

INVESTIGATION

27 OCT 1999

CAS GROUPÉS D'INFECTIONS GASTRO-INTESTINALES À CYCLOSPORA AU RETOUR D'UN VOYAGE EN INDONÉSIE

Version 1

A. Bernoux¹, J.-M. Libert¹, D. Popoff¹, J.-F. Pays²

1. INTRODUCTION

Cyclospora cayetanensis est une coccidie responsable de diarrhées prolongées, souvent associées à une anorexie, à une asthénie et à un amaigrissement important. Identifié seulement en 1993 [1], ce protozoaire est en France encore peu connu des cliniciens et des biologistes.

Une micro épidémie de cyclosporose (cas groupés de gastro-entérites ou TIAC, toxi-infection alimentaire selon la définition du Ministère de la Santé français, bien qu'il n'y ait pas, dans ce cas précis, sécrétion d'une toxine) a été observée dans un groupe de 40 personnes au retour d'un voyage en Indonésie organisé par le comité d'entreprise d'un établissement hospitalier. Les premiers symptômes, à type de nausées, diarrhées et dégoût pour les aliments, sont apparus chez deux personnes le vendredi 30 octobre 1998, quelques heures avant le vol de retour. Les 6 jours suivants, 34 personnes sur 40 présentèrent des symptômes plus ou moins similaires. Dans un premier temps, le diagnostic évoqué fut celui d'une « banale » diarrhée du voyageur. Le 6 novembre, des oocystes de *Cyclospora cayetanensis* étaient détectées dans les selles de deux patientes ayant consulté au service des Maladies Tropicales du CHU Pitié-Salpêtrière puis, six jours plus tard, chez une troisième, par le laboratoire de l'établissement hospitalier sur la demande explicite de la consultation de l'Hôpital de l'Institut Pasteur, sans que celle-ci ait eu connaissance des deux premiers cas. Dès le lendemain, le médecin du travail et le chef de service du laboratoire informaient les autres personnes qui avaient participé au voyage et préconisaient la réalisation d'un examen parasitologique des selles (EPS) ainsi que la mise en route d'un traitement par Bactrim® Forte (trimethoprim/sulfaméthoxazole 160/800 mg x 2/j pendant 10 jours) en cas de résultats positifs.

Nous présentons ci-après les résultats de l'enquête épidémiologique réalisée par l'Interne de Santé Publique du Département d'Information Médicale de l'établissement hospitalier, ainsi que les résultats des examens parasitologiques des selles (EPS) pratiqués dans un certain nombre de cas. Ces cas groupés de gastro-entérites à *Cyclospora* sp n'ont pas été déclarées à la DDASS, car l'infection n'a été identifiée que tardivement, et traité en « interne ».

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les questionnaires distribués aux 40 personnes qui avaient participé au voyage et dont la liste a été fournie par le comité d'entreprise de l'établissement, ont tous été renvoyés. Ce questionnaire portait sur les symptômes (fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, anorexie, perte de poids chiffrée, douleurs musculaires ou articulaires, diarrhée aiguë (moins de 7 jours), diarrhée chronique (plus de 7 jours), diarrhée intermittente, autres symptômes), la durée des symptômes, la démographie (âge, sexe), la prise d'une automédication, la participation ou la non-participation au repas qui paraissait le plus susceptible d'être à l'origine de l'infection (dîner du 28 octobre préparé spécialement pour le groupe et servi dans un hôtel de classe internationale des environs de Bali), ainsi que sur la nature des aliments qui y avaient été consommés (viande, charcuterie, crudités, poissons,

salades de fruit, cocktails avec glaçons). Le questionnaire a été auto-administré et certaines précisions ont été obtenues par entretien téléphonique ou direct. La saisie et l'analyse des données ont été réalisées au moyen du logiciel *Epi info*. Quatre groupes ont été définis : 1) **Les cas certains**, qui présentaient des symptômes gastro-intestinaux et chez lesquels l'EPS a permis d'identifier le parasite ; 2) **Les cas probables**, qui avaient présenté des symptômes gastro-intestinaux pendant plus de 8 jours et qui n'ont pas eu d'EPS ; 3) **Les cas douteux**, qui avaient présenté des symptômes gastro-intestinaux pendant moins de 8 jours avec résolution spontanée et qui n'ont pas eu d'EPS ; 4) **Les non malades**.

Ont été considérés comme **cas** les malades certains et probables, et comme **témoins** les non malades. Les cas douteux n'ont pas été pris en compte. En raison de la petitesse de l'effectif des témoins, les taux d'exposition à chaque aliment des malades certains ou probables et des témoins ont été comparés au moyen du test corrigé de Yates.

3. RÉSULTATS

La répartition des participants était la suivante : 12 cas certains (30 % de l'effectif), 20 cas probables (50 %), 2 cas douteux (5 %) et 6 non malades (15 %) (Tab. 1).

L'âge moyen était de 45 ans et 67 % des participants étaient des femmes. Des différences, en terme d'âge, ont été observées entre les 4 groupes. Si les patients des groupes « certains » et « probables » avaient un âge moyen peu différent (45 et 43 ans respectivement), les patients du groupe « non malades » étaient en revanche plus âgés (58 ans en moyenne), tandis que les deux malades « douteux » étaient plus jeunes (32 ans en moyenne).

La courbe épidémique (Fig. 1) suggère une source commune et ponctuelle de contamination.

Il existe une association à la limite de la significativité statistique entre la consommation de crudités et la maladie ($p = 0,07$, Tab. 2). Trois personnes (2 cas et 1 témoin), incapables de préciser les aliments qu'ils avaient ou n'avaient pas consommés, n'ont pu être pris en compte dans ce calcul, ramenant ainsi l'effectif des cas à 30 et celui des témoins à 5.

17 personnes (45 %), dont 13 présentaient des symptômes, ont bénéficié au moins d'un EPS. *C. cayetanensis* a été retrouvé dans les selles de tous les patients symptomatiques tandis que les EPS de 4 sujets asymptomatiques étaient négatifs.

Tableau 1. Fréquence des symptômes observés parmi les malades « certains » et « probables »

Symptômes	Malades probables (N = 18)		Malades certains (N = 12)		Ensemble (N = 30)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Fièvre	3	(15)	3	(25)	6	(19)
Douleurs abdominales	11	(55)	7	(58)	16	(56)
Nausée	11	(55)	11	(92)	22	(69)
Vomissements	10	(50)	9	(75)	19	(59)
Anorexie	18	(90)	10	(83)	28	(88)
Amaigrissement	20	(100)	11	(92)	31	(97)
Diarrhée	18	(90)	11	(92)	29	(91)
Asthénie profonde	9	(45)	7	(58)	16	(50)

1. Centre chirurgical Marie-Lannelongue (CCML) : 133, avenue de la Résistance – 92350 Le Plessis-Robinson.

2. Laboratoire de Pathologie Parasitaire et Exotique, CHU Necker : 156, rue de Vaugirard – 75015 Paris.

Figure 1. Courbe épidémique

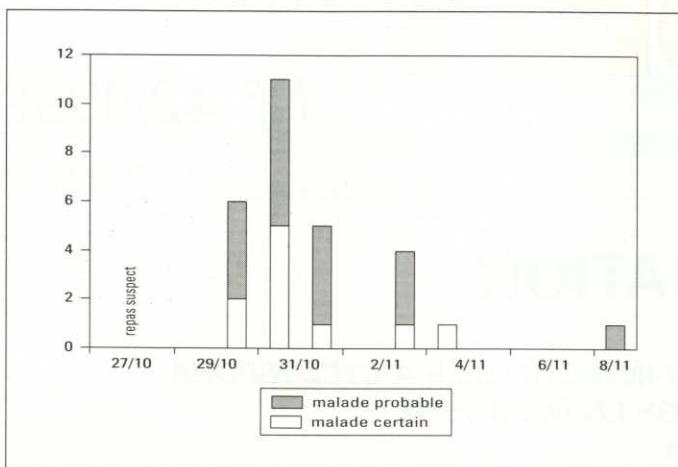


Tableau 2. Taux d'exposition à chaque aliment du repas suspecté

Plats	Cas	Témoins	P (test corrigé de Yates)
Crudités	20/30 = 67 %	1/5 = 20 %	0,07
Charcuterie	4/30 = 13 %	1/5 = 20 %	0,56
Viande	24/30 = 80 %	5/5 = 100 %	0,56
Poisson	15/30 = 15 %	4/5 = 80 %	0,22
Salade de fruit	11/30 = 37 %	4/5 = 80 %	0,15
Cocktail	14/30 = 47 %	1/5 = 20 %	0,37

4. DISCUSSION

Le repas, servi à l'hôtel, dans la soirée du 28, était réservé au groupe concerné par la TIAC que nous rapportons et semble donc devoir être incriminé à juste titre. D'autres groupes en effet, partis avec le même tour-opérateur et faisant le même circuit, mais n'ayant pas participé à ce repas, ne semblent pas avoir présenté de troubles intestinaux particuliers selon les informations obtenues auprès du tour-opérateur contacté par le comité d'entreprise.

Le taux d'attaque global 30/40, soit 75 %, est très élevé et peut signifier soit une contamination massive d'un des aliments, ou éventuellement de plusieurs, soit la possibilité, pour *C. cayetanensis*, d'être à l'origine de manifestations pathologiques avec une dose infectieuse faible, ce qui est une notion couramment admise.

Les malades « certains » et « probables » ont présenté les mêmes symptômes sur une durée moyenne de 16 jours (10 à 30 jours), ce qui est en faveur de la même infection. Les deux malades « douteux » ont présenté une diarrhée aiguë avec nausées et douleurs abdominales ayant cédé spontanément en 3 à 4 jours.

Les périodes d'incubation moyenne (3,9 jours), médiane (3 jours) et extrême (2-11 jours) sont tout à fait compatibles avec les données de la littérature qui font état de périodes d'incubation de 2 à 11 jours (Népal) ou de 1 à 7 jours (USA). L'ensemble des signes cliniques présentés par les sujets du groupe étudié correspond bien également à ceux rapportés dans la littérature. En effet, la diarrhée à *Cyclospora cayetanensis* est très souvent associée à un dégoût des aliments, à une asthénie profonde et invalidante (50 % de notre effectif) et à une perte de poids importante (4 kg en moyenne chez 97 % des cas que nous rapportons). Cette symptomatologie d'accompagnement peut même être prédominante et la diarrhée pratiquement absente [2].

L'ensemble des « cas certains » et « probables » ont été traités par Bactrim® Forte pendant 10 jours, 12 jours en moyenne après l'apparition des premiers symptômes (de 5 à 26 jours). Après mise en route du traitement, les

symptômes ont régressé rapidement (4 jours en moyenne), exception faite pour une personne traitée empiriquement par Flagyl® en raison d'une allergie au Bactrim®, et chez qui les symptômes ont régressé beaucoup plus lentement (plus de 15 jours). Pour l'heure, en effet, en cas d'intolérance au cotrimoxazole, aucun autre traitement n'a fait la preuve de son efficacité. 7 EPS de contrôle ont été pratiqués 15 jours après traitement. Tous s'étaient négativés.

Cyclospora cayetanensis

C. cayetanensis est une coccidie parasite de la partie apicale des entérocytes humains dans lesquels elle accomplit son cycle sexué et asexué, entraînant des altérations de la muqueuse intestinale avec raccourcissement et élargissement des villosités, œdème diffus et infiltrat cellulaire inflammatoire de type mixte. Il n'y a pas, pour l'heure, de réservoir animal connu. L'aire d'extension géographique de la cyclosporose est cosmo-tropicale avec une prévalence plus marquée dans certains pays comme, le Népal, le Pérou, Haïti, Java [3], le Guatemala... La transmission du parasite est oro-fécale, par l'intermédiaire des fruits, des crudités et de l'eau de boisson. D'autres aliments ont parfois été incriminés. Les oocystes de *Cyclospora cayetanensis* résistent à la chloration [4] mais sont détruits par l'ébullition. Aucun cas de transmission interhumaine n'a encore été rapporté. L'oocyste n'est pas sporulée lors de son émission, c'est-à-dire ne contient pas encore de sporozoïtes, seul forme infectante (cycle monoxène ou direct long).

C. cayetanensis est retrouvé dans les selles soit à l'examen direct, soit après concentration. Les oocystes se présentent comme des éléments arrondis ressemblant à des kystes d'amibes, fermés par une coque très épaisse, et renfermant une morula centrale, de couleur verdâtre et plusieurs globules réfringents. Ils se colorent bien par la safranine ou la phénol-auramine [5] et prennent également la coloration de Zielh Neelsen modifié par Polenz, comme les cryptosporidies, mais de façon irrégulière et aléatoire. Leur diamètre, de 6 à 10 micromètres, est un critère déterminant dans la diagnose. Ces oocystes présentent en outre une autofluorescence bleue en lumière ultraviolette filtrée entre 340/380 nm.

5. CONCLUSION

32 cas groupés (12 certains et 20 très probables) de cyclosporose (gastro-entérite à *Cyclospora cayetanensis*) contractés par un groupe de touristes en Indonésie durant le mois d'octobre 1998 sont rapportés. La contamination semble liée à la consommation de crudités ou de cocktails avec glaçons dans un hôtel de classe internationale des environs de Bali. La plupart des sujets atteints ont présenté une diarrhée avec vomissements, anorexie, asthénie, amaigrissement, et seulement 20 % de la fièvre.

En cas de diarrhée prolongée au retour d'un voyage en zone tropicale, le diagnostic de cyclosporose, comme du reste celui de cryptosporidiose, doit désormais être systématiquement suspecté et une recherche spécifique de ces deux agents pathogènes pratiquée.

RÉFÉRENCES

- [1] Ortega Y.R., Sterling C.R., Gilman R.H., Cama V.A., Diaz F. — *Cyclospora species - a new protozoan pathogen of humans.* — *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1308-12.
- [2] Connor B.A. — *Cyclospora infection : a Review.* — *Ann. Acad. Med. Singapore* 1997 ; 26 : 632-6.
- [3] Fryauf D.J., Krippner R., Prodjodipuro P. et Col. — *Cyclospora cayetanensis* among expatriate and indigenous populations of west java, indonesia. — *Emerg. Infect. Dis.* 1999 ; 5 (4) : 585-8.
- [4] Rabold J.G., Hoge C.W., Shlim D.R., Kefferd C., Rajah R., Echeverria P. — *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. — *Lancet.* 1994 ; 344 : 1360-1.
- [5] Negm A.Y. — Identification of Cyclospora cayetanensis in stool using different stains. — *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 1998 ; 28 (2) : 429-36.

ANNONCE

Pré-programme des Journées Scientifiques des 2 et 3 décembre 1999 de l'Institut de Veille Sanitaire

Jeudi 2/12 – 14 h 30

Session surveillance

- Surveillance épidémiologique des complications oculaires liées à l'éclipse du 11 août 1999.
- Effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la mortalité : une analyse combinée portant sur 9 villes françaises.

Session Posters

- 1) Le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM) : « Premiers résultats ».
- 2) Enquête sur les risques neurotoxiques chez l'enfant liés à l'exposition au méthylmercure en Guyane française.
- 3) Exposition chronique au mercure organique d'une population amérindienne de Guyane : Enquête alimentaire.
- 4) Évaluation du risque sanitaire lié à l'exposition des populations à l'ammoniac atmosphérique en zone rurale.
- 5) Surveillance épidémiologique lors de rassemblements de population : « l'Armada du Siècle » à Rouen et « Le Havre 99 » au Havre, 8-21 juillet 1999.
- 6) Évolution récente de la tuberculose en Europe, 1995-1997.
- 7) Apport de l'épidémiologie moléculaire dans l'étude de la transmission nosocomiale du VHC.
- 8) Suivi du dépistage de l'infection par le VIH et par les virus des hépatites B et C auprès des patients opérés à la Clinique du Sport, France 1999.
- 9) Épidémie de fièvre typhoïde liée à un repas commun — Île-de-France, avril 1998.
- 10) Deux épidémies de trichinellose en région Midi-Pyrénées, France 1998.
- 11) Recommandations pour la surveillance de la dengue dans les départements français d'Amérique.

Session évaluation

- Évaluation rapide, intervention et surveillance : éléments clés de la prévention d'une épidémie de rougeole chez les réfugiés kosovars en Albanie.
- Risques résiduels en transfusion sanguine : place du dépistage génomique viral.
- Analyse bénéfice/risque de la vaccination hépatite B des préadolescents en France.

Vendredi 3/12 – 9 h 00

Session investigation

- Investigation d'une épidémie d'hépatite virale A dans le département des Côtes d'Armor, France 1999.
- Étude descriptive et surveillance des manifestations symptomatiques rapportées par les consommateurs de boissons commercialisées par la marque Coca Cola depuis le 14 juin 1999.
- Évaluation de l'exposition des enfants au plomb d'origine industrielle : le cas de Métaleurop à Arnas (Rhône) comparé à d'autres études menées récemment en France.
- Caractéristiques sociales, consommations et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringues en France.

Session surveillance

- Surveillance des souches de VIH en France : pays de naissance et diversité.
- Aide au suivi médical postprofessionnel des retraités du régime général de sécurité sociale ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle : « l'étude pilote ESPACES ».
- Déclaration de l'infection à VIH : premiers résultats du système de surveillance Européen.
- European Home and Leisure Accident Surveillance System (EHLASS), outils et résultats, France 1998.
- Évaluation épidémiologique du renforcement de la surveillance de la légionellose en France.
- Dépistage du cancer du sein : indicateurs du suivi épidémiologique.

Table ronde

Sujet : « Le rôle des agences dans le dispositif de la Sécurité Sanitaire »

16 h 30 Clôture des Journées Scientifiques de l'Institut de Veille Sanitaire.

Du fait de mouvements de protestation des médecins inspecteurs de santé publique et d'autres catégories de personnel du Ministère chargé de la santé, les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies ne sont pas transmises par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est momentanément suspendue.