

p.49 **Le botulisme humain en France, 2007-2009**

Human botulism in France, 2007-2009

p.54 **Usages et effets des insectifuges cutanés chez les nourrissons lors de l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2006 : étude INR 2009**

Use and effects of insect repellents in infants in Reunion Island (France) during the 2005-2006 chikungunya epidemic: the 2009 INR Study

p.60 **Erratum – BEH n° 39-40, 20 octobre 2009**

p.60 **25ème Journée scientifique Epiter**

Le botulisme humain en France, 2007-2009

Christelle Mazuet¹, Philippe Bouvet¹, Lisa A. King², Michel Popoff (mpopoff@pasteur.fr)¹

1/ Centre national de référence des bactéries anaérobies et botulisme, Institut Pasteur, Paris, France

2/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

En France, 22 foyers de botulisme confirmé impliquant 45 personnes ont été identifiés et 2 foyers (2 cas) ont été cliniquement suspectés dans la période 2007-2009. Le botulisme était majoritairement de type B (31 cas) et plus rarement de type A (8 cas) ou E (3 cas). Les formes les plus graves étaient dues au toxinotype A. L'origine du botulisme était alimentaire dans 89% des cas, à l'exception de 4 cas de botulisme infantile et d'un cas de botulisme par blessure accidentelle. L'origine alimentaire a été identifiée dans 7 foyers (jambon dans 4 foyers, terrine de sanglier, confiture familiale de potiron, produit industriel « enchilladas ») et fortement suspectée dans 2 autres (terrine de sanglier et poisson fumé sous vide). Bien que rare, le botulisme est toujours présent en France avec des formes inhabituelles et graves qui justifient le maintien de sa surveillance.

Human botulism in France, 2007-2009

In France, 22 outbreaks of botulism involving 45 cases were identified and 2 outbreaks (2 cases) were clinically suspected between 2007-2009. Type B botulism was predominant (31 cases), followed by type A (8 cases), and type E (3 cases). The most serious forms were due to type A botulism. The source of botulism was foodborne in most of the cases (89%), with the exception of 4 cases of infant botulism and one case of wound botulism. All type A botulism including 3 cases of infant botulism were very severe. The origin has been identified in 7 outbreaks (ham in 4 outbreaks, boar-meat product, home-made pumpkin jam, industriel food product called "enchiladas") and suspected in two other outbreaks (boar-meat product and vacuum packed smoked fish). Although rare, botulism is still present in France, with unusual and severe forms, justifying continued surveillance.

Mots clés / Key words

Botulisme, botulisme infantile, botulisme par blessure, *Clostridium botulinum*, toxine botulique / *Botulism, infant botulism, wound botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin*

Introduction

Le botulisme est une affection neurologique rare mais grave, qui est due aux neurotoxines botuliques dont il existe 7 types (A à G) sous-divisés chacun en plusieurs sous-types. Les neurotoxines botuliques interviennent sur le système nerveux périphérique en inhibant la libération évoquée d'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires. Le tableau clinique résulte de l'atteinte de la musculature lisse et striée associée à des signes neurologiques, ophtalmologiques, à un syndrome sec et occasionnellement

à des signes digestifs, mais ces derniers ne sont pas dus aux neurotoxines botuliques. Les signes de gravité sont liés à l'atteinte des muscles respiratoires et/ou des troubles du rythme cardiaque. Les types A, B et E sont les plus fréquemment rencontrés chez l'Homme. Le tableau clinique est sensiblement différent selon le type de neurotoxine botulique, le type A étant la forme la plus grave avec insuffisance respiratoire et paralysie généralisée sévères et d'installation rapide, alors que l'évolution est plus progressive avec prédominance des troubles dysautonomiques (diplopie, défaut d'accommodation

visuelle, sécheresse de la bouche, dysphagie, dysarthrie) au cours du botulisme de type B [1;2]. Selon le mode d'acquisition de la neurotoxine botulique, on distingue trois principales formes de botulisme :

- l'intoxication botulique résulte de l'ingestion de toxine préformée dans un aliment ;
- la toxi-infection botulique due à une colonisation intestinale par *Clostridium botulinum* et production *in situ* de neurotoxine botulique est la forme prédominante chez les nourrissons de moins de 12 mois (botulisme infantile), mais elle peut aussi être

observée chez des adultes présentant des facteurs prédisposants (chirurgie intestinale, antibiothérapie, lésions chroniques ou anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'intestin) ;

– le botulisme par blessure est causé par la production de toxine botulique à la suite d'inoculation de *C. botulinum* dans une plaie. Le botulisme par inhalation, résultant de l'inhalation de toxine aérosolisée, ou iatrogène suite à un surdosage de toxine botulique thérapeutique, reste exceptionnel et ne pourrait *a priori* être que d'origine accidentelle ou malveillante. L'intoxication botulique d'origine alimentaire peut être évitée par le respect des bonnes pratiques d'hygiène de préparation des aliments à conserver et des consignes de stérilisation.

Cette étude est basée sur les analyses de botulisme par le Centre national de référence (CNR) des bactéries anaérobies et botulisme sur la période 2007-2009. Elle est complétée par les données issues de la déclaration obligatoire à l'Institut de veille sanitaire (InVS) pour la même période.

Méthodes

En France, le botulisme est à déclaration obligatoire et, depuis 1986, sa déclaration a été individualisée des autres toxi-infections alimentaires collectives [3;4]. Le diagnostic clinique d'un seul cas, même en l'absence de confirmation biologique, doit donner lieu à un signalement immédiat qui permet aux autorités sanitaires (Agences régionales de santé et Directions départementales de la protection des populations) de réaliser une enquête afin d'identifier l'origine de la contamination et mettre en œuvre les mesures de prévention adaptées (retrait d'un aliment contaminé de production familiale, artisanale ou industrielle). Depuis 1998, le CNR des bactéries anaérobies et du botulisme (créé en 1972), participe à la surveillance du botulisme humain en signalant à l'InVS les cas confirmés biologiquement.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de toxine botulique dans le sérum des malades. La recherche de toxine botulique ainsi que de spores et/ou formes végétatives de *C. botulinum* peut être réalisée sur un échantillon de selles, notamment en présence d'une forme de toxi-infection botulique. La détection de *C. botulinum* est effectuée par culture d'enrichissement et analyse par PCR ciblée sur les gènes codant les neurotoxines botuliques. La bactérie et sa toxine peuvent également être recherchées dans des aliments suspects d'être à l'origine d'intoxications botuliques.

Résultats

Incidence du botulisme humain en France, 2007-2009

Au total, 24 foyers de botulisme totalisant 47 cas, dont 46 ont fait l'objet d'exploration biologique, ont été déclarés aux autorités sanitaires de 2007 à 2009 (tableau 1). Le nombre de cas variait de 11 en 2007, 9 en 2008 à 27 en 2009, correspondant respectivement à 6 foyers en 2007, 6 en 2008 et 12 en 2009. Le nombre de cas annuels de botulisme recensés au cours de ces trois dernières années était similaire à celui observé depuis 1991, avec une inci-

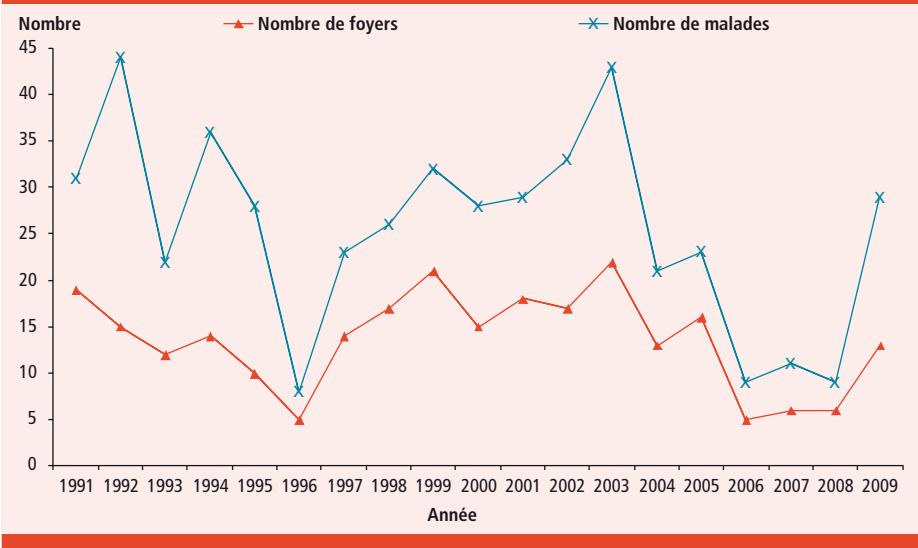
Tableau 1 Nombre de foyers et de cas de botulisme en France, 2007-2009 / Table 1 Number of outbreaks and cases of botulism in France, 2007-2009

Toxintype	2007	2008	2009	Total 2007-2009
	Nombre de foyers (cas) déclarés			
Type A	1 (1)	2 (5)	2 (2)	5 (8)
Type B	5 (10)	3 (3)	7 (20)	15 (33)
Type E			1 (3)	1 (3)
Non typé		1 (1)		1 (1)
Suspicions ^a			2 (2)	2 (2)
Total	6 (11)	6 (9)	10+2 (25+2^a)	22+2 (45+2^a)
Neuropathies ayant fait l'objet d'un diagnostic différentiel avec le botulisme ^b	9	11	18	38

^a Suspicions de botulisme correspondant à des signes cliniques modérés de botulisme avec recherche négative de toxine botulique dans le sérum de ces patients ou à un titre trop faible ne permettant pas la confirmation de toxine botulique ni son type.

^b Les signes cliniques de botulisme, du moins dans la phase initiale, peuvent prêter à confusion avec ceux de neuropathies auto-immunes telles que le syndrome de Guillain-Barré ou de Miller-Fisher ou bien de myasthénie. Le sérum de ces patients présente assez souvent une toxicité dans le test chez la souris qui n'est pas neutralisable par les sérum anti-toxines botuliques. Un nombre croissant de ces cas nous est adressé dont l'analyse des sérum a permis de réorienter le diagnostic de botulisme vers une autre neuropathie.

Figure 1 Nombre de cas et de foyers de botulisme (confirmés et suspectés) en France par an, 1991-2009 / Figure 1 Number of cases and outbreaks of botulism (confirmed and suspected) in France, 1991-2009



dence annuelle comprise entre 0,2 cas/10⁶ en 2007 et 0,5/10⁶ en 2009 (figure 1).

Les cas de botulisme recensés de 2007 à 2009 sont survenus le plus souvent sous forme de foyers familiaux de taille limitée (1 à 6 cas ; 71% des cas) et de cas isolés (29% des cas) (tableau 2). Depuis 1991, les cas de botulisme sont répartis dans toute la France, avec néanmoins une incidence sensiblement plus élevée dans les départements du centre (figure 2), probablement associée à des habitudes alimentaires locales telles que la consommation de

conserves ou charcuterie (jambon et salaisons) de préparation familiale.

Parmi les 47 cas de botulisme recensés de 2007 à 2009, 42 (89%) étaient d'origine alimentaire. Quatre cas de botulisme infantile et 1 cas de botulisme par blessure ont également été recensés.

Caractéristiques des cas de botulisme en France, 2007-2009

Âge et sexe

Le botulisme a atteint majoritairement les adultes dans la période 2007-2009 (âge moyen 41,5 ans ; extrêmes de 18 mois à 77 ans). Le ratio homme/femme était de 1,2. En revanche, les 4 cas de botulisme infantile (2,5 à 6 mois) étaient tous de sexe féminin.

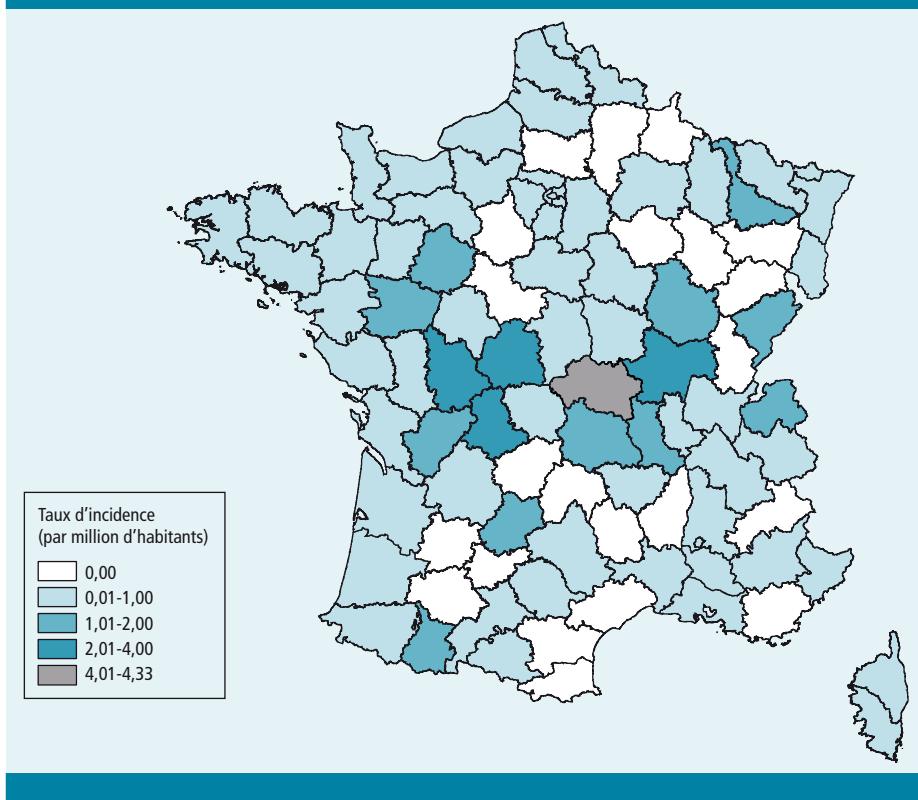
Évolution clinique

Un délai d'incubation médian de 2 jours (extrêmes de 1 jour à 17 jours) a pu être calculé pour 37 des cas d'intoxication botulique. Parmi les 47 patients observés dans la période 2007-2009, les symptômes

Tableau 2 Taille des foyers de botulisme en France, 2007-2009 (N=25) / Table 2 Size of botulism outbreaks in France, 2007-2009 (N=25)

Nombre de cas/foyer	Nombre de foyers
6	1
4	1
3	5
2	3
1	15

Figure 2 Incidence annuelle moyenne du botulisme par département, France, 1991-2009 / *Figure 2 Average annual incidence of botulism by administrative district, France, 1991-2009*



les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : sécheresse buccale (79%), dysphagie (67%), diplopie (57%), troubles de l'accommodation (53%), constipation (45%) et mydriase (44%). Une paralysie des membres a été rapportée pour 6 patients et une paralysie du diaphragme pour 7. Par ailleurs, la survenue d'au moins un signe digestif tel que nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhée a été rapportée dans 55% des cas (tableau 3). Quarante-deux cas (89%) ont été hospitalisés dont 12 (25%) ont nécessité une réanimation avec ventilation assistée. Aucun décès n'a été observé au cours de cette période.

Une augmentation du nombre de patients avec une neuropathie ayant fait l'objet d'un diagnostic différentiel avec le botulisme a été observée entre 2007-

2009. En effet, dans la phase de début, les signes de paralysie descendante peuvent parfois prêter à confusion avec ceux d'une neuropathie autoimmune comme le syndrome de Guillain-Barré ou d'une myasthénie. Le botulisme est de plus en plus pris en compte dans le diagnostic différentiel des paralysies descendantes et la recherche de toxine botulique dans le sérum de ces patients est d'avantage demandée (tableau 1). Toutefois, deux cas groupés de paralysie descendante doivent fortement évoquer un botulisme.

Types de botulisme

Le diagnostic de botulisme a été confirmé pour 23 des 24 (96%) foyers pendant la période. Comme par le passé, le botulisme en France était majoritaire

ment de type B (62% des foyers et 66% des cas) dans la période 2007-2009 (tableau 1). Le type A (20% environ des foyers et des cas) était plus fréquent dans les cas de botulisme infantile (3 cas sur 4, 75%) que lors d'intoxication botulique (5 cas sur 43, 12%).

Tous les 8 cas de botulisme de type A identifiés pendant cette période, dont 3 cas de botulisme infantile, étaient des formes graves de botulisme ayant nécessité une réanimation. En 2008, deux femmes âgées de 27 et 62 ans d'un même foyer ont manifesté les signes cliniques moins de 12 heures après le repas contaminant. Hospitalisées dans les 24 heures en service de réanimation, elles sont restées sous ventilation assistée pendant trois et cinq mois respectivement. Trois patients d'un autre foyer survenu également en 2008 (fille âgée de 8 ans, femme âgée de 63 ans et homme de 77 ans) ont aussi été admis en réanimation avec une prise en charge plus lourde pour le patient masculin (coma artificiel et trachéotomie). L'hospitalisation en service de réanimation a été nécessaire pour 5 personnes (16%) atteintes d'un botulisme B, dont un cas de botulisme infantile, et pour 1 personne sur 3 ayant développé un botulisme de type E.

Explorations biologiques chez les patients atteints de botulisme

À la suite d'intoxication alimentaire, la toxine botulique a été retrouvée dans le sérum des patients à des titres variables compris entre <1 et 16 Doses Létales Souris (DLS)/ml, avec une majorité des cas entre 0,5 et 4 DLS/ml (tableau 4). Les données pour la période considérée suggèrent qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre le titre sérique de la toxine botulique et la gravité des symptômes. Les 2 cas de botulisme de type A avec des titres en toxine botulique circulante de 16 et 8 DLS/ml correspondaient aux deux formes les plus sévères de botulisme. Dans 2 autres cas également sévères de botulisme de type A consécutifs à une intoxication alimentaire, le taux sanguin en toxine n'était que d'environ 0,5 DLS/ml. Il faut noter que les titres

Tableau 3 Signes cliniques des cas de botulisme déclarés en France, 2007-2009 / *Table 3 Clinical symptoms of botulism cases reported in France, 2007-2009*

Symptômes cliniques	Fréquence	
	n/N	%
Troubles digestifs		
Sécheresse buccale	34/43	80
Constipation	21/47	45
Vomissements	12/46	26
Douleurs abdominales	12/46	26
Diarrhée	12/47	25
Nausées	6/46	13
Troubles oculo-moteurs		
Diplopie	26/46	57
Troubles d'accommodation	24/45	53
Mydriase	20/45	44
Ptosis	7/46	15
Paralysies		
Fausse route	41/46	89
Dysphagie	29/43	67
Diaphragme	7/43	16
Membres	6/44	14
Cordes vocales	4/42	10

Tableau 4 Toxine botulique (type et titre) dans le sérum des patients (hormis les cas de botulisme infantile), France, 2007-2009 / *Table 4 Botulinum toxin (type and titre) in the serum of patients (excluding cases of infant botulism), France, 2007-2009*

Type de toxine	Nombre de sérum	Titre (DLS/ml) ^a
A	1	16
	1	8
	3	0,5
	2	16
	2	8
B	1	4
	4	2
	4	>1
	5	1
	8	0,5
E	1	8
	2	Non détecté

^a Titre en toxine botulique exprimé en Doses Létales Souris par ml (DLS/ml).

sériques en toxine botulique varient en fonction du taux initial de toxémie et aussi du délai entre l'apparition des signes cliniques et du prélèvement sanguin, et que ces données ne sont pas toujours connues.

La toxine botulique a été retrouvée dans le sérum de 3 des 4 nourrissons atteints d'un botulisme infantile avec un titre de 1 à >3 DLS/ml. La toxine botulique a été mise en évidence dans les selles de 4 cas à un taux de 20 à 1 000 DLS/g et une souche de *C. botulinum* a été isolée dans 3 cas. Ces résultats avec présence de toxine botulique et de *C. botulinum* dans les selles et détection de toxine moins fréquente dans le sérum sont compatibles avec un processus de botulisme infantile caractérisé par une colonisation intestinale et production de toxine *in situ* comme déjà décrit [5-7].

Un cas de botulisme par blessure a été observé chez un patient à la suite d'une fracture ouverte accidentelle de la jambe en 2008. Le patient traité en première intention à l'étranger, où l'accident a eu lieu, a subi une deuxième intervention chirurgicale en France du fait d'une suppuration persistante de la plaie et a développé des signes de botulisme. La toxine botulique de type B a été mise en évidence dans son sérum. L'isolement de *C. botulinum* au niveau de la plaie a été infructueux, probablement du fait que le patient était sous antibiothérapie.

Origine alimentaire et exploration des aliments suspects de contamination botulique

Un jambon, de préparation familiale ou artisanale qui est traditionnellement responsable de botulisme humain en France, a été en cause dans 4 foyers parmi les 25 recensés dans la période 2007-2009 (16%), soit 57% des foyers dont l'origine alimentaire a été identifiée (tableau 5). Dans ces 4 foyers, il s'agissait de toxine de type B, avec des concentrations variables de 20 à 5 000 DLS/g dans l'aliment. La concentration en toxine botulique peut varier selon la localisation de l'échantillon analysé dans un même jambon. En général, elle est plus élevée dans le centre du jambon, près de l'os, qui est la zone la plus richement vascularisée. Une souche de *C. botulinum* type B a été isolée dans deux jambons

sur quatre. *C. botulinum* peut ne pas survivre dans un aliment alors que la toxine botulique formée peut rester stable sur de longues périodes. Ce type d'aliment est souvent disponible pour analyse, même après une enquête tardive sur l'origine d'un foyer de botulisme. De ce fait, l'incidence du botulisme par consommation de jambon n'est probablement pas sous-estimée.

Dans un autre foyer, l'aliment en cause était une terrine de sanglier de préparation familiale avec présence de toxine botulique de type B et isolement de *C. botulinum* B (tableau 5). Ce type d'aliment était très probablement en cause dans un autre foyer impliquant 40 convives, mais l'absence de reste de cet aliment au moment de l'enquête n'a pas permis de confirmer cette origine. La présence de *C. botulinum* type B dans l'intestin des porcs en l'absence de tout symptôme est relativement fréquente [8;9], mais son portage chez le sanglier n'a pas encore été exploré. Au total, les produits de charcuterie à base de porc ou de sanglier en incluant les 2 foyers, confirmé et suspecté, dus à la consommation d'une terrine de sanglier ainsi que 3 autres foyers où une consommation de charcuterie (boudin, pâté) a été mentionnée, sont incriminés dans 9 des 25 foyers (36%) représentant près des deux tiers (9/15) des foyers de botulisme de type B pour la période considérée. Dans 3 autres foyers de botulisme de type B, les aliments suspectés étaient des conserves d'asperges ou de légumes (chou-fleur, carottes, épinards), du pâté de lapin, du fromage cancoillotte de préparation familiale, mais les analyses réalisées sont restées négatives.

L'origine de tous les cas de botulisme alimentaire de type A (5 patients de 8 à 77 ans répartis en 2 foyers) survenus en 2008 a été identifiée. Un foyer regroupant 2 cas familiaux sévères était consécutif à la consommation d'une préparation du commerce, dénommée « *enchilladas* » (poulet, galette de céréale et garniture à base de viande de poulet et légumes conditionnés séparément) [10]. Cette préparation a été conservée à température ambiante au lieu de 4°C pendant au moins deux semaines avant consommation. La toxine botulique A était

présente à un titre élevé dans l'échantillon de garniture et la quantité de toxine ingérée par malade a été estimée à environ 40 à 50 µg. Une souche de *C. botulinum* A a été également détectée et isolée. Le botulisme est commun chez les volailles d'élevage, mais il s'agit essentiellement des types C ou D. La contamination de la garniture pourrait ne pas provenir de la viande de poulet mais des épices ou légumes souillés par de la terre qui peuvent contenir des spores de *C. botulinum* A. Cet épisode a donné lieu à communication de la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), à un retrait et un rappel du produit par l'industriel.

L'origine du second foyer de botulisme de type A était une confiture familiale de potiron. L'analyse d'un pot de confiture de potiron préparée par la famille, mais différent de celui qui a été consommé, a permis d'isoler une souche de *C. botulinum* A en l'absence de toxine botulique préformée. Il est probable que le pot qui a été consommé contenait de la toxine botulique. À notre connaissance, le potiron n'a pas été mis en cause dans d'autre cas de botulisme humain. Les aliments le plus souvent contaminés par *C. botulinum* A sont des conserves de légumes pouvant être souillés par de la terre et insuffisamment stérilisés, ce qui peut être le cas du potiron.

Le seul foyer de botulisme de type E survenu en 2009 était lié à la consommation d'une préparation commerciale de poisson fumé et emballé sous vide. Ce produit d'origine canadienne a été fumé, conditionné et acheté en Finlande et ensuite consommé en France. Aucun reste de cet aliment n'était disponible pour analyse [11].

L'origine des cas de botulisme infantile n'a pas été élucidée malgré de multiples analyses sur des aliments connus comme étant à risque. Il faut noter qu'un résultat négatif sur un prélèvement alimentaire ne permet pas d'exclure formellement cet aliment comme étant à l'origine de la contamination. Dans la majorité des cas de botulisme infantile, la source de la contamination reste inconnue. Le miel, mais aussi l'ingestion de poussières dans des régions avec une forte prévalence de *C. botulinum* dans le sol, ont été incriminés [12;13]. Parmi les 4 cas de botulisme infantile identifiés, la consommation de miel a été rapportée dans un seul cas [14].

Discussion

En France, le botulisme reste une maladie rare avec 9 à 25 cas annuels confirmés dans la période 2007-2009. Il est possible que cette incidence soit sous-estimée du fait des cas non soumis à des examens complémentaires ou non suspectés cliniquement, notamment lors de formes frustres de botulisme se traduisant uniquement par des troubles visuels, comme déjà mentionné [15].

Le botulisme alimentaire est la forme la plus fréquente en France (80% des foyers et 83% des cas). Il atteint majoritairement les adultes. En revanche, le botulisme infantile est nettement moins fréquent avec 4 cas (de moins de 6 mois) identifiés entre

Tableau 5 Aliments identifiés à l'origine de botulisme alimentaire, France, 2007-2009 / Table 5 Food identified as the source of foodborne botulism, France, 2007-2009

Aliment	Type de toxine	Titre en toxine (DLS/g)	Détection de <i>C. botulinum</i> ^a	Foyer (malades)	Année
Jambon	B	5 000	Non	1 (2)	
Jambon familial	B	20	<i>C. botulinum</i> B	1 (5)	2007
Confiture familiale de potiron	Absence de toxine détectable		<i>C. botulinum</i> A	1 (3)	
Enchilladas du commerce (garniture à base de viande de poulet et légumes)	A	280 000	<i>C. botulinum</i> A	1 (2)	2008
Terrine de sanglier familial	B	Lot 1 : 20 Lot 2 : 2 000	<i>C. botulinum</i> B	1 (2)	
Jambon familial	B	40	<i>Clostridium</i> non toxique ^b	1 (3)	2009
Jambon	B	147	<i>C. botulinum</i> B	1 (3)	

^a Détection de *C. botulinum* par PCR directement dans l'échantillon ou après culture d'enrichissement ainsi que par mise en évidence de toxine botulique dans le surnageant de culture et isolement de la souche.

^b Isolement d'une souche de *Clostridium* présentant les caractères phénotypiques et une séquence du gène d'ARN 16s de *C. botulinum* groupe I mais non toxinogène et sans gène de neurotoxine botulique détectable par PCR.

2007-2009 [14]. En comptabilisant les 3 cas identifiés dans la période 2003-2006 [16], un total de 7 cas de botulisme infantile a été reconnu en France, ce qui correspond à une incidence faible [14;17]. Aux États-Unis 80 à 100 cas sont rapportés annuellement, (2 419 cas dans la période 1976-2006) [17]. En revanche, le botulisme infantile est relativement rare en Europe ; l'Italie est le pays qui a identifié la plus forte incidence avec 23 cas de 1984 à 2005 [6]. Ces données, qui sont fortement liées aux différents systèmes de surveillance mis en place pour le botulisme et à la connaissance de cette forme clinique non-classique dans chacun de ces pays, doivent être interprétées et comparées avec prudence.

Le botulisme par blessure est une forme de la maladie rarement constatée en France. Un seul patient avec ce type de botulisme a été recensé depuis 2000. Une recrudescence de botulisme par blessure est observée en Europe depuis les années 2000, essentiellement chez les usagers de drogue par injection [1;18;19]. En France, seuls 2 cas ont été rapportés chez des usagers de drogue qui avaient inhalé de la cocaïne [16;20].

Aucun patient n'est décédé suite au botulisme au cours de cette période. Il faut mentionner que les deux derniers décès en France remontent, pour un cas (botulisme de type B), à 1999 [21] et pour un cas plus récent à octobre 2010, survenu dans un foyer regroupant 5 personnes suite à la consommation de conserves de haricots verts faites maison.

La mise en évidence de toxine botulique dans le sérum des patients est la méthode de choix du diagnostic biologique de botulisme, mais ce paramètre n'est pas constant. Dans la période considérée, la toxine botulique a été détectée chez 37 patients parmi 46 (80%), en accord avec les données de la littérature [1]. De plus, aucune corrélation évidente n'a été observée entre le titre sérique en toxine et la gravité des symptômes. La présence et le titre en toxine botulique dans le sérum des patients dépendent de nombreux facteurs tels que la quantité de toxine ingérée, l'âge et le poids du patient, le délai entre le repas contaminant et la ponction sanguine ainsi que la persistance de la toxine dans le sérum. La présence de toxine botulique et de *C. botulinum* dans les selles est plus régulière au cours du botulisme infantile par colonisation (déttection de toxine botulique dans les 4 cas, isolement de *C. botulinum* dans 3 cas) que dans les cas d'intoxication alimentaire des adultes ou enfants plus âgés (toxine botulique dans 2 cas, à un titre de 20 et 200 DLS/g, et isolement de *C. botulinum* dans 3 cas parmi 9), ce qui corrobore une intoxication botulique chez les adultes vs. un botulisme infantile par toxico-infection.

L'origine du botulisme a été identifiée dans la moitié des foyers où des analyses alimentaires ont été réalisées (46%). Ce faible taux d'identification est dû notamment à une exploration tardive (1 à 3 semaines) des prélèvements alimentaires suite à la consommation de l'aliment contaminé. De plus, l'interrogation des patients ou de leur entourage ne permet pas toujours l'orientation vers l'aliment à risque. Bien souvent, il ne reste plus d'aliment en

cause au moment de l'enquête alimentaire, car celui-ci a été entièrement consommé ou le reste éliminé. Il faut rappeler que l'analyse du restant de repas effectivement consommé par le ou les patient(s) est importante pour l'identification de l'origine d'un foyer de botulisme. En effet, la contamination des aliments par *C. botulinum* est le plus souvent très hétérogène et en faible proportion. De ce fait, un aliment d'un même lot de préparation que celui consommé par le patient, mais dans une unité d'emballage distincte, peut ne pas être contaminé.

Les produits de charcuterie restent la cause la plus fréquemment identifiée, mais ils ont été incriminés dans moins de la moitié des foyers (36% des foyers au cours de la période 2007-2009). Le fait nouveau est que les produits à base de sanglier et non seulement de porc sont aussi à risque. L'origine du botulisme peut être très insolite du fait que les spores de *C. botulinum*, dont l'habitat principal est le sol, et notamment les spores de type A qui ont une résistance dans l'environnement très élevée, peuvent contaminer une large variété de denrées alimentaires ou d'additifs comme des épices. De ce fait, l'identification de l'origine première d'une contamination alimentaire est souvent très complexe. Les procédés de préparation et conservation des aliments, tant au plan familial qu'industriel, sont déterminants dans la survenue de foyer de botulisme. Ainsi, au cours de 2007-2009, une garniture industrielle à base de viande et de légumes et une confiture familiale de potiron ont été la cause de deux foyers sévères de botulisme de type A. Des changements de comportement alimentaire, la complexité des circuits de préparation et de distribution des produits ainsi que la multiplicité des échanges commerciaux entre pays favorisent l'apparition de botulisme avec des produits de la grande distribution. Des modifications de conditionnement et stockage des produits, et une augmentation des dates limites de consommation sont également à prendre en compte dans le risque de botulisme avec des produits de préparation industrielle. Il faut souligner l'importance du respect des bonnes pratiques des préparations familiales, notamment pour les salaisons (concentration en sel et temps de salage suffisants) et les conserves (nettoyage soigneux des aliments pouvant être souillés par de la terre et stérilisation suffisante). Le très récent foyer de botulisme, avec un décès et 4 cas sévères suite à une consommation de conserve de haricots verts de préparation familiale, rappelle la gravité de cette maladie et la nécessité d'une vigilance accrue dans la préparation et la conservation des aliments.

En conclusion, le botulisme est une maladie rare, mais toujours présente en France. La période 2007-2009 a été marquée par la survenue des formes plus inhabituelles de la maladie comme le botulisme infantile et la mise en évidence d'aliments non classiquement associés au botulisme tels que des enchilladas d'origine industrielle et une confiture de potiron. Ces données confortent le maintien d'une surveillance attentive du botulisme et la mise

en place rapide de mesures de contrôles suite à l'identification d'un foyer.

Références

- [1] Popoff M, Carlier JP, Poulain B. Botulisme. In: EMC, Maladies infectieuses. Paris: Elsevier Masson SAS. 2009:1-17.
- [2] Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis. 2005;41(8):1167-73.
- [3] Haeghebaert S, Carlier JP, Popoff MR. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 2001 et 2002. Bull Epidémiol Hebd. 2003;(29):129-30.
- [4] Haeghebaert S, Popoff MR, Carlier JP, Pavillon G, Delarocque-Astagneau E. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000. Bull Epidémiol Hebd. 2002;(14):57-9.
- [5] Arnon SS. Infant botulism: anticipating the second decade. J Infect Dis. 1986;154(2):201-6.
- [6] Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(6):385-94.
- [7] Hatheway CL, McCroskey LM. Examination of feces and serum for diagnosis of infant botulism in 336 patients. J Clin Microbiol. 1987;25(12):2334-8.
- [8] Myllykoski J, Nevas M, Lindström M, Korkeala H. The detection and prevalence of *Clostridium botulinum* in pig intestinal samples. Int J Food Microbiol. 2006;110(2):172-7.
- [9] Dahlenborg M, Borch E, Rådström P. Development of a combined selection and enrichment PCR procedure for *Clostridium botulinum* Types B, E, and F and its use to determine prevalence in fecal samples from slaughtered pigs. Appl Environ Microbiol. 2001;67(10):4781-8.
- [10] King LA. Two severe cases of botulism associated with industrially produced chicken enchiladas, France, August 2008. Euro Surveill. 2008;13(37). [consulté le 20/01/2011]
- Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18978>
- [11] King LA, Niskanen T, Junnikkala M, Moilanen E, Lindström M, Korkeala H, et al. Botulism and hot-smoked whitefish: a family cluster of type E botulism in France, September 2009. Euro Surveill. 2009;14(45). [consulté le 20/01/2011]
- Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19394>
- [12] Arnon SS. Infant botulism. In: Anaerobic infections in humans. S.M. Finegold and W.L. George, Editors. San Diego, CA: Academic Press. 1989;601-9.
- [13] Brook I. Infant botulism. J Perinatol. 2007;27(3):175-80.
- [14] King LA, Popoff MR, Mazuet C, Espié E, Vaillant V, de Valk H. Infant botulism in France, 1991-2009. Arch Pediatr. 2010;17(9):1288-92.
- [15] Roblot P, Roblot F, Fauchère JL, Devilleger A, Maréchaud R, Breux JP, et al. Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. J Med Microbiol. 1994;40(6):379-84.
- [16] Carlier JP, Espié E, Popoff MR. Le botulisme en France, 2003-2006. Bull Epidémiol Hebd. 2007;(29-30):261-4.
- [17] Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. Pediatrics. 2008;122(1):e73-82.
- [18] Barry J, Ward M, Cotter S, MacDiarmada J, Hannan M, Sweeney B, et al. Botulism in injecting drug users, Dublin, Ireland, November-December 2008. Euro Surveill. 2009;14(1). [consulté le 20/01/2011]. Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=19082>
- [19] Schroeter M, Alpers K, Van Treck U, Frank C, Rosenkoetter N, Schaumann R. Outbreak of wound botulism in injecting drug users. Epidemiol Infect. 2009;137(11):1602-8.
- [20] Roblot F, Popoff M, Carlier JP, Godet C, Abbadie P, Matthis S, et al. Botulism in patients who inhale cocaine: the first cases in France. Clin Infect Dis. 2006;43(5):e51-2.
- [21] Carlier JP, Henry C, Lorin V, Popoff MR. Le botulisme en France à la fin du deuxième millénaire (1998-2000). Bull Epidémiol Hebd. 2001;(9):37-9.

Usages et effets des insectifuges cutanés chez les nourrissons lors de l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2006 : étude INR 2009

Frédéric Sorge (freedso@gmail.com)¹, Maryse Tamburro², Thierry de Pertat³ et les membres du Groupe de pédiatrie tropicale¹

1/ Groupe de pédiatrie tropicale (GPTrop). Département de pédiatrie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France

2/ Service de pédiatrie, Centre hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul, La Réunion, France

3/ Service de pédiatrie, Centre hospitalier de Béziers, France

Résumé / Abstract

Contexte – Durant l'épidémie de chikungunya sur l'île de La Réunion en 2005-2006, les recommandations de mesures de protection antimoustique individuelle par répulsifs à l'attention des jeunes enfants ont varié. Afin de mesurer la fréquence et d'identifier les modalités d'usage, le spectre et l'incidence des effets indésirables des produits insectifuges cutanés chez le jeune enfant, le Groupe de pédiatrie tropicale et les professionnels de la petite enfance de l'île ont réalisé une enquête transversale rétrospective (étude « Insectifuge nourrisson Réunion 2009 – INR 2009 »).

Matériel-méthodes – La population cible était les enfants de moins de 30 mois séjournant sur l'île durant l'épidémie de chikungunya. Le questionnaire a été testé de façon aléatoire auprès de parents d'enfants consultant et d'élèves infirmières mères. L'enquête s'est déroulée en face-à-face avec les parents dans des centres de PMI et des crèches des quatre régions principales de l'île du 15/03 au 15/04/2009. Les items étaient sociodémographiques, médicaux, et caractérisaient l'usage des insectifuges et des moustiquaires chez les enfants. La méthode de sélection a été exhaustive. Les données de la pré-enquête ont été incluses dans l'analyse des résultats. Une description des variables a été effectuée en termes de prévalence avec un volet analytique et comparaisons de moyennes, médianes et tests du Chi2 ($p<0,05$).

Résultats – 382 enfants de moins de 30 mois représentatifs de la population cible ont été inclus. Au moins un insectifuge cutané a été appliqué chez 74% de ces nourrissons pour les protéger des piqûres de moustiques durant la journée pendant l'épidémie de chikungunya. Les principales substances insectifuges utilisées étaient l'IR3535® (77%) et le citriodiol (17%). Ces produits ont été appliqués plus d'une fois par jour chez 79% des enfants. La durée médiane d'usage de ces produits par enfant se situait entre 3 et 6 mois. Des effets secondaires cutanés bénins (7,9%) et allergiques généraux (1,8%) ont été observés. Trois enfants ont eu des convulsions fébriles après application d'insectifuge (1,1%), sans que l'imputabilité à ces produits puisse être déterminée. Les facteurs favorisant l'usage de produit insectifuge chez l'enfant étaient un âge > 6 mois, un père en activité professionnelle, un logement avec jardin et une résidence située à l'est de l'île ($p<0,01$). Soixante-dix pour cent (70%) des enfants étaient également protégés par moustiquaire durant la journée. La prévalence estimée du chikungunya était de 8,2% ($\pm 4\%$).

Discussion – Une observance pragmatique des recommandations nationales concernant l'usage de produits insectifuges chez le jeune enfant a été constatée. Des pratiques d'usage non recommandées ont été identifiées en termes d'âge limite d'usage, de nombre d'applications quotidiennes et de durée d'utilisation. En complément de la protection par moustiquaire, l'usage des produits insectifuges pourrait avoir contribué à la faible prévalence du chikungunya dans cette population. Des études complémentaires seraient nécessaires pour le confirmer.

Conclusion – Ces données montrent qu'en période épidémique, l'IR3535® et le citriodiol ont été très largement utilisés pour protéger l'enfant de moins de 2 ans $\frac{1}{2}$ et cette pratique a été bien tolérée. Les mésusages rendent nécessaire une évaluation objective de leurs conséquences et une information adéquate des professionnels de santé et des parents sur la protection antivectorielle des jeunes enfants.

Use and effects of insect repellents in infants in Reunion Island (France) during the 2005-2006 chikungunya epidemic: the 2009 INR Study

Background – The population of Reunion Island (France) faced a chikungunya virus epidemic in 2005-06. The personal protection for children was based on repellents and impregnated mosquito-net and clothes during day time. There was no clear international consensus on the use of repellents in young children. Little is known about practices and effects of topical repellent use in this target population. The Tropical Pediatric Group (GPTrop) together with the island's professionals conducted a retrospective cross-sectional survey to measure frequency of topical repellent use, identify and describe the repellent substances used, to measure the frequency of repellent side effects and identify the factors influencing repellent use in infants.

Material-Methods – The target population consisted of children under 30 months of age living in Reunion during the chikungunya epidemic and consulting a health center (PMI) or staying in kinder-garten of the 4 main island regions from 15/03 to 15/04/2009, through face to face interviews. The data collected included socio-demographic, medical and repellents used pattern. The selection method was exhaustive. Data from the pre-survey were included in the analysis of results. A study of variables was descriptive and analytic in terms of prevalence, with a comparison of means, medians, and Chi2 tests ($p<0.05$).

Results – The study included 382 children representative of the target population. 74% of children were protected with at least one insect repellent during the chikungunya epidemic. IR3535® (77%) and citriodiol (17%) were the most commonly used active ingredients. Repellent application occurred more than once daily in 79% of children. Median length of repellent use was between 3-6 months. Mild cutaneous side effects (7.9 %) and general allergic reactions (1.8%) were reported. Three children had febrile seizures after repellent application (1.1%) without evidence based imputability. Inciting factors of repellent use in children were being above 6 months of age, having an employed father, living in a house with garden and being located in the East of the island ($p<0.01$). Seventy per cent (70%) of children were also protected by mosquito-net during day time. The estimated chikungunya prevalence was 8.2% ($\pm 4\%$).

Discussion – Pragmatic compliance of national recommendations on repellent use in young children and infants was observed. Non-recommended practices were identified in terms of under age limit use, number of daily applications and subchronic length of use. In addition to mosquito net protection, repellents use may have contributed to reduce chikungunya prevalence in the studied population. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

Conclusion – These data show that during this epidemic, repellents IR3535® and citriodiol were largely used on young children with good tolerance. Misuse practices prompt objective assessment of the risks related to this practices and a proper training of health professionals and educational outreach to change parents use patterns in young children.

Mots clés / Key words

Chikungunya, enfant, nourrisson, insectifuge, moustique / Chikungunya, child, infant, insect repellent, mosquito

Contexte

La protection antivectorielle à l'échelon communautaire et individuel est la seule stratégie de prévention vis à vis de l'infection due au virus chikungunya (Chik) [1]. Cette arbovirose, transmise par le moustique *Aedes albopictus* essentiellement durant la journée, n'a pas de traitement curatif [2]. Une morbidité importante dans toutes les tranches d'âge de la population et une mortalité non négligeable et souvent indirecte ont été observées durant l'épidémie de 2005-2006 sur l'île de La Réunion [3;4]. Les formes cliniques du nourrisson peuvent être graves [5]. Les recommandations de mesures de protection antimoustique individuelle à l'attention des jeunes enfants ont varié au cours de l'épidémie. Dans le BEH Hors-série du 31/01/2006 [6], la Direction générale de la santé recommandait de n'utiliser par précaution aucun produit répulsif (insectifuge) avant l'âge de 3 mois, d'utiliser à partir de l'âge de 3 mois des produits contenant du citriodiol (PMD 30-50%), à partir de l'âge de 2 ans des produits contenant du IR3535® (20-35%) ou de l'icaridine (20-30%), et à partir de 12 ans, des produits contenant du Deet (30-50%). Cinq mois plus tard, le BEH publiait la recommandation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) préconisant de n'utiliser, par précaution, « aucun répulsif avant l'âge de 30 mois » en raison de « l'immaturité de sa barrière hémato-encéphalique et de son système enzymatique et du manque d'études sur des animaux juvéniles » et dans le même numéro, l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) précisait que « l'utilisation des répulsifs cutanés ne peut être totalement exclue pour protéger les enfants de moins de 30 mois des piqûres de moustiques vecteurs de maladies graves » [7]. La question du rapport bénéfice-risque de l'usage des produits insectifuges cutanés chez le jeune enfant est en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament depuis 10 ans (Directive 98/8 CE). Elle est diversement interprétée par les comités d'experts internationaux [8]. D'autre part, l'évaluation de l'observance de ces mesures préventives par les familles a montré que 1/3 d'entre elles ne lisaient pas les recommandations écrites sur le contenant du produit et, parmi les personnes qui les lisaient, 1/3 à 2/3 ne les suivaient pas [9]. Enfin, il n'existe aucune étude publiée concernant l'usage des insectifuges sur des nourrissons.

Une étude des déclarations d'effets secondaires des « répulsifs anti-insectes » à usage corporel a été effectuée auprès des principaux Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), dont celui de Marseille, référent pour les îles de La Réunion et Mayotte, et celui de Paris couvrant les Antilles et la Guyane [10]. Sa principale limite est qu'elle ne considérait que des déclarations et que l'on ignorait le nombre d'utilisateurs de produits insectifuges cutanés. Pour pallier ce manque d'information sur les effets indésirables des produits insectifuges chez les jeunes enfants, le Groupe de pédiatrie tropicale (GPTrop) de la Société française de pédiatrie a réalisé une enquête rétrospective avec des professionnels de santé de la petite enfance de l'île de La Réunion. L'objectif principal de cette étude « Insectifuge nour-

risson Réunion 2009 » (INR 2009) était de connaître les usages et les effets des produits insectifuges cutanés chez le jeune enfant. Les objectifs spécifiques, dans cette population de nourrissons, étaient :

- mesurer la fréquence de l'usage des produits insectifuges ;
- identifier les produits insectifuges utilisés pour les protéger ;
- identifier les conseillers du choix de ces produits insectifuges ;
- mesurer la fréquence quotidienne et la durée d'usage de ces produits insectifuges ;
- identifier les types d'effets indésirables observés après usage de ces produits insectifuges et mesurer leur prévalence ;
- mesurer la fréquence de l'usage des moustiquaires pour les protéger ;
- estimer la prévalence clinique du chikungunya dans cette population.

Méthodes

Une enquête transversale rétrospective descriptive avec un volet analytique exploratoire, étudiant les usages et les effets des produits insectifuges chez les enfants de moins de 30 mois lors de l'épidémie de chikungunya à La Réunion (septembre 2005-septembre 2006), a été effectuée en 2009 avec les praticiens des centres de protection maternelle et infantile (PMI) et des crèches. La population cible était constituée de familles ayant un enfant né entre avril 2003 et septembre 2006 et séjournant sur l'île durant l'épidémie. La population source a été extraite des enfants des centres de PMI et des crèches des quatre régions les plus peuplées de l'île : Saint-Benoît, Saint-Pierre, Saint-Paul et Saint-Denis. Le recrutement a été exhaustif sur un mois, du 15 mars au 15 avril 2009. Le critère d'inclusion était tout enfant de la population cible consultant en PMI ou fréquentant une crèche, et les critères d'exclusion étaient les enfants hors des limites d'âge ou ne vivant pas sur l'île lors de la période épidémique étudiée. Les éventuels doublons ont été éliminés à l'interrogatoire et lors de l'analyse des données. Les données recueillies étaient strictement anonymes et ne justifiaient pas d'une demande d'autorisation à la Cnil. L'enquête a été testée de façon aléatoire auprès de parents d'enfants de même âge dans la salle des consultations pédiatriques de l'hôpital de Saint-Paul (n=26) et auprès d'étudiantes infirmières mères de jeunes enfants (n=21). Les données de cette pré-enquête ont été incluses dans l'analyse globale des résultats de l'enquête, car ces enfants ne consultaient pas pour chikungunya et n'étaient pas sociodémographiquement et médicalement différents des enfants de PMI et de crèche.

Les données ont été recueillies en face à face avec les parents vivant sous le même toit que l'enfant, sur un questionnaire standardisé administré par un professionnel de santé formé, lors d'un entretien semi-directif. Les items concernaient des informations sociodémographiques et médicales relatives à l'enfant. La prévalence du chikungunya a été estimée sur la base d'une définition clinique pré-

somptive de cas « suspect » utilisée par la Cellule de l'InVS en région Océan indien (Cire) [1;4;11] et dont la validité a été vérifiée à Mayotte [12]. Des questions concernaient l'usage de produits insectifuges cutanés sur l'enfant, à partir d'une liste détaillée par l'enquêtrice : modalités, fréquence quotidienne et durée d'usage, effets indésirables éventuellement constatés (réaction inattendue de l'enfant survenant dans les deux jours suivant l'application cutanée de l'insectifuge) et conseillers pour le choix des produits. Enfin, la fréquence d'utilisation de la moustiquaire comme mesure prophylactique du chikungunya pour ces enfants a été mesurée. Les données ont été validées, puis saisies sur le logiciel Sphynx® et analysées sur le logiciel Epi-info® par le GPTrop.

L'étude décrit les caractéristiques générales des nourrissons (âge, poids, sexe, communauté d'origine, catégories socioprofessionnelles (CSP) des parents, antécédents médicaux) et celles du lieu de vie. Des fréquences quotidiennes et des durées d'utilisation de produit insectifuge et de moustiquaire ont été calculées ainsi que la prévalence des effets indésirables de ces produits. L'analyse a cherché à identifier des facteurs d'utilisation des produits insectifuges et des facteurs de risque de survenue d'éventuels effets indésirables. Pour l'ensemble de ces variables, des moyennes, médianes et prévalences, des rapports de prévalence ont été calculés, ainsi que des comparaisons de moyennes et des tests du Chi2. Le seuil de significativité de p est 0,05.

Résultats

Population

Le nombre d'enfants inclus a été de 382, dont 219 en PMI, 116 en crèche et les 47 pré-enquêtés (21 enfants d'élèves infirmières et 26 enfants consultants). La répartition géographique de leur résidence correspond à peu près à la distribution démographique sur l'île de La Réunion (Source : recensement 2006, Institut national de la statistique et des études économiques). La médiane d'âge des enfants nés au début de l'épidémie était de 1 mois et la moyenne de 3 mois [0-18 mois]. Le sex ratio filles/garçons de l'échantillon était 0,9. La distribution des catégories socioprofessionnelles (CSP) des parents était représentative de celle des familles d'enfants de PMI (42% de mères au foyer, >60% de pères employés, ouvriers ou techniciens, 12% de cadres, 9% d'artisans ou commerçants et 17% sans activité professionnelle). La répartition des types d'habitation est représentative des logements de la population réunionnaise [13] : ainsi, 64% des enfants habitaient dans une maison avec jardin (tableau 1).

Des antécédents de convulsions étaient rapportés chez 5,9% des enfants (21/358), dont 14/17 antécédents de convulsions fébriles. Les antécédents d'allergie concernaient 22,7% des enfants (78/343). La prévalence clinique du chikungunya était estimée à 8,2% (31/378 ; 4-12%). Elle était moindre chez le nourrisson de moins de 6 mois (3/71 ; 4%) et plus importante chez les résidents de l'est de l'île (7/29 ; 24%) que chez les enfants des trois autres régions ($p<0,03$).

Produits insectifuges

Au moins un produit insectifuge cutané a été utilisé chez 74% (283/382) des enfants de moins de 30 mois pour les protéger des piqûres de moustiques lors de l'épidémie de chikungunya, et ce, au moins une fois entre septembre 2005 et 2006. Les spécialités commerciales utilisées par les parents pour protéger leur(s) enfant(s) sont présentées sur la figure 1.

Les substances actives insectifuges les plus utilisées chez ces jeunes enfants étaient l'IR3535® : 76,6% (271/354), à des concentrations de 10-30% ; le citriodiol (para-menthane-diol) : 16,7% (59/354) à une concentration de 40% ; des huiles essentielles : 4,8% (17/354) ; et l'icardine (KBR3023) : 2% (7/354) à une concentration de 25%. Au total, dans 95% des cas la substance insectifuge utilisée avait une durée d'efficacité théorique d'au moins 3 heures vis à vis d'*Aedes albopictus*.

Les pharmaciens étaient les principaux conseillers du choix des insectifuges pour ces enfants (figure 2).

Facteurs déterminant la fréquence d'utilisation d'un produit insectifuge chez l'enfant

Les facteurs favorisant l'utilisation de produit insectifuge chez l'enfant étaient un âge supérieur à 6 mois, un père en activité professionnelle, un logement avec jardin et une résidence située à l'est de l'île (tableau 1).

Fréquence et durée d'utilisation d'un produit insectifuge chez l'enfant

Près de 79% des parents appliquaient le produit insectifuge plus d'une fois par jour sur la peau de leur enfant (n=218/277), en particulier chez les nourrissons de moins de 6 mois (86%) (figure 3).

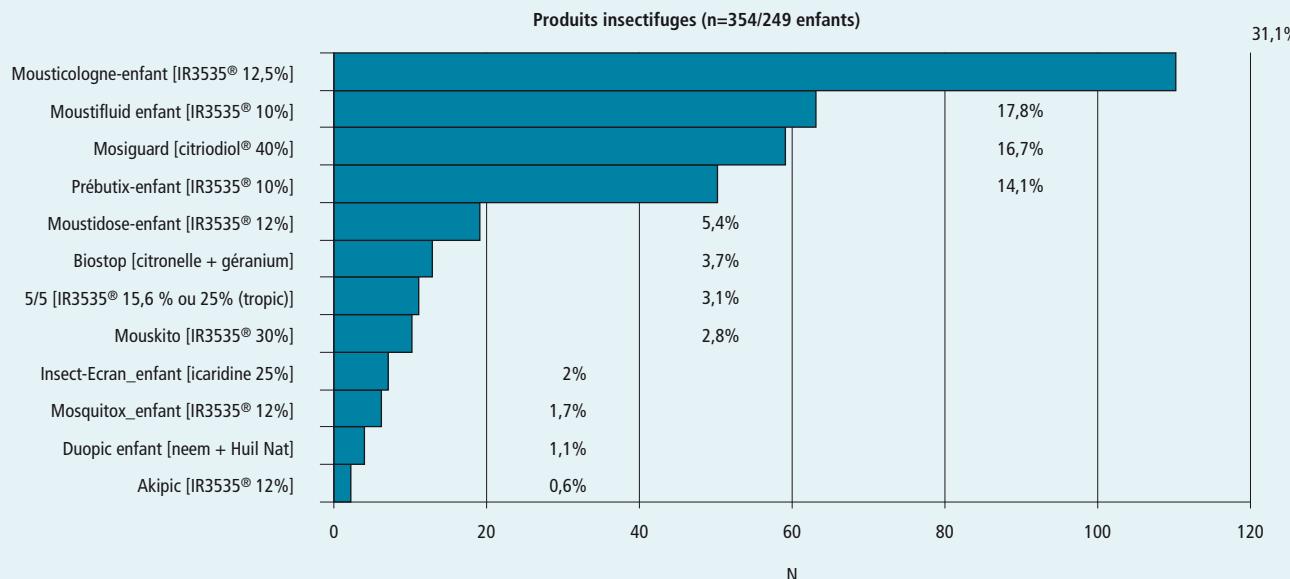
Les zones les plus fréquemment enduites étaient la face, les bras et les membres inférieurs. L'usage occasionnel était rare (16%). La durée médiane de l'usage de produit(s) était de 3 à 6 mois (application « subchronique ») (figure 4).

Effets indésirables

La prévalence des effets indésirables suite à l'application de produit insectifuge a été de 10,2% (29/283) en intention de traiter. Un enfant en a eu plusieurs (éruption cutanée, fièvre et convulsions) (tableau 2).

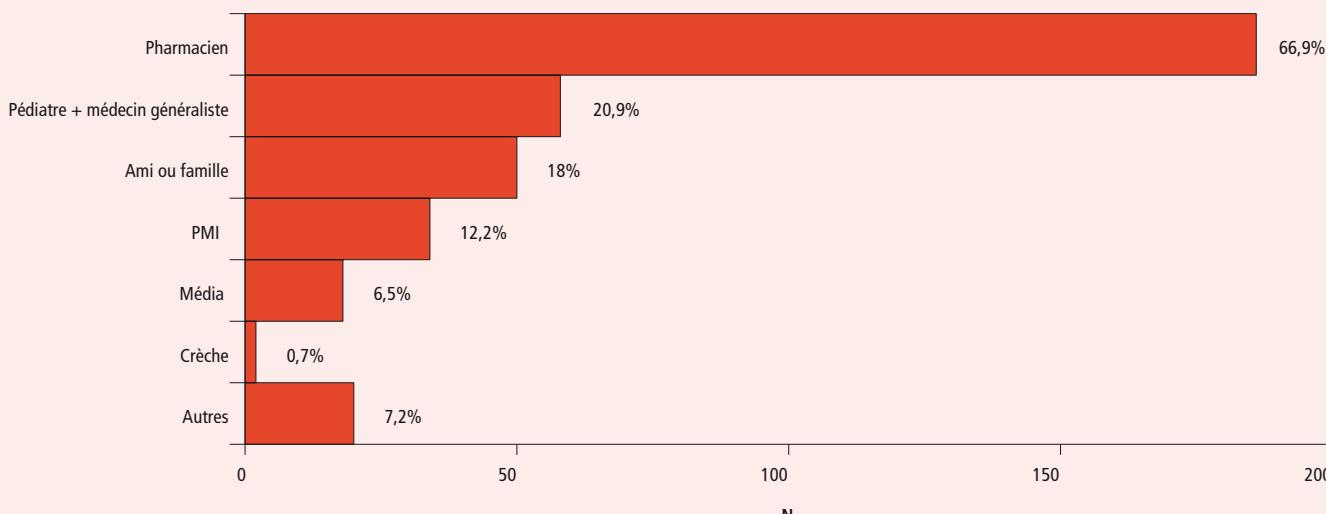
Les réactions locales de la peau étaient des érythèmes, des papules ou un eczéma. Les réactions allergiques généralisées étaient des érythèmes diffus parfois associés à des frissons. Dans tous les cas, la substance insectifuge présumée « déclencheante » était l'IR3535®. Quatre sur cinq des enfants pour lesquels ont été rapportés des réactions d'allergie

Figure 1 Produits insectifuges cutanés utilisés chez l'enfant lors de l'épidémie de chikungunya 2005-2006. Étude INR 2009, La Réunion (France) / *Figure 1 Insect repellents used in children during the 2005-2006 chikungunya epidemic. 2009 INR Study, Reunion Island (France)*



[substance active + concentration %] ; n=354 produits/249 enfants (plusieurs produits ont pu être utilisés pour un même enfant).

Figure 2 Conseillers des produits insectifuges (n=278) lors de l'épidémie de chikungunya 2005-2006. Étude INR 2009, La Réunion (France) / *Figure 2 Advisors for insect repellent use (n=278) during the 2005-2006 chikungunya epidemic. 2009 INR Study, Reunion Island (France)*



suite à l'application d'insectifuge avaient des antécédents allergiques. Des produits insectifuges étaient significativement plus utilisés chez les enfants « allergiques » que chez les non allergiques ($p<0,01$). La survenue de convulsions chez 3 enfants après application d'insectifuge était contemporaine de fièvre. Ils avaient chacun des antécédents de convulsions, dont un de convulsions fébriles. Chez cet enfant, des convulsions sont également survenues sans fièvre. Dans ces cas, l'imputabilité des convulsions au produit insectifuge est peu probable. L'existence d'antécédent de convulsions (fébriles ou non) chez l'enfant n'a pas significativement fait réduire l'usage d'insectifuge (15/21 vs. 253/337). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survenue d'un effet indésirable selon le sexe, la communauté d'origine, les sous-groupes d'âge ou de poids des enfants, le produit ou la substance insectifuge (figure 2), le nombre d'applications quotidiennes (figure 3) ou la durée d'application (figure 4).

Protection par moustiquaire

La fréquence de la protection des enfants par une moustiquaire a été de 70,2% (259/369). Plus l'enfant était jeune, plus il a été protégé par une moustiquaire : 78% des enfants de moins de 6 mois, 70% des 6-12 mois, 62% des 12-24 mois et 57% des enfants de 2 ans ou plus étaient protégés par une moustiquaire ($p<0,04$). Soixante-quatorze pour cent (74%) des enfants de moins d'un an ont été protégés par moustiquaire. La durée moyenne de protection sous moustiquaire par jour durant cette période épidémique a été de plus de 7 heures pour 3/4 des enfants.

Discussion

La fréquence importante de l'usage de produits insectifuges cutanés pour protéger les jeunes enfants des piqûres de moustique vecteur du chikungunya pendant l'épidémie à La Réunion rend compte d'une observance pragmatique des recommandations nationales et fournit des éléments de réponse à plusieurs questions sur cette pratique discutée. De façon consciente ou non, les parents ont anticipé l'avis du HCSP plutôt que suivi les recommandations de l'Afssaps concernant l'âge limite d'usage des produits insectifuges [6;7]. Il est légitime de se poser la question de la permanence de la restriction d'usage de ces produits insectifuges par l'Afssaps aux enfants de plus de 30 mois, alors que des études ont démontré que la barrière hémato-encéphalique de l'enfant à terme était aussi fonctionnelle que celle d'un adulte et que le système enzymatique hépatique de l'enfant devenait fonctionnel entre 6 et 12 mois [8]. Les hypothèses explicatives d'une moindre fréquence d'usage de produit insectifuge chez les nourrissons de moins de 6 mois sont une protection alternative par moustiquaire plus facile avant l'âge de la marche, la non recommandation d'usage avant 3 mois et une défiance populaire vis à vis de topiques contenant des substances possiblement toxiques pour les nourrissons. Mais 79% des parents ont appliqué le produit insectifuge plus d'une fois par jour sur la peau de leur enfant, alors que la multiplication des applications est

Tableau 1 Facteurs déterminant la fréquence d'usage d'un produit insectifuge chez l'enfant lors de l'épidémie de chikungunya 2005-2006 (analyses bivariées). Étude INR 2009, La Réunion (France) / Table 1 Factors determining the frequency of insect repellent use in children during the 2005-2006 chikungunya epidemic (bivariate analyses). 2009 INR Study, Reunion Island (France)

Facteurs	Effectif recevant un insectifuge/ Nombre de répondants	Fréquence d'utilisation (%)	Chi2 p
Âge			
<3 mois	19/38	50	
3-6 mois	24/36	66,6	
6-12 mois	66/83	79,5	
12-30 mois	170/219	77,6	<0,001
Habitat			
a. Maison avec jardin	190/238	76,6	
b. Maison sans jardin	24/40	60	
c. Appartement en étage	60/93	64,5	(a/b) < 0,01 (a/c) < 0,001
Père en activité professionnelle			
Non	31/53	58,5	
Oui	200/247	81	< 0,001
Région de l'île			
Est	28/30	93,3	
Nord	113/146	77,4	
Ouest	55/73	79,2	
Sud	87/133	65	<0,01

Figure 3 Distribution de la fréquence d'application quotidienne moyenne de produit insectifuge selon l'âge de l'enfant (105 non répondants) lors de l'épidémie de chikungunya 2005-2006. Étude INR 2009, La Réunion (France) / Figure 3 Frequency distribution of the mean daily application of insect repellent by age (105 non-responders) during the 2005-2006 chikungunya epidemic. 2009 INR Study, Reunion Island (France)

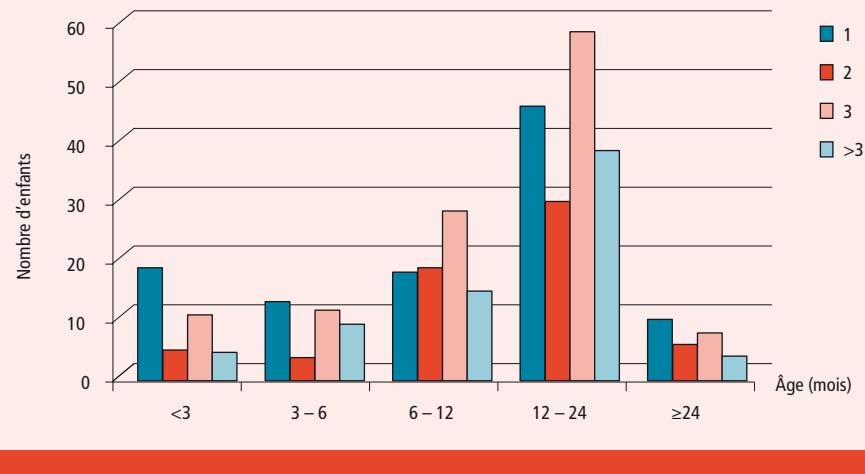


Figure 4 Durée de l'usage de produit(s) insectifuge(s) cutané(s) sur l'enfant (n=215) durant la période de l'étude (épidémie de chikungunya septembre 2005-septembre 2006 : en bleu) et au-delà (en rouge). Étude INR 2009, La Réunion (France) / Figure 4 Duration of use of insect repellent(s) in children (n=215) during the study period (September 2005-September 2006 chikungunya epidemic: in blue) and beyond (in red). 2009 INR Study, Reunion Island (France)

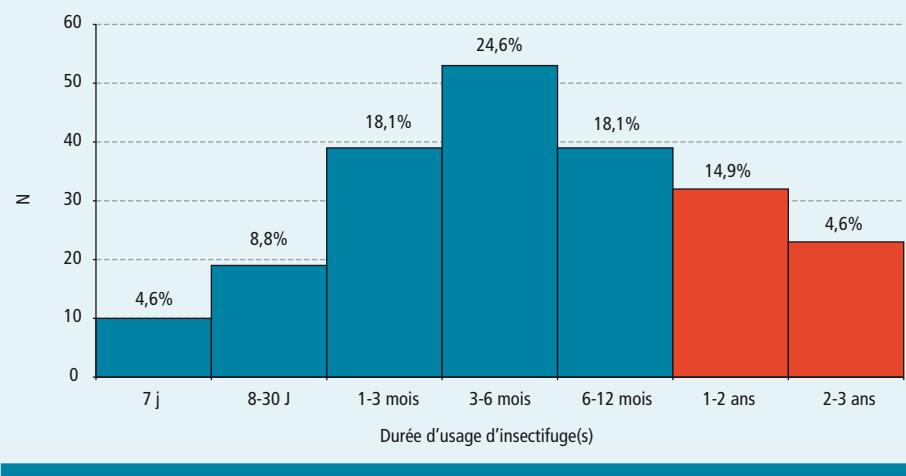


Tableau 2 Prévalence des effets indésirables survenus après application de produits insectifuges (n=283 enfants). Étude INR 2009, La Réunion (France) / *Table 2* Prevalence of adverse reactions observed following the application of insect repellents (n=283 children). 2009 INR Study, Reunion Island (France)

Effets indésirables	n	Prévalence
Réactions cutanées locales	22	7,8%
Réactions allergiques généralisées	5	1,7%
Convulsions	3	1,1%

déconseillée car elle augmente la dose absorbée par la peau et les éventuels risques de toxicité [8]. Les parents dont l'enfant avait des antécédents de convulsions, et de convulsions fébriles en particulier (3,9%), n'ont pas significativement réduit l'usage d'insectifuge. Cette contre-indication relative n'apparaissait pas en 2005 dans les recommandations nationales à l'exception du Deet, qui n'était alors pas conseillé chez l'enfant de moins de 10 ans et qui n'a pas été utilisé dans la population étudiée contrairement à ce qui se faisait aux États-Unis [9]. Mais cette contre-indication figurait pour le Deet et le citriodiol dans l'avis de l'Afssaps de juin 2006. Les substances insectifuges recommandées chez le jeune enfant (IR3535®, citriodiol) ont été les plus utilisées. Les huiles essentielles, non recommandées en raison de la brièveté de leur effet [6;14], étaient peu utilisées. Le biais de mémoire de 2,5 ans sur l'usage des produits est plutôt faible car ils continuent à être utilisés. L'utilisation subchronique ou chronique de produit(s) insectifuge(s) chez ces jeunes enfants est majoritaire (1/4 des enfants en ont reçu pendant 1 à 3 ans) et 1/3 des parents (n=85/271) utilisent toujours un produit insectifuge hors épidémie de chikungunya pour protéger leur(s) enfant(s) contre les piqûres de moustiques (figure 4). Nous n'avons pas observé de différence significative de fréquence de survenue d'effets indésirables selon la durée d'application de produits insectifuges pendant la période étudiée. Nous ignorons la toxicité de ces topiques cutanés appliqués plusieurs fois par jour pendant plus de 3 mois et ils ne sont habituellement pas recommandés en usage prolongé [8]. Cela devrait inciter à étudier le risque potentiel de toxicité cumulative chez les jeunes enfants [15].

Facteurs déterminants l'usage de produits insectifuges

Les enfants de famille de niveau socio-économique faible étaient moins protégés par des produits insectifuges. Le prix important de ces produits est un obstacle à leur accès aux plus nécessiteux, même si des produits insectifuges ont été distribués par des services publics à certains moments de l'épidémie. La fréquence importante de l'usage de produits insectifuges sur les enfants résidant dans une maison avec un jardin est liée à une densité et à une nuisance plus importante de moustiques. L'étude de M. Setbon [13] montre que c'est un facteur de risque de chikungunya vs. un logement en appartement [OR=3,5]. L'étude Sérochik a mis en évidence un excès de risque d'infection par le chikungunya chez ces habitants (OR=2,9 [2-4,1]) [16]. Il apparaît en analyse multivariée que c'est surtout la précarité de l'habitat qui est un facteur de risque indépen-

dant [17]. L'excès de pluviométrie à l'est de l'île pourrait expliquer une densité vectorielle importante et une plus grande fréquence d'usage de produits insectifuges à Saint-Benoît, où les enfants de l'étude ont présenté la prévalence la plus importante de chikungunya.

L'efficacité du produit insectifuge devrait être l'un des déterminants principaux de leur utilisation. Mais les critères d'efficacité de ces produits ne pouvaient pas être mesurés valablement dans une telle étude [14]. Cependant, l'opinion des usagers sur l'effet répulsif des produits est déterminante sur l'observance de cette prophylaxie d'exposition. La déclaration de l'utilisation d'insectifuges cutanés était la seule mesure protectrice validée parmi les cinq comportements de prévention étudiés dans l'enquête Sérochik (P. Gérardin, données personnelles non publiées). Trente mois après la période étudiée, l'impression d'une efficacité répulsive des produits insectifuge demeure manifeste pour 83% des parents et, pour 47% d'entre eux, pendant au moins 3 heures. Ce qui explique probablement la permanence de l'utilisation de ces produits insectifuges hors épidémie de chikungunya.

Effets indésirables

Le souvenir a pu agréger sur un an des antécédents d'allergie et ainsi majorer leur prévalence. La survenue de convulsions ou de signes généraux d'allergie chez un jeune enfant sont suffisamment marquants pour que la mémoire des parents soit encore fiable 2,5 ans après. À l'inverse, le délai écoulé a pu faire oublier des effets indésirables mineurs. L'étude des expositions aux répulsifs faite par les CAPTV entre 2000 et 2006 répertoriait 396 cas en majorité accidentels, seulement 13 cas d'effets indésirables et 12 cas de mésusages, dont 25,5% concernaient des enfants de moins de 5 ans et seulement 3 cas provenaient de La Réunion [10]. Les symptômes étaient peu graves et seulement présents dans moins de 30% des expositions. L'auteur conclut à « *des conséquences très modérées de l'exposition aux répulsifs* ». Ce qui explique probablement leur sous-déclaration. Dans l'étude réunionnaise, la fréquente implication de l'IR3535® était probablement le reflet de l'état du marché, comme dans l'étude de P. Saviuc [10] où le Deet était fréquemment notifié. Les symptômes étaient significativement plus fréquents quand le Deet était la seule substance insectifuge présente ($p<0,03$), particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans ($p<0,04$). Le Deet n'était pas recommandé chez les jeunes enfants et n'a pas été utilisé sur la population observée à La Réunion.

Les réactions locales de la peau représentaient 80% des effets indésirables observés. Les adjuvants de

ces produits insectifuges peuvent être responsables de telles réactions cutanées.

L'éventualité d'une réaction allergique généralisée au produit insectifuge devrait toujours être prévenue par une application cutanée « test » du produit chez les enfants atopiques [15]. L'incidence des convulsions après l'application d'un insectifuge chez ces enfants de moins de 30 mois (1,1%) était compatible avec l'incidence annuelle des convulsions fébriles chez des nourrissons non épileptiques ou des convulsions apyrétiques chez des épileptiques [18].

Aucun cas d'ingestion ou de projection oculaire accidentelle de produit insectifuge n'a été rapporté spontanément. Ces incidents représentaient respectivement 78% (310/396) et 13% (38/282) des déclarations de cas aux CAPTV durant 6 ans, qui comprenaient 79% d'enfants de moins de 5 ans [10].

Protection par moustiquaire

Les parents ont apparemment bien compris que la moustiquaire était le meilleur moyen de protection du jeune enfant avant l'âge de la marche et aussi pendant le sommeil, puisque plus de 3/4 des enfants protégés sous une moustiquaire y passaient plus 7 heures par jour. Cette pratique complémentaire de l'application d'insectifuge lorsque l'enfant est à l'extérieur pourrait expliquer la faible prévalence du chikungunya dans cette population (8,2%).

Prévalence du chikungunya

La prévalence du chikungunya dans cette population d'enfants de crèches et de consultations de PMI n'est pas biaisée par un recrutement d'accès aux soins pour cette maladie. Les 47 enfants ayant testé le questionnaire et qui ont été inclus dans l'analyse des résultats ne consultaient pas pour un signe lié au chikungunya en 2009. L'immunité passive d'IgG maternelle chez les enfants de moins de 12 mois a pu protéger environ 1/3 de ces nourrissons [19]. Une sous-estimation du nombre de cas est suggérée par les études de séroprévalence qui ont montré que l'expression des symptômes fièvre et arthralgie, définissant cliniquement l'infection, étaient positivement corrélée à l'âge, avec un taux d'asymptomatiques plus important et une non déclaration de formes paucisymptomatiques plus fréquentes chez le petit nourrisson [12]. Mais cette prévalence est moindre que celle des enfants mahorais à la même époque épidémique (33,2% ; [IC95% : 24,2-42,2]) alors que leurs parents avaient la même prévalence que les parents réunionnais (37,2% ; [IC95% : 33,9-40,5]) [20]. Cette prévalence n'est pas généralisable car les enfants utilisant ces services de pédiatrie sociale ne sont pas totalement représentatifs de l'ensemble des enfants de leur âge résidant sur l'île. Compte tenu des différences méthodologiques de ces études qui rendent leur comparaison discutable, il serait intéressant de mesurer la part attribuable aux différentes mesures de protection antivectorielle dans la prévalence du chikungunya chez les enfants par des essais prospectifs randomisés et contrôlés.

Conclusion

Ces données sur l'usage des produits insectifuges chez l'enfant de moins de 30 mois confirment qu'en

période épidémique l'IR3535® et le citriodiol ont été très largement utilisés pour les protéger, et ce de façon bien tolérée. Des mésusages ont été identifiés en termes de nombre d'applications quotidiennes et de durée d'utilisation, qui rendent nécessaire une évaluation objective de ces risques et une information adéquate des professionnels de santé et des parents sur la protection antivectorielle des jeunes enfants. L'usage complémentaire fréquent de produit insectifuge cutané et d'une moustiquaire pendant la journée pourrait avoir contribué à réduire la prévalence du chikungunya dans cette population. Des études complémentaires seraient nécessaires pour le confirmer.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tout le personnel des centres et de la direction de PMI et des crèches de l'île de La Réunion qui ont participé à l'enquête, Odile Goarin qui a saisi les données, Patrick Gérardin du CHR de Saint-Pierre et Alexis Armengaud de la Cire Sud pour leurs conseils judicieux.

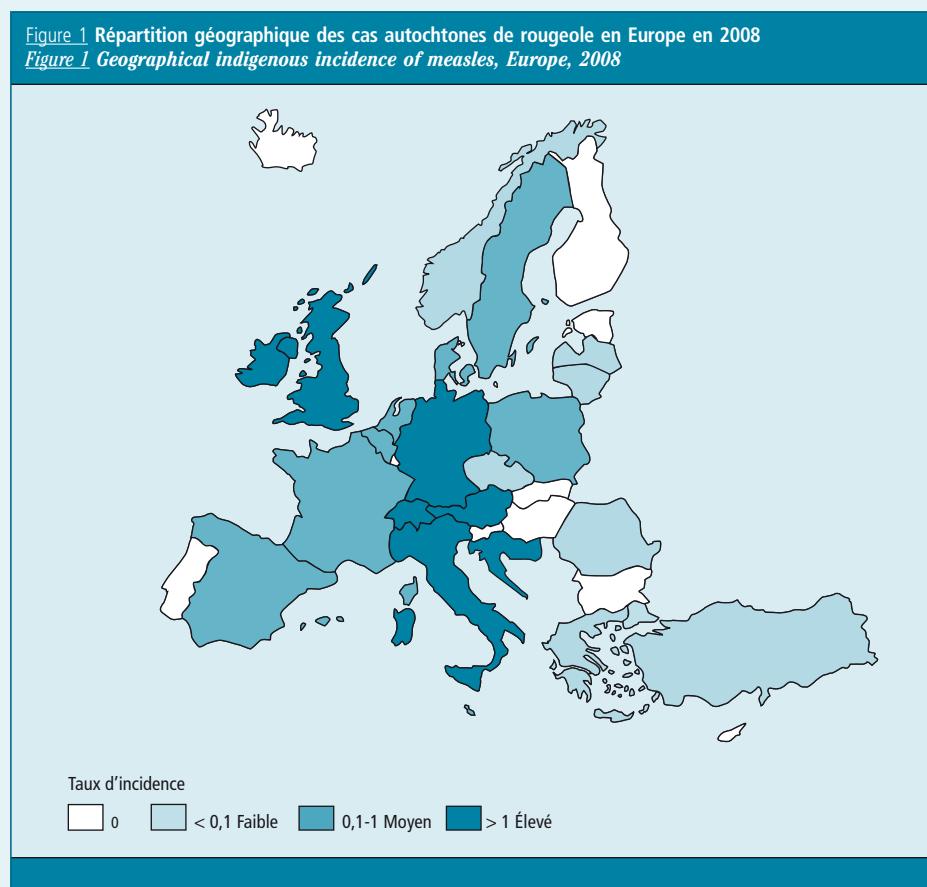
Références

- [1] Dossier thématique « Chikungunya ». Site internet de l'Institut de veille sanitaire. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [2] Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):727-31.
- [3] Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. *BMC Infect Dis.* 2008;8:99.
- [4] Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009;137(4):534-41.
- [5] Hass H, Robin S, Ramful D, Houdon L, Minodier P, Gérardin P. Infections à virus Chikungunya chez l'enfant. *Arch Pediatr.* 2009;16:S72-S79.
- [6] Direction générale de la santé. Comment se protéger des piqûres de moustiques vecteurs de Chikungunya. *Bull Epidémiol Hebd.* 2006;(Hors-série, 31 janvier):4. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [7] Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2006;(23-24):159-60. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr>
- [8] Sorge F. Prévention par insectifuge chez l'enfant. *Arch Ped.* 2009;16:S115-22.
- [9] Menon KS, Brown AE. Exposure of children to Deet and other topically applied insect repellents. *Am J Ind Med.* 2005;47:91-7.
- [10] Saviuc P, Garnier R, Cochet A. Expositions par répulsifs antimoustiques enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2000-2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;(23-24):222-4.
- [11] Institut de veille sanitaire. Communiqué de presse. Épidémie de chikungunya à La Réunion. Point de la situation au 5 juillet 2006. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/presse>
- [12] Sissoko D, Ezzedine K, Moendandzé A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health.* 2010;15(5):600-7.
- [13] Setbon M, Rauque J. Le chikungunya à La Réunion : facteurs sociaux, environnementaux et comportementaux en situation épidémique. *Population* 2008;63(3):555-83. Disponible à : http://www.ehesp.fr/wp-content/uploads/2009/documents/Setbon_Raude_Population.pdf
- [14] Sorge F, Imbert P, Laurent C, Banerjee A, Khelfaoui F, Guérin N, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr.* 2007;14:1442-50.
- [15] Sorge F, Imbert P, Moulin F, Laurent C, Banerjee A, Guérin N, et al. Protection antimoustique chez l'enfant : recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale. *Arch Pediatr.* 2009;16:771-3.
- [16] Gérardin P, Perrau J, Fianu A, Favier F. Déterminants de l'infection à virus chikungunya à La Réunion : résultats de l'enquête Serochick de séroprévalence en population août-octobre 2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;(38-40):361-3.
- [17] Setbon M, Rauque J. Sociologie comparée de l'épidémie de chikungunya à La Réunion et à Mayotte (France). *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;(38-40):381-4.
- [18] Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas Victoriano F. [Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds]. *An Pediatr (Barc).* 2007 Jul;67(1):37-43 (en espagnol).
- [19] Grivard P, Le Roux K, Laurent P, Fianu A, Perrau J, Gigan J, et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol Biol.* 2007;55:490.
- [20] Sissoko D, Moendandze A, Giry C, Malvy D, Solet JL, Collet L, et al. Séroprévalence et facteurs de risque de la fièvre chikungunya à Mayotte (France) au cours de l'épidémie de 2005-2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 2008;(38-40):365-6.

ERRATUM

BEH n° 39-40, 20 octobre 2009

Dans l'article « Évaluation épidémiologique de la rougeole en Europe en 2008 » (M. Muscat et coll.), la figure 1 page 438 était erronée (la Serbie n'aurait pas dû y figurer). La figure exacte est :



XXVème Journée scientifique Epiter

Vendredi 17 juin 2011 à Paris (Amphithéâtre Rouvillois, Hôpital du Val-de-Grâce)

- Thème principal « L'impact des politiques vaccinales sur l'épidémiologie des maladies »
Conférencier invité : Daniel Floret, président du Comité technique des vaccinations
- Atelier méthodologique « Séries chronologiques »
Conférencier invité : René Ecochard, responsable du service de Biostatistiques, Hospices civils de Lyon
- Communications sur des thèmes libres

Date limite pour proposer une communication : 11 mars 2011

Attention : il n'y aura pas de communications affichées
Programme détaillé et conseils pour les résumés : <http://www.epiter.org>

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ;

Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ;

Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ;

Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Éric Jouglé, Inserm CépiDc ;

Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ;

Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N° AIP : AIP0001392 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques

12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny

Tél. : 03 80 48 95 36

Fax : 03 80 48 10 34

Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr

Tarifs 2011 : France et international 62 € TTC

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Imprimerie : Bialec

95, boulevard d'Australie - 54000 Nancy