-

LA FIÈVRE JAUNE

Indonésie du Nord-Est et en Papouasie-Nouvelle Guinée. Seule la primaquine (amino-8-quinoléine) est efficace sur les stades hépatiques, dont les hypnozoïtes, responsables des rechutes (reviviscences en français). Malheureusement, la primaquine n'est disponible en France qu'en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, contrairement à de nombreux autres pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. On ne sait pas si l'association atovaquone-proguanil, schizonticide hépatique, est efficace aussi sur les hypnozoïtes. Cette combinaison a été jusqu'à présent peu étudiée sur *P. vivax*. La tafénoquine, analogue de la primaquine à demi-vie prolongée (14 jours), encore en évaluation, serait efficace en prise hebdomadaire, voire mensuelle selon plusieurs études.

■ Modes d'utilisation de la primaquine :

◆ *Prophylaxie causale* (action au niveau hépatique) : 15 à 30 mg/j (base) selon le poids, avec une efficacité démontrée non seulement sur *P. vivax* mais aussi sur *P. falciparum*, aussi bonne en zone 3 qu'avec les antipaludiques habituellement recommandés (Éthiopie, Kenya, Irian Jaya). À son crédit, on signale également une bonne tolérance habituelle et l'arrêt de la prophylaxie 48 heures après la sortie de la zone à risque, ce qui en fait une prophylaxie à faible coût (seule la doxycycline est un peu moins chère en zone 3). Cependant, la prophylaxie causale n'est pas agréée dans le monde, malgré des études prometteuses, pour des problèmes notamment de faisabilité de la recherche systématique de déficit en Glucose 6 phosphate déhydrogénase (G6PD) avant le départ, ainsi que pour des raisons réglementaires (pas de licence pharmaceutique dans cette indication).

◆ *Cure radicale* (sujets malades, traitement de l'accès à *P. vivax* avec prévention des rechutes) : association chloroquine 1,5 g sur 48 heures et primaquine 30 mg/j (base) pendant 14 jours. Deux points sont importants à souligner :

- Tout d'abord, il existerait une potentialisation de l'effet hypnozoïticide de la primaquine par la chloroquine. Il est donc, en théorie, préférable de commencer les deux molécules en même temps. Cependant, en France, l'ATU nominative ne peut être obtenue qu'après vérification de l'absence de déficit en G6PD, sur un dosage qui doit être réalisé à distance d'un accès. De ce fait, la cure de primaquine est en règle différée d'au moins deux semaines de la cure de l'accès palustre par la chloroquine, en France.

- Par ailleurs, la posologie recommandée par la Food and Drug Administration (FDA) était jusqu'à présent de 15 mg/j pendant 14 jours, sur des données datant de la guerre de Corée. Cette posologie est efficace sur les souches de *P. vivax* d'origine "tempérée" et bénéficie d'études de toxicité ayant montré qu'on pouvait utiliser ce dosage sans risque et sans surveillance médicale sur tous les sujets (qu'ils soient noirs ou blancs). Malheureusement, cette posologie est insuffisante sur les souches d'origine tropicale (risque de rechutes), d'où l'augmentation de posologie recommandée actuellement par l'OMS (30 mg/j pendant 14 jours). En fait, de façon plus précise, on conseille d'établir la dose totale selon le poids : 6 mg (base)/kg, soit 30 mg/j pendant 14 jours pour un sujet de 70 kg.

◆ *Prophylaxie terminale* (sujet non malade, prévention des rechutes à *P. vivax*) : le schéma habituel utilise la primaquine seule à 15 mg/j pendant 14 jours, mais il semble que le schéma optimal serait plutôt identique à celui de la cure radicale : chloroquine 1,5 g et primaquine 6 mg/kg (dose totale). Cette utilisation de la primaquine, bien qu'appliquée par plusieurs armées, n'est absolument pas validée.

◆ *Contre-indications à la primaquine*. Le déficit en glucose 6 phosphate déhydrogénase (G6PD) est à rechercher systématiquement avant toute prescription en raison du risque d'hémolyse aiguë, pouvant être bénigne ou mortelle. Ce déficit se transmet sur le mode récessif par un gène lié à l'X. Le risque est donc essentiellement masculin, mais la grossesse est une contre-indication, au cas où le fœtus soit porteur du déficit. Il existe plusieurs variants, avec une susceptibilité très variable : *variant africain*, le plus souvent sans risque, même à 30 mg/j ; le *variant méditerranéen* avec un risque élevé de décès et le *variant asiatique*, de risque intermédiaire. Il existe trois types de tests :

- qualitatif (pas cher, peu sensible) ;
- quantitatif (cher, sensible) ;
- génétique (cher, sensible, le seul qui permette de s'assurer que la primaquine n'est pas dangereuse chez un sujet déficitaire).

◆ Au total, la méconnaissance de la primaquine et son utilisation contraignante expliquent son faible taux de prescription en France, à l'inverse de nombreux pays voisins où la primaquine est prescrite dès le premier accès à *P. vivax*.

Dominique Jean, Christophe Rapp

■ Le point sur les événements indésirables graves survenus dans les suites de la vaccination anti-amarile et les facteurs de risques associés

Par M. Russel, R. Barwick Eidex, E. Miller, D. Teuwen T. Monath, E. Hayes, M. Cetron (États-Unis)

Entre 1996 et 2004, 10 cas d'accidents graves ont été rapportés aux États-Unis après une vaccination contre la fièvre jaune, auxquels s'ajoutent 18 cas observés dans d'autres pays. Les vaccins provenaient de cinq fabricants différents et les deux souches 17 D et 17 DD étaient représentées.

Le premier facteur de risque identifié par le Vaccine Adverse Event Reporting System a été un âge avancé, avec un taux de 1,8/100 000 vaccinations chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Une affection du thymus semble également être associée au risque d'effets indésirables graves. En effet, 4 patients sur 18, soit 14 % des cas recensés dans le monde, avaient un antécédent de thymectomie pour thymome. Deux des cas américains (âgés de 67 et 70 ans), un Suisse (âgé de 50 ans) et un Colombien (âgé de 44 ans) avaient subi une thymectomie entre 2 et 20 ans avant la vaccination. Un taux de 14 % de thymectomie est nettement supérieur à ce qui est attendu dans une population "standard" de plus de 40 ans.

À partir de ces données, il a été décidé que des antécédents d'affection du thymus incluant la myasthénie, un thymome ou une thymectomie, constituaient une contre-indication à la vaccination anti-amarile.

Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, il est recommandé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque d'une vaccination contre la fièvre jaune.

■ Édition 2005-2006 du "Yellow Book"

Par M. Russel, S. Steel, E.B. Hayes, P. Kozarsky, P. Arguin, C. Reed, R. Barwick Eidex, M.S. Cetron (CDC d'Atlanta - Fort Collins, États-Unis)

Des changements sont intervenus dans les recommandations du CDC relatives à la vaccination anti-amarile : le CDC recommande cette vaccination pour

toutes les zones où existe un risque de transmission de l'infection, en abandonnant la distinction entre "zones infectées" et "zones endémiques". Le terme "zones endémiques" désigne non seulement les régions où des cas de fièvre jaune sont déclarés, mais aussi des régions où se trouvent à la fois un vecteur compétent, des primates non humains et les conditions écologiques permettant la transmission du virus amaril. De ce fait, la carte de la répartition des zones à risque de fièvre jaune telle qu'elle figure dans l'édition 2005-2006 du Yellow Book diffère légèrement de celle du *Guide de l'OMS* de l'édition 2005.

■ Deux communications affichées

Par M. Masana Wilson (Argentine), M. Pedro, T. Castineiras, K. Rodrigues, K. Alfonso et F. Martins (Brésil)

Les orateurs ont apporté des précisions intéressantes sur la réalité du risque de fièvre jaune en Amérique du Sud. En 2003, cinq pays (Bolivie, Brésil, Colombie, Pérou et Vénézuëla) ont notifié à la Pan American Health Organization (PAHO) 241 cas de fièvre jaune selvatique, dont 106 mortels. Le risque de ré-urbanisation de la maladie est en augmentation en Amérique du Sud, bien qu'il n'y ait pas encore eu de cas signalés pour le moment. Au Brésil en particulier, selon les mêmes auteurs, on assiste à une extension des zones à risque de transmission, sans qu'aucune région ne soit réellement épargnée. C'est pourquoi la vaccination est recommandée à tous les voyageurs, même s'ils restent en zone urbaine.

■ Vaccination antiamarile et infection VIH

Par J. Casellas, C. Vizzoti, C. Biscayart, A. Lepetic, A. Macchi, D. Stambouljan (Argentine)

Une étude prospective de tolérance a été réalisée chez cinq patients infectés par le VIH recevant un vaccin contre la fièvre jaune. Le nombre de lymphocytes CD4+ était compris entre 306 et 1 300/mm³ (moyenne 859/mm³). Quatre de ces patients recevaient un traitement antirétroviral au moment de la vaccination, avec une charge virale indétectable. Chez le patient non traité, la charge virale était égale à 20 000 copies. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les suites de la vaccination.

Actuellement, avec un recul moyen de 24,8 mois (extrêmes : 2-50 mois), tous ces sujets sont vivants et en bonne santé. Les auteurs précisent néanmoins qu'en tenant compte du risque de contracter la fièvre jaune au cours de leur voyage, la vaccination antiamarile n'était justifiée que pour deux d'entre eux.

■ Gestion des centres de vaccination antiamarile en Grande-Bretagne

Par H. Simons, R. Tucker, G. Lea, S. Bailey, J. Mathewson, D. Hill (Londres, Grande-Bretagne)

Au mois de juillet 2003, le ministère de la Santé britannique a confié la gestion des Centres de Vaccination Antiamarile du pays au National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC). Cette instance avait été mise en place l'année précédente dans le but d'assurer la protection des voyageurs en aidant à établir des références dans le domaine de la médecine des voyages.

Parmi les questions posées au NaTHNaC par les médecins généralistes, celles qui concernaient la vaccination antiamarile venaient en cinquième position (9 % de 3 889 appels). En ce qui concerne les Centres de Vaccination Antiamarile, le NaTHNaC a défini les conditions requises pour obtenir et conserver l'agrément d'un Centre. Il a établi des règles de bonne pratique pour la vaccination, le stockage des vaccins et la tenue des registres de vaccination. Il a également développé un programme de formation obligatoire pour les nouveaux Centres de Vaccination Antiamarile et pour ceux qui existaient déjà. Enfin, il a mené une enquête par questionnaire pour évaluer les pratiques et les besoins de ces centres.

Cette initiative se place dans le contexte actuel du changement dans l'épidémiologie de la fièvre jaune, de l'inquiétude causée par les effets indésirables graves du vaccin antiamaril et par la vaccination de voyageurs dont l'état de santé peut constituer une contre indication.

LES MÉNINGITES

Un vaccin antiméningococcique tétravalent (A, C, Y, W 135), conjugué à l'anatoxine diphtérique, a fait la preuve d'une tolérance et d'une immunogénicité équivalentes à celles du vaccin non conjugué.

Les résultats obtenus ont été aussi satisfaisants lors d'une administration simultanée avec le vaccin typhoïdique polysaccharidique (Typhim Vi) (D.P. Greenberg, M.J. Bybel, T. Papa et R. Ryall - France -).

Avec l'anatoxine diphtérique à dose réduite combinée à l'anatoxine tétravalente, on observe une réponse en anticorps à l'anatoxine diphtérique et aux antigènes des sérogroupes C, Y et W 135 qui est même augmentée (T. Papa, M.J. Bybel, R. Ryall, K. Veitch - France -).

Dans la mesure où il induit une mémoire immunitaire tout en n'altérant pas la réponse à des injections répétées, le vaccin tétravalent conjugué laisse espérer une immunité de plus longue durée que les vaccins polysaccharidiques simples actuellement disponibles.

HÉPATITE A

■ De nouvelles données sur l'incidence de l'hépatite A chez les voyageurs européens

Par R. Steffen (Suisse)

L'incidence mensuelle de l'hépatite A chez les voyageurs non immuns visitant des pays en développement était classiquement estimée à 3/1 000, avec une tendance à la baisse dans certaines destinations comme le Sud de l'Europe grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène, comme l'ont montré récemment des études menées chez des voyageurs suisses et canadiens. Le risque persiste cependant dans l'ensemble des pays en développement et cette infection peut avoir des conséquences graves, particulièrement pour les personnes de plus de 50 ans avec un taux de létalité de 1,8 %, ainsi que les sujets atteints d'hépatopathie chronique, qui ont un risque accru de forme fulminante.

Les jeunes enfants, souvent asymptomatiques, jouent un rôle important dans le déclenchement d'épidémies scolaires ou familiales d'hépatite A. À titre anecdotique ont été cités l'exemple d'un enfant adopté ayant infecté ses parents adoptifs et celui d'enfants réfugiés ayant contaminé le personnel infirmier chargé de s'occuper d'eux.

■ Évaluation des réponses immunes humorales et cellulaires 10 ans après une vaccination contre l'hépatite A chez des voyageurs sains

Par P. Rendi-Wagner, B. Winkler, E. Garner-Spitzer, G. Wiedermann, H. Kollaritsch, U. Wiermann-Schmidt (Autriche)

Les résultats de cette étude montrent que 98 % des sujets possèdent encore des anticorps à taux protecteurs dix ans après la vaccination. À noter que le pourcentage de patients non protégés est de 3 % après 50 ans, contre 0,7 % entre un et 49 ans, ce qui indique un rôle important du vieillissement du système immunitaire dans la durabilité de la protection vaccinale.

L'intervention des cellules mémoires B et T, mises vraisemblablement en jeu dans ce mécanisme, permet également d'obtenir une réponse immunitaire de très bonne qualité lorsque la seconde dose de vaccin contre l'hépatite A est administrée tardivement (jusqu'à 8 ans après la première), même si le voyageur n'avait plus un taux adéquat d'anticorps sériques. Un doute persiste cependant sur la persistance à aussi long terme des anticorps chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

La persistance d'une immunité post-vaccinale pendant 10 ans et au-delà, a été mise en évidence également dans d'autres études, qui ont confirmé les estimations des modèles mathématiques selon lesquelles les anticorps persisteraient au-delà de 25 ans (K. Van Herck, P. Van Damme, B. Hoet, Belgique).

Des résultats similaires ont été obtenus avec un vaccin contre l'hépatite A adjuvé sur virosome (P. Bovier, T. Farinelli, J. Bock, J. Glaus, R. Ibanez, L. Loutan, Suisse). La tolérance de ce vaccin s'est même avérée supérieure en termes de réactions locales, à celle du vaccin adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (P.D. Clarke, P. Adams, R. Ibanez, C. Herzog, Suisse).

VACCINATION ANTIGRIPPALE

■ Les pèlerins de La Mecque doivent-ils être vaccinés en routine contre la grippe ?

Par S. Arnoux, V. Delors, D. Leboulleux, France.

Les arguments développés en faveur de la vaccination des pèlerins du Hadj contre la grippe sont similaires à ceux qui motivent la vaccination antiméningococcique. Le grand rassemblement de population occasionné par le pèlerinage annuel à La Mecque est très propice à la propagation d'une épidémie de grippe. Deux études récentes ont mis en évidence les avantages de la vaccination anti-

grippale, tant sur le plan individuel que collectif. En effet, les pèlerins vaccinés contre la grippe sont moins à risque de contracter le virus et de le transmettre à d'autres pèlerins ou à leur entourage familial lorsqu'ils retournent chez eux.

Catherine Goujon

TYPHOÏDE ET PARATYPHOÏDE

Un symposium (J. Jones, Grande-Bretagne ; P. Pandey, Népal et D. Taylor, États-Unis) et plusieurs communications ont été consacrés à ce sujet.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données admises depuis 1984 (16 millions de cas par an, 600 000 décès, soit 3,75 % de mortalité) ont été revues en 2000 par l'OMS (*Bull WHO, mai 2004*). En prenant en compte divers facteurs comme l'augmentation démographique, l'amélioration sanitaire et les campagnes de vaccination, les estimations actuelles sont de près de 22 millions de cas par an avec 1 % de mortalité). Le monde est divisé en trois zones :

- incidence élevée (> 100 cas pour 100 000 habitants par an) ;
- incidence moyenne (10 à 100 cas pour 100 000 habitants par an) ;
- incidence basse (< 10 cas pour 100 000 habitants par an).

En pratique, il faut retenir que c'est dans le sous-continent Indien que le risque est le plus élevé (622 cas pour 100 000 habitants par an). En zone d'endémie, le risque est maximum chez les enfants ou les adultes jeunes, selon le niveau d'endémicité.

L'incidence des cas de paratyphoïde est estimée à 5,4 millions par an (un cas de paratyphoïde pour quatre cas de typhoïde).

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Si la mortalité spontanée est d'environ 30 %, elle est inférieure à 1 % sous antibiothérapie adaptée. Le chloramphénicol a été utilisé avec succès à partir de 1948, mais des résistances sont apparues dans les années 70. L'ampicilline et le cotrimoxazole sont alors devenus les traitements de première intention, jusqu'à l'apparition rapide de résistance dès les années 70-80. Des souches multirésistantes (transmission plasmidique) ont essaimé sur l'ensemble des continents et les fluoroquinolones sont deve-

nues le traitement de référence dans les années 90, mais la résistance (chromosomique, cette fois) aux quinolones est apparue dans certains pays dès le milieu des années 90.

Certaines souches sensibles à la ciprofloxacine d'après l'antibiogramme classique (méthode des disques), mais résistantes à l'acide nalidixique, répondent mal au traitement avec risque d'échec clinique, d'où l'importance de tester systématiquement la sensibilité à l'acide nalidixique. Ce problème a été bien décrit lors de l'épidémie au Tadjikistan en 1997. Les principales alternatives actuelles sont les céphalosporines de troisième génération (C3G) et l'azithromycine.

PRÉVENTION

Le traitement devenant de plus en plus difficile et coûteux, la prévention doit être au moins autant axée sur l'amélioration de l'hygiène et la vaccination des populations exposées que sur celle des voyageurs.

Les facteurs de risque reconnus sont alimentaires plus qu'hydriques (crème glacée, vendeurs de rue) et souvent retrouvés chez les voyageurs visitant la famille en pays d'endémie à forte densité de population. À noter le rôle potentiel du pH gastrique. La durée de séjour n'est pas vraiment un facteur déterminant.

Depuis l'abandon du TAB, deux vaccins sont disponibles selon les pays :

- le vaccin vivant atténué oral Ty21a ;
- le vaccin polysaccharidique Vi injectable (en France).

Un vaccin Vi conjugué (en développement) serait la meilleure arme pour assurer la protection des jeunes enfants en pays d'endémie en établissant une mémoire immunitaire.

Malheureusement, ces vaccins ne protègent pas contre *Salmonella enterica* sérotype *paratyphi A*, que l'on pourrait qualifier de maladie émergente en particulier dans le sous-continent Indien ou en Thaïlande, où des campagnes de vaccination ont fait régresser le sérotype *typhi*.

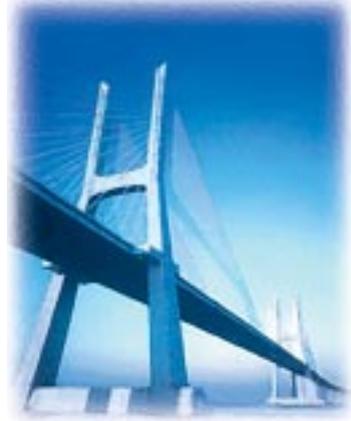
Au Népal, *Salmonella enterica* (sérotype *typhi* ou *paratyphi*) est la première cause d'hospitalisation en contexte fébrile. B. Basnyat (Kathmandu, Népal) a présenté une étude rétrospective sur dix ans portant sur plus de 9 000 patients avec hémocultures positives à *Salmonella enterica* (sérotype *typhi* ou *paratyphi*), soit 75 % de l'ensemble des

hémocultures positives sur cette période. On retrouve deux tiers de sérotype *typhi* et un tiers de sérotype *paratyphi A*, mais la tendance est à la baisse pour *typhi* et en hausse pour *paratyphi A*. Il y a eu des campagnes de vaccination avec le vaccin Vi dans l'intervalle. La sensibilité de *Salmonella enterica* (sérotype *typhi* ou *paratyphi*) à la ciprofloxacine était de 100 % jusqu'en 1998, puis les résistances sont apparues, plus marquées pour *paratyphi A*. La ciprofloxacine est en vente libre au Népal et souvent utilisée en auto-médication pour la moindre infection fébrile, quelle qu'en

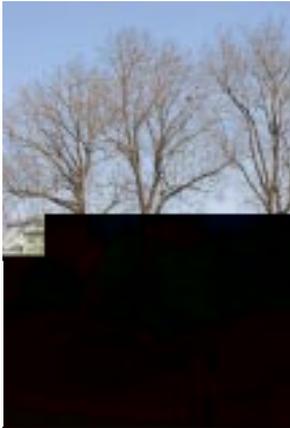
soit la cause... Parallèlement, les résistances au chloramphénicol, à l'amoxicilline ou au cotrimoxazole régressent, mais ces médicaments ne sont plus utilisés. Les C3G restent efficaces et la ceftriaxone est actuellement le traitement de première intention dans cet hôpital.

Un vaccin intégrant *paratyphi A* pourrait être intéressant dans ces populations.

Dominique Jean



© Photo droits réservés



© Photo droits réservés

12^e COLLOQUE SUR LE CONTRÔLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES (CEMI)

PARIS (INSTITUT PASTEUR), 12 MAI 2005

MICHEL REY

LA VEILLE SANITAIRE

Les principes et l'organisation de la surveillance des maladies infectieuses, en France, en Europe et dans le monde ont été exposés. Cette surveillance, coordonnée en France par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), a pour principaux objectifs :

- de connaître la dynamique temporo-spatiale des maladies infectieuses et leurs caractéristiques cliniques et microbiologiques, en vue de les contrôler, voire de les prévenir ;
- d'évaluer les politiques et stratégies de contrôle et de prévention ;
- de détecter précocement l'émergence de nouvelles infections ou la survenue d'épidémies.

La surveillance épidémiologique nécessite la participation de l'ensemble des services de santé, des médecins (hospita-

liers et médecins de ville, dont les généralistes), des microbiologistes, qu'il s'agisse de la déclaration obligatoire, d'enquêtes, des réseaux de généralistes, ou de réseaux ciblés sur certaines infections. Elle s'applique non seulement aux maladies infectieuses elles-mêmes, humaines et animales, mais aussi à la prévalence des infections, à la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, à l'évaluation de l'application et de l'efficacité des méthodes diagnostiques et des mesures de contrôle et de prévention.

Des exemples ont été développés, tels que la surveillance clinique et microbiologique de la grippe en France par les groupes régionaux d'information (GROG), les données européennes de la surveillance de la tuberculose, la surveillance de la fièvre aphteuse (maladie du bétail relativement bénigne, mais dont l'impact économique est considérable), la surveillance de la tularémie et de ses réservoirs animaux (dont la bactérie

est un agent possible de bio-terrorisme), les difficultés de l'élimination de la rougeole en France liées à une acceptation insuffisante de la vaccination, la réémergence des infections sexuellement transmissibles (syphilis, gonococcies, infections à *Chlamydiae trachomatis* dont la lymphogranulomatose vénérienne). La mise en place, en 2005, d'un Centre européen de Prévention et de Contrôle des maladies est annoncée. Ses objectifs sont le renforcement de la surveillance, l'amélioration de la communication entre les réseaux existants, l'harmonisation des techniques et des méthodes de surveillance et de contrôle. De la mise en place du nouveau Règlement Sanitaire International (RSI), adopté par L'OMS en 2005, qui vise toutes les urgences de santé publique d'intérêt international, on attend un renforcement de la sécurité sanitaire mondiale.

Michel Rey

6^{es} JOURNÉES NATIONALES D'INFECTIOLOGIE (JNI)

NICE, 8-9 JUIN 2005

PIERRE TATTEVIN



© Photo droits réservés

UN CAS IMPORTÉ DE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE CRIMÉE-CONGO (FHCC) EN FRANCE

C. Michelet *et al.* ont présenté la première observation en France d'une des quatre fièvres hémorragiques virales (FHV) dites "majeures" (Lassa, Ebola, Marburg et Crimée-Congo) (*COLA-05, Med Mal Infect 2005(35):S145*).

La patiente est une femme de 61 ans qui, depuis 2001, passe 6 mois par an au Sénégal, où elle travaille à Dakar comme manipulatrice bénévole dans une clinique radiologique. Arrivée début octobre 2004 à Dakar, elle a passé le week-end de la Toussaint à Saly Portudal (Petite Côte). De retour à Dakar (J0), elle présente une fièvre élevée pour laquelle elle est hospitalisée dans une clinique privée pour suspicion de paludisme. À J0+3 apparaît un syndrome hémorragique avec hématomes, gingivorragies, pétéchies puis hématémèse motivant son transfert à J0+6 en unité de soins intensifs à l'Hôpital principal de Dakar. Les examens biologiques retrouvent une coagulation intravasculaire disséminée avec thrombopénie sévère et une hépatite cytolitique. Au cours de ce séjour, deux hémocultures vont être positives à deux entérobactéries différentes, et la patiente reçoit une antibiothérapie à large spectre ainsi que de la quinine intraveineuse malgré la négativité des multiples recherches de paludisme. Elle est rapatriée à J0+9 en France, sans précaution particulière durant le transport, le diagnostic de fièvre hémorragique virale ayant été jugé très improbable par la société chargée du rapatriement. À l'admission dans le service de maladies infectieuses et réanimation médicale du CHU de Rennes, elle est apyrétique et l'ensemble des signes cliniques et biologiques vont s'amender rapidement. Les médecins de garde ayant accueilli la patiente, un samedi soir, ont cherché à savoir s'il y avait eu des alertes récentes concernant un risque de FHV au Sénégal (dépêches EDISAN, site de la DGS, moteurs de recherche par

Internet), avant de considérer que des diagnostics moins rares (sepsis sévère compte tenu des deux hémocultures, paludisme...) étaient nettement plus probables. La patiente a été cependant maintenue en chambre seule, avec des précautions d'isolement de type contact. Un prélèvement adressé au Centre National de Référence des FHV (Hervé-Zeller, Lyon) s'est révélé positif en anticorps IgM FHCC et négatif en IgG, avec détection de génome viral du virus Crimée-Congo par RT-PCR. Les résultats ont été rendus à J0+18. La patiente étant rétablie et la période théorique de virémie étant dépassée, elle est rentrée à son domicile le lendemain après un dernier prélèvement de contrôle biologique. Le CNR a signalé le diagnostic de FHCC le jour même à la DGS et à l'INVS alors que l'Institut Pasteur de Dakar confirmait le diagnostic à partir des prélèvements effectués à l'Hôpital principal.

En conclusion, cette patiente présentant une FHV importée a été hospitalisée pendant 9 jours dans un CHU français avant que le diagnostic soit obtenu. La principale leçon de ce premier cas de FHV importée en France est sans doute qu'une meilleure coordination avec le CNR des FHV de Lyon (joignable 24 heures sur 24) aurait permis de connaître d'emblée l'existence de cas sporadiques de FHCC dans la zone dont provenait la patiente et d'accélérer la réalisation des tests diagnostiques spécifiques, tout en maintenant des mesures d'isolement mieux adaptées dans l'intervalle. Le caractère international de cet événement et la multiplicité des gestes invasifs réalisés font qu'un très grand nombre de personnes auraient pu être exposées au virus FHCC. Le groupe d'investigation piloté par l'INVS (Arnaud-Tarantola) a pu répertorier près de 100 intervenants hospitaliers lors des soins en France et au moins six groupes d'intervenants au Sénégal et lors du transfert (environ 70 personnes supplémentaires). Aucun cas secondaire n'a été identifié. La gestion hospitalière et administrative de cet événement a pu se

faire de manière rapide grâce à l'existence du CLIN et à une culture de la traçabilité qui s'est nettement développée au cours des dernières années.

Le virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo est un Nairovirus de la famille des *Bunyaviridae* qui a été identifié en 1956 au Congo et en 1967 en Ouzbékistan. Ce virus est enzootique dans le Sud de l'Europe (Balkans, Bulgarie...), en Russie, en Chine, en Turquie, au Moyen-Orient et en Afrique subsaharienne, où il provoque des cas sporadiques chez l'homme, parfois associés à une transmission secondaire en milieu de soins. Le virus peut être transmis par plusieurs espèces de tiques ixodidés, principalement des *Hyalomma* et *Amblyomma*. L'incubation est d'un à sept jours et la durée de la virémie de l'ordre de dix jours. On ignore comment cette patiente a été infectée par le virus FHCC. Elle n'a pas eu de contact avec des ovins, des caprins, des bovins ou des oiseaux. Depuis son arrivée au Sénégal, elle n'avait effectué aucun geste invasif ni subi d'accident d'exposition au sang (AES). La circulation du virus, connue dans la zone de Saly Portudal, n'a donné lieu qu'à des cas sporadiques humains. Le risque de développer une épidémie est donc estimé comme quasiment nul. De nombreux autres pays présentant un risque identique sans qu'ait été mis en place de message d'alerte, il n'y a pas lieu de cibler spécifiquement le Sénégal au vu de ce seul cas, considéré comme sporadique.

DÉCÈS PAR PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE : ANALYSE DE 107 CAS (1996-2003)

La France est un des pays de l'hémisphère Nord les plus confrontés au paludisme d'importation, de par ses échanges intenses avec l'Afrique subsaharienne, avec une incidence estimée à environ 6 000 cas par an. Il n'est donc pas étonnant que beaucoup d'études phares sur la prise en charge du paludisme d'importation proviennent de l'Hexagone, notamment celles concer-

nant les accès palustres sévères (*Bruneel F et al. Am J Respir Crit Care Med 2003 Mar 1;167(5):684-9*).

O. Bouchaud et al. (*COLA-02, Med Mal Infect 2005;(35):S145*), ont réalisé une étude rétrospective de 107 décès survenus lors d'un accès palustre notifié au Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone (CNREPIA) entre 1996 et 2003. Sur ces 107 décès, 96 étaient bien identifiés et permettaient une étude statistique robuste, avec analyse univariée et multivariée des facteurs de mortalité, à partir d'un effectif total de 21 888 accès palustres à *Plasmodium falciparum* (létalité globale = 4,4 ‰).

En analyse univariée, les paramètres associés au décès sont :

- l'âge (létalité 0,8 ‰ si âge < 15 ans contre 26,4 ‰ si âge > 60 ans ; $p < 0,0001$);
- la prise d'une chimioprophylaxie durant le séjour (létalité 3,1 contre 5,2 ‰ en l'absence de toute chimioprophylaxie ; $p < 0,01$) ;
- l'ethnicité (létalité 10,1 ‰ pour l'expatrié ; 9,5 ‰ pour le voyageur ; 3,6 ‰ pour l'expatrié et 1,1 ‰ pour le migrant ; $p < 0,0001$) ;
- le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic (létalité 3,3 ‰ si < 3 jours, 5,1 ‰ si 3 ou 4 jours et 6,9 ‰ si > 4 jours ; $p < 0,005$) ;
- le lieu de première consultation (létali-

té 6,5 ‰ si première consultation en libéral et 3,4 ‰ si première consultation hospitalière ; $p < 0,001$) ;

- la durée de séjour (létalité 9,8 ‰ si 0-15 jours, 5,9 ‰ si 15-30 jours, 3,8 ‰ si 30-45 jours et 2 ‰ si > 45 jours ; $p < 0,0001$) ;
- la leucocytose à l'admission (létalité 3,1 ‰ si leucocytes < 10 000/mm³, 14,5 ‰ entre 10 et 15 000 et 70 ‰ si > 15 000 ; $p < 0,0001$) ;
- la thrombopénie à l'admission (létalité 88,9 ‰ si < 10 000/mm³ ; 12,4 ‰ entre 10 et 50 000 et 1 ‰ si > 50 000 ; $p < 0,005$) ;
- le taux de parasitémie (létalité 164,6 ‰ si 20 à 50 ‰ contre 1,7 ‰ si < 5 ‰ ; $p < 0,0001$) ;
- le mois de diagnostic (létalité chez les Européens et expatriés s'élevant à 15 ‰ en novembre ; 18,5 ‰ en décembre et 19,5 ‰ en janvier pour une moyenne annuelle aux alentours de 10) ;
- le lieu d'acquisition du paludisme (létalité 34,1 ‰ si paludisme contracté en Afrique de l'Est).

En analyse multivariée, les paramètres restant significativement corrélés au décès sont la classe d'âge, avec un odds-ratio à 28,6 si âge > 60 ans ($p < 0,001$) et à 7,5 pour la tranche d'âge 45-60 ans, par comparaison avec la classe d'âge 15-30 ans ($p < 0,02$), l'ethnicité, avec un odds-ratio de décès à 3,9 pour l'Européen comparé à l'Africain ($p < 0,002$), et la parasitémie, avec un

odds-ratio à 78 si parasitémie > 50 ‰ en comparaison aux parasitémies < 5 ‰ ($p < 0,0001$).

Il s'agit là d'un très gros travail, validant de nombreux facteurs prédictifs de mortalité dont on se doutait (l'immunité préalable vis-à-vis du paludisme, l'âge, le caractère protecteur d'une chimioprophylaxie, même mal prise, le délai diagnostique, la parasitémie). D'autres éléments méritent discussion. La thrombopénie sévère n'est pas habituellement reconnue comme un critère de gravité, ce qui paraîtrait justifié d'après les résultats de l'analyse univariée dans cette étude. La mortalité supérieure des paludismes contractés lors d'un séjour court est également peu classique, alors que la surmortalité notée en décembre et en janvier pourrait être un des effets collatéraux des épidémies annuelles de grippe en France (facteur d'augmentation du délai diagnostique ?). Enfin, la létalité est bien plus élevée, en France, en cas de paludisme contracté en Afrique de l'Est, ce qui doit être connu des médecins du voyage (conséquences potentielles à la fois sur la force des conseils de prévention avant le départ et sur la vigilance au retour).

Pierre Tattevin

L'INQUIÉTANTE RÉEXPANSION MONDIALE DE LA POLIOMYÉLITE AIGUË

Espérée d'abord en l'an 2000, l'éradication mondiale de la poliomyélite prend un retard de plus en plus préoccupant. Après avoir été éliminée de la plupart des pays du monde, la poliomyélite ne persistait plus que dans deux zones d'endémie : le sous-continent Indien (Inde, Pakistan, Afghanistan), et trois pays en Afrique (Égypte, Niger et le Nord du Nigeria). Malheureusement, ce dernier pays est devenu, depuis deux ans, le principal réservoir de poliomyélite dans le monde, la population ayant été incitée par un courant islamiste intégriste à refuser la vaccination, accusée de stériliser les femmes et de propager le sida. C'est à partir du nord du Nigeria que la poliomyélite a été réimportée dernièrement dans dix pays d'Afrique subsaharienne, de la Guinée à l'Ouest à l'Éthiopie à l'Est, et a même été réendémisée dans six d'entre eux (Mali, Burkina, Côte d'Ivoire, Tchad, République Centrafricaine et Soudan). La réexpansion s'est étendue vers l'Asie, dans la péninsule Arabe (Yemen, Arabie saoudite) et a même atteint l'Indonésie (28 cas déclarés aux dernières nouvelles). La vaccination du voyageur reste donc indiquée, sous la forme du rappel décennal de l'adulte ou de la mise à jour du calendrier vaccinal de l'enfant, tout particulièrement quand ce voyageur se rend dans les pays actuellement contaminés.

Michel Rey

■ **Altitude-dependent and independent variations in *Plasmodium falciparum* prevalence in Northeastern Tanzania**

C.J. Drakeley et al. *Journal of Infectious Diseases* 2005;191:1589-98

Les auteurs ont conduit deux études sur environ 12 000 personnes réparties en trois tranches d'âge (0-4, 5-14 et 15-45 ans) et vivant à différentes altitudes, de 150 à 1 800 m (< 600, 600-1 200 et > 1 200 m). L'étude s'est déroulée dans deux régions montagneuses du Nord Est de la Tanzanie : Tanga (proche de la côte) et Kilimandjaro, au cours des deux saisons des pluies, la petite (novembre-décembre) et la grande (mars-mai), le but étant d'établir des corrélations avec l'altitude et la pluviométrie. La limite maximale de la zone habitée est d'environ 2 000 m dans la région Kilimandjaro et de 1 870 m dans la région Tanga.

La prévalence du paludisme diminue de 19 à 21 % pour chaque élévation de 100 m d'altitude selon la zone. La limite du risque se situe vers 1 700 m (estimation déjà connue). À l'inverse, il existe une corrélation négative avec la pluviométrie des trois mois précédents, ce qui pourrait paraître paradoxal mais serait dû à la destruction des gîtes larvaires par lessivage. Enfin, le risque est beaucoup moins important dans la région du Kilimandjaro que dans la région Tanga (à altitude égale), le vecteur étant *Anopheles arabiensis* dans la région du Kilimandjaro, beaucoup moins efficace pour la transmission que *A. gambiae* et *A. funestus* qui assurent la transmission de *Plasmodium falciparum* dans la zone côtière. Bonne nouvelle pour les touristes, plus nombreux à se rendre dans la région du Kilimandjaro que dans les montagnes côtières !

Dominique Jean

■ **La carte du monde des tuberculoses résistantes**

Le "Global Project on Antituberculosis Drug Resistance", créé il y a tout juste 10 ans, vient d'éditer son troisième rapport (*WHO 2005. Anti-TB drug resistance in the world.*

http://www.who.int/tb/publications/who_htm_tb_2004_343/en/index.html). Les précédents, publiés en 1997 et 2001, portaient respectivement sur 35 puis 58 régions du globe. Les données les plus récentes, qui portent cette fois sur 77 régions, ont été collectées entre 1999 et 2002 et représentent environ 20 % des nouveaux diagnostics de tuberculose dans le monde sur cette période.

Ce projet permet de disposer de données particulièrement robustes, car seules les régions pour lesquelles on peut garantir à la fois l'exhaustivité du recueil (toutes les souches de tuberculose isolées sont étudiées) et la fiabilité des résultats (grâce à un appui technique et à des contrôles de qualité) participent à cette collaboration. Plus de 90 000 souches cliniques ont ainsi été étudiées entre 1994 et 2002, ce qui renforce la robustesse des données obtenues.

Les grandes lignes de ce nouveau rapport sont peu différentes du précédent. Parmi les 55 779 nouveaux cas (premier épisode) de tuberculose documentés sur la période la plus récente (1999-2002), la prévalence de la résistance à au moins un anti-tuberculeux est située entre 0% (plusieurs pays d'Europe de l'Ouest) à 57,1 % dans le Kazakhstan, avec une prévalence médiane à 10,2 %. Dans le détail, la médiane de cette résistance dite primaire est de 6,3 % pour la streptomycine (STM) ; 5,9 % pour l'isoniazide (INH) ; 1,4 % pour la rifampicine (RMP) et 0,8 % pour l'éthambutol (EMB). La prévalence de la multi-résistance primaire (résistance à, au moins, INH et RMP) est située entre 0 % (dans huit pays) à 14,2 % dans le Kazakhstan (51/359 souches testées) et Israël (36/253), qui fait ainsi une entrée fracassante dans la liste des pays à forte multirésistance primaire. On retrouve ensuite, dans ce peloton de tête, Tomsk Oblast (Fédération de Russie, 13,7 %) ; Karakalpakstan (Ouzbékistan, 13,2 %) ; l'Estonie (12,2 %) ; la Lituanie (9,4 %) ; Latvia (9,3%). Deux provinces chinoises (Liaoning 10,4 % et Henan 7,8 %) et l'Équateur (6,6 %) se sont glissés dans cette liste fortement dominée par l'ex-URSS. La prévalence médiane de la multirésistance primaire

dans le Monde est à 1,1 %, proche de ce qui est rapporté pour la France (0,8 %). L'Afrique reste relativement préservée par cette émergence de tuberculose multirésistante signalée dans plusieurs autres régions du globe. L'explication proposée dans un éditorial du *JAMA* n'est cependant pas des plus positives : "Pour sélectionner des résistances, il faut avoir accès au traitement, au moins en partie, ce à qui n'est pas le cas pour la majorité des patients tuberculeux en Afrique" (*Nettleman MD. Multidrug-resistant tuberculosis: News from the front. JAMA 2005;293(22):2788-90.*

En ce qui concerne les données de la résistance dite secondaire (portant sur 8405 tuberculoses documentées chez des patients ayant déjà été traités pour une tuberculose), les chiffres sont bien pires, mais difficiles à interpréter, car pouvant aussi bien correspondre à des rechutes qu'à des patients ayant interrompu précocement le traitement ou à des ré-infections. On peut cependant souligner quelques chiffres : 56,4 % de multi-résistance secondaire au Kazakhstan (180/319) pour une médiane à 7 % à l'échelle de la planète ; 30 % de résistance combinée à INH, RMP, EMB et STM dans les pays de l'ex-URSS contre 1,3 % dans le reste du monde.

L'intérêt de ce Global Project on Antituberculosis Drug Resistance est indiscutable. Tout d'abord, cette collaboration internationale permet de renforcer les réseaux de laboratoire microbiologique dans le monde, grâce au Supranational Reference Laboratory Network (SRLN), sous la direction de l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers. Des tests de contrôle de qualité des résultats d'antibiogramme pour les mycobactéries sont ainsi effectués annuellement. Par ailleurs, l'évolution des résistances primaires des souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées de nouveaux patients donne un bon reflet de la qualité de la prise en charge de la tuberculose et peut permettre de tirer la sonnette d'alarme auprès des organismes de santé publique des pays concernés, comme ça a été fait depuis déjà plusieurs années dans plusieurs pays de l'ex-URSS. Il est en effet admis

qu'à l'échelle d'une région, la prévalence de la résistance primaire du bacille de Koch est assez bien corrélée à la performance des programmes de lutte anti-tuberculeuse mis en place au cours des dix années qui précèdent le recueil. Enfin, les stratégies de traitement de première ou deuxième ligne de la tuberculose dans un pays donné peuvent s'inspirer de l'épidémiologie locale de la résistance primaire et secondaire de la tuberculose dans ce pays.

À titre d'exemple, on peut se poser la question de l'intérêt de l'isoniazide dans certaines régions où la prévalence de la résistance à cette molécule, toutes souches confondues, peut aller jusqu'à 24 %.

Les conclusions du résumé qui accompagnent ce rapport déjà suffisamment alarmant en soi font froid dans le dos. Il y est dit que "la capacité à participer à cette collaboration internationale atteste d'un niveau raisonnable des services de contrôle de la tuberculose dans ces régions. Il est donc probable que les nombreuses zones non couvertes par cette étude connaissent une épidémie de tuberculoses multi-résistantes pire que celles que nous avons décrites ici". S'il est estimé qu'actuellement, l'incidence des tuberculoses multirésistantes est inférieure à dix cas par an dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest et d'Europe centrale, les estimations sont de 99 à 248 cas annuels en Estonie,

Latvia ou Lituanie ; de 1 000 cas par an dans chacune des provinces chinoises du Henan et de Hubei, et de plus de 3 000 cas annuels au Kazakhstan et en Afrique du Sud. Compte tenu des difficultés de traitement de la tuberculose multirésistante même au sein de systèmes de santé bien équipés, on peut craindre de très nombreux échecs de traitement dans ces pays, accompagnés d'un risque élevé de transmission de ces souches. Si on ajoute à ce tableau les délais très variables entre l'infection et la maladie en ce qui concerne la tuberculose (parfois plusieurs décennies), on peut prédire des soucis majeurs à court, moyen et même long terme.

Pierre Tattevin



QUELQUES NOUVELLES collectées dans la MESSAGERIE du CLUB EDISAN CD CONSEIL...

Alain CHIPPAUX

Distributeur exclusif : C.D. CONSEIL
18, rue Le Sueur - 75116 Paris -
France

■ **Vendredi 10 juin 2005. Japon** **Suspension provisoire de la vaccination des enfants contre l'encéphalite japonaise**

Cette décision a été prise à la suite d'un cas d'encéphalite observé chez une jeune lycéenne qui avait reçu ce vaccin en 2004. La responsabilité du vaccin est suspectée. Le vaccin utilisé est le vaccin de type BIKEN (vaccin inactivé purifié préparé sur cerveau de souris), le seul actuellement utilisé au Japon. Le Japon indique que seul le programme de vaccination a été interrompu. La licence d'utilisation du vaccin n'a pas été suspendue.

Depuis 1994, date de mise en route de ce programme, 4 millions de jeunes Japonais ont reçu le vaccin chaque année et 10 cas d'encéphalite aiguë attribués à ce vaccin ont été observés.

À la suite d'observations faites en Australie à la fin des années 80, le principal risque reconnu du vaccin de type BIKEN était celui de complications allergiques, actuellement estimé comme un faible risque par le CDC d'Atlanta. Il s'agit essentiellement d'urticaire généralisée ou d'angio-œdème (1 à 10 cas pour 10 000 vaccinations). Ce risque impose que la vacci-

nation du voyageur ne soit effectuée que lorsqu'elle est clairement justifiée. En France, le vaccin n'est délivré que sous ATU nominative et la vaccination n'est généralement pratiquée que dans les centres internationaux de vaccination. Toutefois, la décision du gouvernement japonais a incité l'AFSSAPS à suspendre provisoirement l'ATU dont bénéficie le Jevax®.

Source : Promed. MMWR.OMS.CDC

■ **Mercredi 15 juin 2005. France** **Nouvelle classification des zones à risque de paludisme**

De nouvelles modifications dans ce classement sont apportées par le numéro thématique du BEH "Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005" du 14 juin (n° 24-25) qui rappelle aussi les modifications annoncées le 5 avril.

Passent du groupe 2 au groupe 3 de chimio-résistance aux antimalariques :

– *Afrique* : Côte d'Ivoire, Libéria, Sierra Leone, Guinée, Guinée-Bissau, Gambie, Sénégal, Namibie.

– *Moyen-Orient* : Arabie saoudite (Sud, Ouest), Yémen, Iran (Sud-Est, ailleurs groupe 1), Afghanistan.

– *Asie* : Pakistan, Assam (État le plus oriental de l'Inde), Bangladesh : totalité du pays sauf Dacca ou la chimioprophylaxie (CP) n'est pas nécessaire, Malaisie (sauf zones urbaines et zones côtières

pour lesquelles une CP n'est pas nécessaire, Indonésie (sauf Bali où une CP n'est pas nécessaire), Philippines.

– *Pour la Thaïlande*, la formulation est maintenant la suivante : "régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3, ailleurs, pas de CP".

Comme chaque année, on trouve dans ce numéro du BEH des informations très complètes et de précieux conseils.

Source : BEH 2005;24-5:117-25.
(http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf).

■ **Mercredi 15 juin 2005. Sénégal** **Choléra, situation au 9 juin**

Depuis le 1^{er} janvier 2005, un total de 14 262 cas ont été recensés par les autorités sénégalaises, dont 171 morts (létalité = 1,2 %). Sur ce total, 611 cas dont 13 décès ont eu lieu entre le 30 mai et le 5 juin. Djourbel, Fatick, Louga et la région de Dakar restent les zones plus affectées. Les premières mesures de contrôle (chloration du réseau d'eau, interdiction de ventes de sachets d'eau dans la rue, distribution de javel...) mises en place dans la ville de Touba avaient permis de réduire fortement le nombre de cas à la mi-avril, en particulier dans la région de Djourbel, épicentre de l'épidémie. La situation reste stable.

Source : Institut National de Veille Sanitaire (<http://www.invs.sante.fr/actua/ite/index.htm>).

■ **Mercredi 15 juin 2005. Océan Indien**
Virose Chikungunya. Situation au 6 juin

– Comores. Depuis 6 semaines, le nombre de cas hebdomadaires est en diminution. Le total des cas enregistrés depuis janvier 2005 dans la RI des Comores dépasse 5 000. À Mayotte, plusieurs cas ont été identifiés depuis la mi-avril.

– Maurice. L'épidémie semble s'être limitée à un total de quelques dizaines de cas.

– La Réunion. Entre le 22 février et le 6 juin, 1 245 cas ont été identifiés. L'épidémie, qui avait pris de l'ampleur à la mi-avril, régresse depuis plusieurs semaines, même si l'on assiste en même temps à une légère dispersion des cas sur de nombreuses communes de l'île. Les communes les plus touchées depuis le début de l'épidémie ont été celles de Fort (28 %), Saint Denis (24 %), Sainte Clotilde (15 %) et Saint-Pierre (14 %). Importation de virose Chikungunya en France métropolitaine. À ce jour, on dénombre 13 cas confirmés à Marseille, un à Paris et un à Tours, tous en provenance des Comores.

Source : Institut National de Veille Sanitaire (<http://www.invs.sante.fr/actua/ite/index.htm>).

■ **Lundi 20 juin 2005. France**
Autorisation de la vaccination contre l'encéphalite japonaise

La décision de l'arrêt provisoire de cette vaccination avait été prise à la suite de la décision des autorités de santé japonaise de ne plus recommander la

vaccination des enfants contre l'encéphalite japonaise devant la survenue récente d'un cas d'encéphalite aiguë disséminée chez une étudiante vaccinée en 2004 et l'existence d'une dizaine de cas similaires rapportés au Japon depuis 1994.

Selon l'AFSSAPS, "l'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance associées à celles de la littérature ne justifie pas la remise en cause du rapport bénéfice-risque favorable de la vaccination par le Jevax® dans le cadre des recommandations vaccinales actuelles émises par le Comité technique des vaccinations..."

Source : correspondant EDISAN.

■ **Institut Pasteur de Lille. GEIG @grippe n^{os} 8 et 9 - édition du 17 juin 2005. Souche virale identifiée : A (H5N1)**

Date du début de l'épidémie : fin décembre 2004

Pays concernés :

– Vietnam : 86 cas confirmés dont 38 décès ;

– Thaïlande : 17 cas confirmés dont 12 décès ;

– Cambodge : 4 cas confirmés dont 4 décès.

Début de l'épidémie : 15 juin 2005.

– Indonésie (Southern Sulawesi) : un cas humain confirmé sans décès

Le nombre de cas humains suspectés n'est pas connu.

Il n'existe aucun vaccin spécifique de la souche H₅N₁.

Les premiers essais cliniques d'un vaccin prototype H₅N₁ sont prévus incessamment.

La souche H₅N₁ qui sévit actuellement serait sensible à l'oseltamivir, mais les antiviraux ne sont efficaces que s'ils

sont utilisés très précocement (efficacité démontrée en cas d'initiation au plus tard dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes) ou en prophylaxie, immédiatement après un contact supposé. Ils ne sont efficaces que pendant la durée de la prise.

Il est recommandé d'éviter les marchés et les élevages de volailles.

Le virus H₅N₁ ne semble pas se transmettre facilement d'homme à homme.

L'OMS ne préconise pas de restriction aux voyages.

Sources : OMS-OIE-Promed (<http://www.pasteur-lille.fr/fr/accueil/index.htm>).

■ **Lundi 27 juin 2005. Estonie**
Encéphalite à tiques (EAT) par ingestion de lait de chèvre infectée

En mai-juin 2005, 27 cas d'EAT ont été observés à Tallinn (capitale de l'Estonie) et dans le comté environnant à la suite d'ingestion de lait de chèvre non pasteurisé consommé cru. Aucun des malades n'avait été vacciné contre l'EAT et n'avait été piqué par des tiques au cours des semaines précédentes. Il n'y a pas eu de décès. Les durées d'incubation ont varié de 2 à 21 jours. L'enquête a révélé que sur les cinq chèvres qui avaient fourni le lait, une était infectée par le virus de l'EAT et une autre présentait un taux de séro-neutralisation limite.

Tout voyageur à destination des pays d'enzootie doit s'abstenir de consommer des laits de chèvre ou de brebis crus ou des fromages non pasteurisés.

Source : carte détaillée des zones d'enzootie de l'EAT en Europe : <http://www.tbe.info.com/epidemiology/epidemic.html>.

Alain Chippaux

CONGRÈS et RÉUNIONS

◆ **24-27 juillet 2005 - 3rd International AIDS Society (IAS) Conference**, Rio de Janeiro, Brésil.

<http://www.ias-2005.org>

◆ **11 au 15 septembre 2005 - Congrès Mondial de Médecine Tropicale - Medicine and Health in the Tropic**, Marseille. <http://www.iftm-pharo2005.org>

◆ **16 septembre 2005 - Centenaire de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA)**, Le Pharo, Marseille. <http://www.pharo2005.org>

◆ **21-24 septembre 2005 - 45th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**, New Orleans, USA. <http://www.icaac.org>

◆ **6-9 octobre 2005 - 43rd Infectious Diseases Society America (IDSA) Meeting**, San Francisco, USA.

<http://www.idsociety.org>

◆ **19-22 octobre 2005 - 7th European Congress of Chemotherapy and Infection**, Florence, Italie. <http://www.oic.it/ecc2005>

◆ **18 novembre 2005 - Réunion d'automne de la Société de Médecine des Voyages (SMV)**. Contact : Daniel Camus, Institut Pasteur de Lille. <http://www.pasteur-lille.fr>

◆ **11-15 décembre 2005 - 54th American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Meeting**, Washington, USA. <http://www.astmh.org>