



Profil et évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France, 2000

P. Ralaimazava¹, R. Durand¹, N. Godineau², A. Keundjian⁴, Z. Jezic¹, B. Pradines⁴, O. Bouchaud³, J. Le Bras¹

¹ Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris ;

² Unité de parasitologie, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis ; ³ Service des maladies infectieuses et tropicales A, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris ;

⁴ Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille

INTRODUCTION

Pour des raisons professionnelles ou d'agrément, le voyage vers les régions impaludées tend à s'accroître et à se banaliser. Le paludisme d'importation observé en France est en hausse, avec environ 5 000 cas rapportés en 1999 et 7 000 pour l'année 2000 [1]. Actuellement, les recommandations aux voyageurs sur la prévention du paludisme reposent en partie sur la connaissance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques. Le rôle du Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) et de l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA) est d'assurer la surveillance de l'évolution de la chimiosensibilité du paludisme afin d'optimiser sa prévention et son traitement.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Isolats

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux français métropolitains et parviennent au CNRCP ou à l'IMTSSA qui contrôlent l'espèce et la parasitémie de chaque isolat. Un recueil des informations épidémiologiques est effectué à l'aide d'une fiche incluant le nom, le prénom, la date de naissance, le pays de résidence, le pays d'infestation, la date de retour de zone d'endémie palustre. L'usage ou non d'une chimioprophylaxie, et son observance sont indiqués par le clinicien. Le clinicien renseigne sur un éventuel traitement antérieur et sur le traitement prescrit et son évolution. D'un point de vue d'épidémiologie générale, il a été étudié l'intégralité des isolats de *Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax*, *ovale* avec confirmation du diagnostic d'espèce.

Nous considérons comme échecs prophylactiques les cas de *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie jugée correcte par les cliniciens. Sont considérés comme échecs vrais ceux de sujets sous prophylaxie confirmée par la présence de concentrations plasmatiques efficaces d'antipaludiques. L'absence dans le plasma d'un sujet sous chimioprophylaxie d'un antipaludique à concentration efficace est considéré comme un faux échec chimioprophylactique. Sont considérés comme douteux les sujets dont les données ne sont pas conclusives.

Les isolats provenant soit de malades n'ayant pas pris de chimioprophylaxie soit de malades ayant pris une chimioprophylaxie connue, ont été analysés en vue de déterminer la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques. Dans le cas des isolats soumis à une chimioprophylaxie connue, la chimiosensibilité n'est déterminée que pour les antipaludiques non impliqués dans la chimioprophylaxie utilisée. Ont été exclus les isolats pour lesquels l'information sur la chimioprophylaxie est incomplète ou manquante.

La chimiosensibilité aux antipaludiques des isolats provenant de cas d'échec thérapeutique est déterminée par des tests isotopiques et/ou génomiques. Nous considérons comme échec thérapeutique, la réapparition ou la persistance de formes asexuées de *plasmodium* sur le frottis-goutte épaisse malgré un traitement prescrit à l'hôpital.

Tests de laboratoire

1. Le diagnostic d'espèce et la densité parasitaire sont confirmés microscopiquement. Les divergences ou difficultés diagnostiques font l'objet d'une confirmation par étude antigénique (Parasight®, ICT®, Optimal®) ou génomique par PCR (PfdHFR, PfrRNA [2]).

2. La chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine (CQ), au métabolite actif de l'amodiaquine (AQm), la quinine (Q), l'halofantrine (H), le cycloguanil (CG) et la pyriméthamine (P) est mesurée par des tests isotopiques [3]. Sur la base de l'expérience préalable, les valeurs qui ont été définies comme seuil sont, respectivement, 80 nM (CQ), 6 nM (H), 800 nM (Q), 50 nM (CG) et 100 nM (P).

3. Un test génomique est employé pour les antifoliniques (CG et P). La présence de la mutation ponctuelle S108N dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la P et à une diminution de sensibilité au CG [4]. La présence de mutations additionnelles N51I et C59R, associée à des hauts niveaux de résistance au cycloguanil, a été recherchée par PCR suivie de séquençage sur une série d'échecs prophylactiques vrais à l'association chloroquine plus proguanil.

4. Un nouveau test génomique portant sur *pfcr*, gène central à la résistance à la chloroquine de *P. falciparum*, a été initié au cours de l'année 2000 [5]. L'allèle mutant *pfcr* K76T a été détecté par PCR suivie de séquençage.

5. Un dosage par chromatographie liquide haute pression des antipaludiques a été effectué sur le plasma des isolats présentant un échec prophylactique ou thérapeutique. Les molécules étudiées sont la CQ, la monodéséthyl-chloroquine (CQm) qui est le métabolite actif de la CQ, le proguanil (PG) qui est un précurseur peu actif, le CG qui est le métabolite actif du PG, la méfloquine (MQ). Elles sont détectables à des concentrations inférieures ou égales à 5 ng/ml de plasma [6].

Tests statistiques

Les résultats sont recueillis sur Excel 97. Le test de Fischer-Snedecor est utilisé pour le calcul des intervalles de confiance à 95 % (IC₉₅). Les distributions d'effectifs sont analysées avec le test de χ^2 corrigé selon Yates.

RÉSULTATS

Description des cas

En 2000, 596 isolats provenant de 46 hôpitaux de la métropole sont parvenus au CNRCP (544 soit 91 %) ou à l'IMTSSA (52). *P. falciparum* a été identifié pour 543 souches (91 %) (dont quatre associés : 1 avec *P. ovale* et 3 avec *P. malariae*), les autres espèces ont été *P. ovale* : 40 souches, *P. malariae* : 7 souches et *P. vivax* : 6 souches. 588 isolats ont été identifiés par frottis-goutte épaisse, 2 ont été identifiés par PCR PfdHFR et 6 ont nécessité une confirmation par PCR PfrRNA.

Patients

Il s'agit de personnes dont la résidence principale est en France dans la majorité des cas (90 %) (n=567).

L'âge moyen est de 33 ans [8 mois -72 ans] avec dans 72 cas (12 %), un âge inférieur ou égal à 15 ans. Le sex-ratio (H/F) est de 1,6.

Dans 99 % des cas (n=577) le pays de contamination est en Afrique, dans 6 cas le pays n'a pas été déterminé du fait d'un séjour consécutif dans deux ou trois pays différents. Les pays les plus représentés sont la Côte d'Ivoire : 145 isolats (25,3 %), le Sénégal : 89 isolats (15,6 %), le Cameroun : 76 isolats (13,3 %), le Mali : 70 isolats (12,2 %) et les Comores : 43 isolats (7,5 %).

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est, dans 539 cas de *P. falciparum*, de 10 jours [0-196]. Pour 40 cas de *P. ovale*, le délai médian est de 56 jours [0-402]. Pour 6 cas de *P. vivax* le délai médian est de 102 jours [22-183]. Dans 7 cas de *P. malariae* le délai médian est de 36 jours [8-92].

Chimioprophylaxie et traitement

Sur les 505 dossiers médicaux renseignés, 274 (54 %) notent l'absence de prise chimioprophylactique et 231 (46 %) une prise plus ou moins régulière. L'association proguanil-chloroquine (Savarine® ou Nivaquine® + Paludrine®) est citée par 130 patients (56 % des patients ayant pris une chimioprophylaxie), la chloroquine seule dans 74 cas (32 % des cas). Les autres prophylaxies utilisées seules sont la méfloquine (n=11), le proguanil (n=10), la pyriméthamine (n=6). Ces deux derniers composés ne sont pas des prophylaxies recommandées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) [7].

Echecs chimioprophylactiques

Les accès palustres sous chimioprophylaxie chloroquine-proguanil ont correspondu à 20 échecs vrais, 18 faux échecs, 5 douteux et 4 non documentés. Dans 38 cas, l'échec est survenu en cours de prise de chimioprophylaxie, dans 4 cas à 10 jours de l'arrêt de la chimioprophylaxie et dans 3 cas à plus de 10 jours. Pour 2 patients le délai n'est pas connu. Entre 1997 et 2000, on a rapporté 62 vrais échecs à l'association chloroquine-proguanil à l'Hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) [8].

Parmi les 25 cas d'accès palustre sous chimioprophylaxie à la chloroquine signalés, on compte 11 faux échecs, 8 échecs vrais et 6 douteux ou sans données, dont 13 cas d'échecs cliniques survenus en cours de prise de la chimioprophylaxie et 3 après l'arrêt de celle-ci.

Parmi les 11 cas d'accès palustre sous méfloquine, seuls 3 cas ont été retenus comme échecs prophylactiques vrais, provenant du Cameroun, du Bénin et de Zambie.

Traitement des cas

Traitement antérieur à l'hospitalisation

Le traitement est connu pour 478 cas (80 % des cas signalés) (n=596) dont 99 l'ont commencé avant la prise en charge à l'hôpital. Les molécules utilisées sont : la quinine (n=43), la chloroquine (n=23), l'halofantrine (n=18), la méfloquine (n=10) ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine (n=5).

Traitement lors de l'hospitalisation

Le traitement du paludisme à *P. falciparum* prescrit à l'hôpital (n=455) a été, dans 71 % des cas, une monothérapie par quinine (n=321). Les autres traitements ont été : halofantrine dans 71 cas (16 %), méfloquine dans 44 cas (10 %), chloroquine dans 3 cas, un dérivé de l'artémisinine dans 2 cas et doxycycline (n=1). Deux associations ont été utilisées en première intention : quinine + doxycycline (1cas), proguanil + atovaquone (Malarone) (1cas).

Pour intolérance ou d'autres raisons non-mentionnées, 4 traitements par la quinine ont été relayés par un traitement par l'halofantrine et 6 par la méfloquine. Un traitement par l'halofantrine a été remplacé par l'association quinine + tétracycline.

Deux échecs cliniques dus à un sous dosage de la quinine ont été rapportés. Les rechutes sont survenues, respectivement à 20 jours et à 15 jours. Par ailleurs, sur 96 patients dosés en quinine, 13 présentaient des traces de quinine dans le plasma alors qu'ils n'ont signalé aucune prise.

Pour l'halofantrine, dans un cas originaire de Côte d'Ivoire, le traitement a été considéré comme un échec clinique, la sensibilité à l'halofantrine n'a pas été mesurée. Dans 6 cas (dont 2 enfants), une cure unique d'halofantrine a entraîné une rechute, suivie de guérison après traitement secondaire par l'halofantrine (3 cas) ou la quinine (3 cas).

Le traitement prescrit à l'hôpital après diagnostic pour les espèces autres que *P. falciparum* (n=46) a été la chloroquine dans 24 cas, la quinine dans 13 cas, l'halofantrine dans 5 cas et la méfloquine dans 4 cas.

Chimiosensibilité des isolats sans chimioprophylaxie ou traitement avant prélèvement

163 tests de chimiosensibilité (152 à Paris, 11 à Marseille) ont été réalisés. La moitié (47 %) de ces tests a présenté un échec de culture lié à la présence de médicament ou à une altération du parasite.

La sensibilité à la quinine a été déterminée sur 11 isolats, aucune résistance in vitro n'a été décelée.

La sensibilité à l'halofantrine a été mesurée sur 11 isolats dont 10 interprétables. 2 isolats ont montré une résistance in vitro.

La sensibilité à la chloroquine a été mesurée sur 57 isolats (47 %) ont montré une résistance in vitro à la chloroquine, toutes régions confondues. En 2000, en fonction des groupes de pays définis par le CSHPF, il n'est pas mis en évidence de différence significative de la proportion de chloroquino-résistance entre le groupe 2 et le groupe 3. En agrégeant les données concernant la chimiorésistance à la chloroquine de 1996 à 2000, il existe une différence significative entre la proportion de chloroquino-résistance des pays du groupe 2 (39 %) et du groupe 3 (70 %) [9].

La sensibilité à l'amodiaquine (AQm) a été mesurée sur 76 isolats, 5 isolats ont montré une résistance in vitro (CI50 63 à 88 nM). Les CI50 de la CQ et de l'AQm sont corrélées (r=0,8).

La sensibilité au cycloguanil (CG) a été mesurée sur 270 isolats par détermination du codon DHFR 108 et 27 par test in vitro. Toutes régions confondues, en 2000, le pourcentage d'isolats présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène DHFR est de 53 %. Il n'existe pas de différence significative entre 1996 et 2000, sauf en comparant les pays du groupe 2 et 3 [9].

La sensibilité à la fois à la chloroquine et au cycloguanil a été mesurée sur 53 isolats. En 2000, toutes régions confondues, la proportion observée de bi-résistance est de 27 % et calculée (produit de la proportion de chloroquino-résistance et de celle de cycloguanilo-résistance) de 26 % (IC₉₅ = 14-34 %). Quels que soient les groupes considérés, cette proportion est stable entre 1996 et 2000 : il n'existe pas de différence significative. En 2000, il existe une différence significative de la proportion de bi-résistance calculée entre le groupe 2 et le groupe 3 (p<0,001). Pour les cinq années écoulées, la proportion de bi-résistance observée est de 15 % [IC₉₅ 8,1-22] dans les pays du groupe 2 et de 39 % [IC₉₅ 21-45] dans les pays du groupe 3 [9].

DISCUSSION

L'évaluation de la chimiosensibilité du paludisme nécessite des études dans les pays d'endémie ainsi que l'étude des souches d'importation. Faute de données sur le nombre de sujets pour lesquels la chimioprophylaxie a prévenu le paludisme, cette évaluation n'est qu'une estimation.

La disponibilité à partir de l'an 2000 d'un nouveau marqueur génomique, *pfcr*, associé à la résistance à la chloroquine, et ce de manière plus importante que *Pfcr2* [5], pourrait constituer un progrès important pour la surveillance de la sensibilité à cette molécule. Pour l'instant cet outil reste en phase d'évaluation. La présence à 100 % de l'allèle mutant de *pfcr* observée dans une série d'échecs prophylactiques vrais à l'association chloroquine plus proguanil confirme l'intérêt de ce marqueur [8].

La différence significative entre la proportion de souches présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène DHFR dans la population non soumise à chimioprophylaxie ou à un traitement antérieur (52 %) et celle ayant reçu une prophylaxie par proguanil ou chloroquine plus proguanil (98 %) [8] confirme l'intérêt de ce marqueur. La fréquence importante de triple mutants DHFR observée parmi les échecs prophylactiques chloroquine plus proguanil [8] plaide pour l'emploi de l'étude des codons 51 et 59 de la DHFR dans la surveillance de la résistance aux antifoliques.

Les taux de résistance par pays sont généralement similaires dans le paludisme d'importation et dans l'analyse des échantillons de terrain que nous avons effectuée à l'IMTSSA ou au CNRCP entre 1996 et 2000 [9].

Depuis 1996, il n'a pas été mis en évidence d'évolution de la bi-résistance (chloroquine et cycloguanil) entre les années. L'efficacité attendue de la prophylaxie chloroquine plus proguanil est de 85 % pour les voyageurs effectuant un séjour similaire aux malades de cette étude dans les pays du groupe 2 contre 61 % pour les pays du groupe 3.

L'efficacité attendue de la prophylaxie par la méfloquine que nous avons déterminée de façon similaire en 1995-97 était de 91,5 % en Afrique [10]. Il a été précédemment montré que la résistance à la méfloquine était sporadique et sans regroupement géographique [10].

CONCLUSION

Les données du CNRCP indiquent, en 2000, une stabilité de la chimio-résistance du paludisme d'importation dans les zones d'où proviennent en plus grand nombre les isolats reçus. La bi-résistance (chloroquine plus cycloguanil) est stable, toutes zones confondues, entre 1996 et 2000. Le traitement de première intention de l'accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum*, en 2000, est la monothérapie par la quinine ou la méfloquine. Pour ces molécules, la résistance est rare en Afrique et sans évolution au cours des 15 dernières années. L'autorisation de mise sur le marché de la Malarone en prophylaxie comme en curatif nécessite la surveillance de la chimiosensibilité des souches d'importation à l'atovaquone et au cycloguanil dans les années à venir. Nous confirmons que la principale origine du paludisme d'importation est le défaut d'observance de la chimioprophylaxie et que les échecs thérapeutiques sont le plus souvent dus à un défaut d'observance du traitement. Une meilleure connaissance des risques du paludisme nous semble importante pour éviter les prises en charge retardées. Un suivi clinique et biologique rigoureux s'impose pour renforcer nos connaissances sur les antipaludiques utilisés en France.

RÉFÉRENCES

- [1] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandation sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 2000, 28.
- [2] Qari SH, Shi YP, Pieniazek NJ, Collins WE, Lal AA. Phylogenetic relationship among the malaria parasites based on small subunit rRNA gene sequences : monophyletic nature of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Phylogenet Evol* 1996, 6 : 157-65.
- [3] Le Bras J, Ringwald P. Situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989. *Med. Trop.*, 1990, 50: 11-16.
- [4] Durand R, Ramiliasoa O, Sécardin Y, de Pécoules PE, Basco LK, Le Bras J. DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. *Trans. R. Soc. Trop. Med Hyg.* 1997, 91, 460-461.
- [5] Durand R, Sayeh J, Vauzelle J, Delabre F, Jesic Z, Le Bras J. Analysis of pfrct point mutation and chloroquine susceptibility in isolates of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*, 2001, 114: 95-102.
- [6] Touze JE, Keudjian A, Fusai T, Doury JC. Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in a single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Parasitol*, 1995, 46: 158-160.
- [7] XII^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*. *Méd. Mal. Infect.* 1999, 29: 375-379.
- [8] Durand R, Sayeh J, Bouchaud O, Ralaimazava P, Keudjian A, Le Bras J. *Plasmodium falciparum* : pfrct and DHFR mutations are associated with Chloroquine plus Proguanil Prophylaxis failures in travelers. *J Inf Disease* 2001, 184 :1633-1634.
- [9] Le Bras J, Ralaimazava P, Godineau N, Keudjian A, Zorica J, Bouchaud O, Pradines B, Durand R. Chimiosensibilité du paludisme importé en France en 2000. Rapport d'activité 2000, Centre national de référence pour la chimiosensibilité du paludisme CHU Bichat-Claude-Bernard.
- [10] Le Bras J, Durand R, Di Piazza JP, Pradines B, Longuet C, Parzy D. Prise en compte des disparités de résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med* 1998, 27 : 1419-1423.

Une épidémie d'infection à méningocoque de type B dans une commune du Jura, janvier-février 2000

M. Di Palma¹, G. Colomb², A. Perrocheau³, JM. Alonso⁴, M. Taha⁴, D. Levy-Bruhl³, P. Renault⁵, M. Lequelléc-Nathan⁵

¹ Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Bourgogne - Cellule interrégionale d'épidémiologie Centre-Est ;

² Direction départementale des affaires sanitaires et sociales du Jura ; ³ Institut de veille sanitaire - Département des maladies infectieuses ;

⁴ Centre national de référence des méningocoques ; ⁵ Direction générale de la santé

INTRODUCTION

Entre le 21 janvier et le 16 février 2000, la survenue de 3 cas de méningite à méningocoque de formule antigénique B :15 : P1-7, 16 et d'1 cas suspect dans une commune de 12 000 habitants du département du Jura, a conduit les autorités sanitaires à décider la mise en œuvre d'une chimioprophylaxie à l'échelle de la population de deux quartiers. Ce travail décrit le contexte de survenue des cas, le processus de décision qui a permis la gestion de la crise et les modalités de mise en œuvre de la prophylaxie élargie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

État des lieux

La définition de cas : tout patient présentant un tableau clinique évocateur d'infection invasive à méningocoque, hospitalisé entre le 21 janvier et le 16 février 2000 et résidant dans la commune de Saint-Claude. Un cas était confirmé quand la souche de méningocoque avait été isolée dans le sang ou le LCR ; les autres cas étaient des cas probables.

Description temps-lieu-personnes : les cas ont été décrits selon la date de survenue, l'âge, le sexe, le lieu de résidence et les collectivités fréquentées. Une analyse phénotypique et génotypique des souches de méningocoques isolées a été réalisée par le Centre national de référence des méningocoques (CNRM).

Comparaison des taux d'incidence : l'incidence a été comparée à celle des années antérieures et à celle des départements voisins. Une recherche active d'autres cas a été réalisée auprès des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) des départements voisins et un contact a été pris avec les autorités sanitaires du Canton suisse adjacent.

Processus décisionnel

Création d'une cellule de crise : elle a été réunie à l'initiative de la Direction générale de la santé (DGS). Elle était composée de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du Jura, de la Cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE) du Centre-Est, du CNRM, de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de la Direction générale de la santé, et d'un membre du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

Une revue de la littérature publiée et répertoriée sur Medline sur les expériences de chimioprophylaxie étendue dans les communautés ouvertes a été réalisée.

Analyse de l'état des lieux : deux conférences téléphoniques ont été organisées les 18 février et 2 mars.

• La première avait pour objectif de réunir et d'analyser l'ensemble des informations disponibles pour dresser un état des lieux de la situation et décider de la conduite à tenir autour du cas n° 3. Pour un éventuel élargissement de la prophylaxie, la décision a été d'attendre le résultat de l'analyse de la souche du 4^e cas et la confirmation d'une infection à méningocoque pour le cas n° 2.

• La seconde a permis, à partir des résultats biologiques nouvellement disponibles sur les cas n^{os} 2 et 4 et d'une synthèse de la littérature sur les expériences de chimioprophylaxie étendue réalisées dans des communautés ouvertes, de conclure à la nécessité de réaliser une prophylaxie élargie, d'en préciser l'échéance maximale et de discuter de l'évaluation de la mesure.

Mise en œuvre des mesures de contrôle

Elle a été assurée par l'Inspection de la santé du Jura et du Centre Est, sur la base d'une distribution par l'intermédiaire d'un représentant par foyer. Cela a nécessité :

- un recensement de la population cible à partir notamment des informations de l'Office HLM ainsi qu'un repérage des lieux avec relevé des noms des familles et des personnes travaillant dans la zone délimitée ;

- une estimation de la quantité d'antibiotiques nécessaires, sur la base des recommandations de la circulaire de la DGS [1]. Un taux de contre-indication à la rifampicine de l'ordre de 10 % a été considéré (arbitrairement) pour calculer la quantité de spiramycine nécessaire ;

- la conception d'un dispositif de distribution compatible avec le nombre de personnes cibles, l'échéance impartie et un minimum de délai d'organisation pour 1. l'aménagement des locaux mis à disposition par le Centre hospitalier (CH), 2. le recrutement de personnels médecins de PMI, de l'Inspection académique, du secteur libéral et du travail, et de personnels paramédicaux issus du CH, 3. les commandes de médicaments par l'intermédiaire du pharmacien de l'hôpital, 4. l'élaboration et la mise en œuvre d'une procédure de distribution auprès des seules personnes visées. Un courrier signé par le préfet du Jura et distribué dans tous les foyers invitait un responsable de chaque famille à se rendre sur le lieu de la distribution. Celui-ci devait fournir sur un document écrit la liste précise des membres de sa famille avec pour les enfants le poids, et les contre-indications au traitement et la prise d'un traitement prophylactique antérieur. La personne recevait, après un entretien avec un médecin, et pour chaque membre de sa famille, la quantité exacte nécessaire à la durée du traitement. A chaque passage d'un représentant d'une famille, le nom était coché et le nombre d'ordonnances délivrées inscrit sur la liste ;

- le plan de communication : l'élaboration d'un plan de communication visant à informer les responsables des associations relais de quartier ou religieuses, les médecins libéraux et hospitaliers, les pharmaciens, les chefs des établissements scolaires, et l'ensemble de la population de la commune sans créer de mouvement de panique. Ce plan s'est articulé autour de communiqués de presse, de réunions d'information, de la mise en place d'une permanence d'appels téléphonique à la sous-préfecture de Saint-Claude pendant trois jours (des questions-réponses types ont été rédigées et mis à disposition des répondants).

Évaluation de la mesure

En l'absence de données initiales exhaustives sur la population à couvrir, et compte-tenu du mode de distribution (par foyer), la notion de foyers cibles a été retenue. La liste établie à la Sous-préfecture a servi de base à l'évaluation de la couverture chimioprophylactique réalisée. L'efficacité du dispositif a été évaluée en rapportant le nombre de foyers bénéficiaires au nombre total de foyers initialement recensés.

RÉSULTATS

État des lieux

Au total, 4 cas d'infection à méningocoque (IM) étaient survenus dans un délai de quatre semaines : 2 patients âgés de 16 et 15 ans fréquentaient le même collège, et 2 enfants de 5 et 4 ans la même école maternelle (tableau 1) ; 3 cas résidaient dans le même quartier et 1 cas dans un quartier différent. Tous étaient issus de la même communauté.

Le méningocoque identifié dans 3 cas sur 4 était de sérotype B, de formule antigénique, B15 : P17, 16, et exprimaient des marqueurs moléculaires du complexe clonal ET5. Pour un cas (n° 3), il n'y a pas eu de méningocoque isolé. L'infection méningococcique a été suspectée sur la base de la sérologie (augmentation de la réponse anticorps anti-méningococcique).

Le département du Jura (250 000 habitants) n'avait enregistré aucun cas d'IM jusqu'en 1998 et 2 cas en 1999 de souches différentes. Dans les départements voisins (Côte d'or, Ain, Doubs, Saône et Loire et Haute-Saône), aucune augmentation de l'incidence n'était observée depuis le début d'année. Il en était de même en Suisse.

Tableau 1

Caractéristiques des cas d'infections à méningocoque, Saint-Claude, 2000							
Cas	Date de survenue	Âge en année	Sexe	Quartier	École fréquentée	Souche isolée	Prophylaxie réalisée
N°1	21/01/00	15	M	2	Collège 1 Classe 1	B15, P1.7, 16	Famille et amis
N°2	28/01/00	4	F	1	Maternelle 1 Classe A	B15, P1.7, 16	École maternelle
N°3	04/02/00	16	M	1	Collège 1 Classe 2	Pas de souche isolée	Famille et classe
N°4	16/02/00	5	F	1	Maternelle 1 Classe B	B15, P1.7, 16	École maternelle

Décision

Arguments de la décision

1. Malgré les prophylaxies mises en œuvre selon les termes de la circulaire [1], la survenue d'un 2^e cas dans la même école (cas n° 4) à distance du premier (19 jours) était en faveur de la persistance de la souche B 15, P1.7, 16 dans la communauté, le brassage des familles à l'occasion du Ramadan pouvant avoir favorisé la diffusion de la souche de méningocoque. La persistance des souches du complexe ET-5 malgré les prophylaxies mises en œuvre selon les termes de la circulaire a déjà été observée [2].

2. Les caractéristiques génotypiques de la souche indiquaient qu'elle appartenait au complexe ET-5, complexe à l'origine de nombreuses situations d'hyper-endémie dans plusieurs pays européens et en Amérique [3].

3. Le caractère limité géographiquement des cas permettant d'envisager l'éradication de la souche compte-tenu de la faible transmissibilité supposée des souches du complexe clonal ET-5.

4. La rapidité d'intervention pouvait limiter la diffusion de la souche dans la population générale.

5. Les données de la littérature relative aux expériences d'élargissement de la prophylaxie étaient en faveur de l'efficacité d'une telle mesure sous certaines conditions de rapidité d'intervention après le début de l'épidémie, délai d'intervention court, population bien ciblée [4,5,6,7].

6. Le risque de favoriser l'émergence de résistance à la rifampicine apparaissant limité dès lors que seraient exclues les personnes ayant déjà reçu un traitement. Tel était le cas des enfants de l'école maternelle traitée à deux reprises.

Compte-tenu de ces éléments et des caractéristiques des cas, la décision a donc été prise le 2 mars de proposer une chimioprophylaxie à la rifampicine à l'ensemble de la population résidant dans les deux quartiers au plus tard le 11 mars.

Mise en œuvre de la mesure

Au total, 1 032 foyers ont été recensés (quartier 1 : 688, quartier 2 : 344) et le dimensionnement du dispositif humain conçu sur un rythme de visites de 40 familles par heure réparti sur 10 heures. Vingt praticiens ont été recrutés afin d'assurer les trois jours durant une permanence de 10 médecins. Cet objectif n'a pu être atteint que par la mise à disposition de praticiens par le service de la PMI (n=7) et de l'Inspection académique (n=6) et la participation volontaire de médecins du secteur libéral (n=1), retraité (n=1) et médecins du travail (n=2). Ont par ailleurs participé à la distribution, le pharmacien et des membres du personnel infirmier et administratif du centre hospitalier.

Le stock d'antibiotiques commandé comprenait : 280 boîtes de 60 comprimés de rifampicine adultes et 350 flacons de rifampicine enfants, 200 boîtes de spiramycine adultes et 100 boîtes de spiramycine enfants. Soixante-douze heures ont été nécessaires pour constituer ce stock.

La mesure s'est déroulée les 9, 10 et 11 mars.

864 foyers (84 %) ont bénéficié de la mesure de prophylaxie. Quartier 1 : 566 foyers bénéficiaires (82 %) soit 1 869 personnes, Quartier 2 : 298 foyers bénéficiaires (86 %) soit 827 personnes. 83 personnes ne résidant pas ni ne travaillant sur la zone couverte ont reçu le

traitement. Au total, 916 foyers ont bénéficié d'un traitement prophylactique et 2 779 traitements ont été distribués.

La très large majorité des personnes (80 %) s'est présentée les deux premiers jours de la distribution.

Un communiqué de presse a été transmis le 8 mars et les médias locaux (presse écrite et audiovisuelle) ont été tenus régulièrement informés du déroulement de la mesure.

La permanence téléphonique a enregistré 800 appels en trois jours.

DISCUSSION

Origine des cas groupés

Deux facteurs ont pu contribuer à l'éclosion de ces cas groupés : d'une part, une épidémie de grippe particulièrement marquée dans cette région au cours des deux mois qui ont précédé la survenue de ces cas, et, d'autre part, le fait que tous les cas étaient issus de familles qui avaient pratiqué le Ramadan dans les trois semaines précédant le début de l'épidémie. Cette manifestation est marquée par de nombreuses rencontres entre les membres de la communauté, notamment lors de repas pris en commun.

Stratégie d'action

Face à cette situation, une alternative à la prophylaxie aurait consisté en une abstention considérant que les éléments épidémiologiques et bactériologiques (absence d'identification précise de l'agent causal pour le cas n° 3, délai écoulé (12 jours) entre le dernier cas et la date d'identification du germe pour le cas n° 4 sans qu'aucun nouveau cas ne se soit déclaré), ne permettaient pas de justifier une attitude plus volontariste. Cette option a été rejetée à partir d'une analyse de la littérature faisant apparaître le risque de voir persister cette souche spécifique sur le long terme au sein de la population de la commune avec le risque d'émergence de nouveaux cas et la possible efficacité d'une prophylaxie élargie sur la circulation de cette souche de méningocoque sous certaines conditions (cf ci-dessus).

Organisation pratique

La mise en œuvre de cette prophylaxie élargie s'est appuyée sur un schéma intégrant de nombreuses contraintes : **1. de temps** : la réalisation devait intervenir le plus rapidement possible et dans un temps court afin d'éviter le risque que les personnes traitées se recontaminent au contact de porteurs non-traités ; **2. de lieu** : l'éloignement relatif des deux quartiers concernés a conduit les autorités locales à organiser la distribution sur un lieu unique permettant de l'assurer dans les meilleures conditions pour un très grand nombre de personnes ; **3. de personnes** : obstacle de la langue car une très large majorité de personnes ne parlait pas le français, ce qui a nécessité la traduction en trois langues du courrier préfectoral ; obstacle lié à la disponibilité des travailleurs et à l'identification des personnes ayant préalablement bénéficié du traitement ; **4. d'efficacité** : la mesure pour être utile devait viser l'exhaustivité ; **5. d'ordre psychologique** : éviter un mouvement de panique, l'inquiétude n'ayant fait que s'accroître dans la population de la commune.

Le bon déroulement de l'action témoigne à lui seul du caractère adapté du dispositif mis en place. Néanmoins, ce type d'action suppose une bonne collaboration avec les partenaires relevant d'autorités administratives différentes (Ministère de l'éducation nationale, Conseil général) et pouvant être engagées sur des actions au même moment. L'absence de cadrage juridique, l'absence de financement spécifique permettant de rémunérer les praticiens sont autant de freins à la mise en œuvre de ce type d'action.

A ce jour aucun autre cas de méningite à méningocoque de type B appartenant à la même souche n'a été identifié dans l'ensemble du département ni dans les départements voisins.

La couverture médiatique

Les médias locaux, informés par la Ddass, ont joué un rôle important dans l'accompagnement du dispositif à la fois pour expliciter l'action et informer quotidiennement la population sur l'avancement de la mesure.

Evaluation de la mesure

La couverture médicamenteuse : le taux observé de 84 % des foyers ayant reçu une chimioprophylaxie est sous-estimé car plusieurs familles ayant déjà bénéficié d'un traitement ont été exclues du

dispositif. Une estimation de ce taux a été faite pour les locataires HLM des deux quartiers en prenant comme dénominateur la population totale fournie par l'office HLM et pour numérateur le total des personnes bénéficiaires du traitement telles que comptabilisées pour ces mêmes locataires sur la liste de référence. Le pourcentage de bénéficiaires pour les deux quartiers confondus atteignait 91 % (pour le quartier 1 : 90 % et pour le quartier 2 : 93 %).

Au-delà de la couverture médicamenteuse, une étude de portage avait été initialement envisagée. Elle n'a pas été réalisée pour deux raisons :

- *des contraintes de faisabilité* : le faible taux de portage attendu, même en période épidémique selon les données de la littérature, obligeait à constituer un échantillon d'une taille supérieure à 800 prélèvements afin de mesurer l'impact de la prophylaxie sur le portage du méningocoque ;
- *de l'absence de mesure à proposer en cas de portage persistant de la souche*.

CONCLUSION

La survenue de cas groupés d'infection à méningocoque s'accompagne d'une grande inquiétude au sein de la population nécessitant de la part des autorités une prise de décision aussi rapide que possible, une mise en œuvre efficace et une communication claire. L'étroite collaboration à visée décisionnelle entre les échelons administratifs et d'expertise nationaux et départementaux, la coopération locale entre les services relevant d'autorités administratives différentes, la forte mobilisation des personnels de la Sous-préfecture, du Centre hospitalier et de la Commune ont permis de réaliser cette prophylaxie dans les meilleures conditions. Il n'en demeure pas moins que la mise en œuvre en moins de 10 jours d'une prophylaxie à une large échelle est une entreprise délicate qui, si elle devait se reproduire nécessiterait de disposer d'un cadre juridique et financier. Enfin, bien qu'on ne puisse écarter l'hypothèse d'une extinction spontanée de ce foyer épidémique, l'absence de tout nouveau cas par cette même souche de méningocoque semble justifier a posteriori la stratégie d'action retenue.

RÉFÉRENCES

- [1] Circulaire DGS/PGE/1C du 05 février 1990 - BEH, 1990 - Prophylaxie des infections à méningocoque.
- [2] Wenger JD. Serogroup B Meningococcal Disease, New outbreaks, New strategies. JAMA (1999) 281 (16), 1541-43.
- [3] Shebab S., Keller N., Barkay A., Leitner, Leventhal, Block C. - Failure of Mass antibiotic prophylaxis to control a prolonged outbreak of meningococcal disease in an Israeli village - Eur J Clin Clin Microbiol Infect Dis (1998) 17 : 749-753.
- [4] Nicolle L.E., Postl B., Kotelewetz E., Remillard F., Bourgault A.M., Albritton, Harding G.K.M., Ronald A. - Chemoprophylaxis for Neisseria meningitidis in an isolated arctic community - The Journal of Infectious Diseases (1982) 145 (1) : 103-109.
- [5] Jackson L. A , Alexander R.E., Deboldt C et al. - Evaluation of the use of mass chemoprophylaxis during a school outbreak of enzyme type 5 serogroup meningococcal disease - Pediatric Infect Dis J 1996 ; 15 : 992-8.
- [6] Jacobson J., Chester T, Fraser D. - An Epidemic of disease due to serogroup B Neisseria meningitidis in Alabama : report of an investigation and community-wide prophylaxis with a sulfonamide. The Journal of Infectious Diseases (1977) ; 136 (1) : 104-8.

REMERCIEMENTS :

M. P. Crapelet (Secrétaire général de la Préfecture du Jura)

M. J.M. Nicolas (Sous-préfet de Saint-Claude)

M. Lahaut (Maire de la commune de Saint-Claude)

Les médecins de santé scolaire

Les médecins de Protection maternelle et infantile

Les praticiens libéraux médecins et les pharmaciens

M. Signac (Directeur du Centre hospitalier de Saint-Claude)

Mme Zaninetta (Pharmacien du CH de Saint-Claude)

Les personnels du Centre hospitalier et de la Municipalité de Saint-Claude

