

Mesures prises

Face à l'apparition de cas groupés et sur l'hypothèse d'une contamination de l'eau du réseau, il semblait indispensable de prendre des mesures curatives immédiates sans attendre les résultats des cultures environnementales. Les responsables de la Régie des eaux ont appliqué le 1^{er} sept. les mesures de surchloration (0,50mg/l de chlore libre) et de purges. La surveillance de l'eau en différents points du réseau a été mise en place tous les trois jours, dans l'attente des premiers résultats négatifs. Ces mesures ont permis de donner des résultats inférieurs au seuil de quantification de 250 UFC/L dès le 3 sept. au niveau de la distribution publique.

Deux communiqués de presse ont été transmis aux médias et au maire pour information à chaque résident. Le premier (3 sept.) diffusait les informations sanitaires d'usage (limiter les douches chaudes ou froides pour les personnes à risque, produire une eau chaude entre 55 et 60°C, être vigilant en cas de fièvre), le deuxième, après la maîtrise de la contamination, donnait des recommandations aux particuliers de purge de réseau intérieur et de température d'eau. Les médias ont rapidement relayé l'information, la commune a rencontré quelques difficultés à diffuser l'information individualisée par crainte d'altérer sa renommée touristique.

Typage moléculaire des souches

Le profil génomique de la souche *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 isolée chez le patient de cet épisode était identique à celui isolé chez le patient en 2003 et identique aux 20 souches *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 d'origine environnementale isolées dans le réseau d'eau et les douches des domiciles.

DISCUSSION

Cette expérience a permis de mettre en évidence pour la première fois en France qu'une contamination d'un réseau d'adduction publique par des légionelles peut être la source de contamination de plusieurs cas. Des contaminations de réseau d'adduction ont été déjà décrites en Suède [3] où la contamination du réseau a persisté pendant 12 ans et aux USA [4]. Différents éléments ont permis de juguler rapidement l'épidémie : le partenariat de la Ddass avec la Régie des eaux de la commune a permis de mettre en place rapidement des mesures préventives et curatives ; le traitement précoce du réseau d'eau par chloration et purges sans attendre les résultats d'analyse a permis d'éliminer en trois jours les légionelles présentes dans le réseau de distribution.

Cependant, quelques difficultés sont apparues :

- aucun signe annonciateur n'a été enregistré dans les jours précédents. La seule recherche de légionelles effectuée sur l'eau du réseau datait de 2001 et était négative ;
- l'interprétation des résultats d'analyses a été difficile. Le manque de sensibilité et de spécificité de la méthode par PCR (résultat non confirmé par la culture) a entraîné un manque de fiabilité dans la conduite à tenir ;
- la diffusion des informations générales par la commune à la population a été rapide contrairement aux informations personnalisées qui ont été distribuées sept jours après l'alerte à la population ;
- cet épisode a entraîné une surveillance prospective à fin d'alerte des légionelles dans le réseau d'eau afin de détecter une éventuelle recolonisation : surveillance hebdomadaire puis bimensuelle des différents points du réseau, maintien d'une chloration à 0,50 mg/l. Cependant, une décontamination totale du réseau ne peut pas être certaine, d'autant que de nombreux campings et résidences sont fermés en dehors des vacances. Un diagnostic de l'ensemble du réseau de distribution a aussi été exigé à la commune pour déterminer les éléments en faveur d'un développement de légionelles. Il doit permettre de donner des solutions techniques pour gérer ce problème dans le temps.

CONCLUSION

Cet épisode a montré la possibilité de contamination par *Legionella* d'un réseau d'adduction publique alimenté par des forages d'eau à température supérieure à 25°C. Cette eau chaude est propice au développement des légionelles, notamment au niveau des filtres de déferrisation.

Une surveillance des légionelles lors du contrôle sanitaire sur de telles installations est indispensable pour prévenir de telles épidémies.

RÉFÉRENCES

- [1] Hubert B, Infuso A, Ledrans M. Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionelloses. Beh 1997; 20-22.
- [2] InVS. Le nouveau dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire, janvier 2003.
- [3] Darelid J, Bernander S, Jacobson K, Löfgren S. The presence of a specific genotype of legionella pneumophila serogroup 1 in a hospital and municipal water distribution system over a 12-year period.
- [4] Blackburn BG, Craun GF, Yoder JS., Hill Surveillance for waterborne-disease outbreak associated with drinking water -United States 2001-2002. MMWR October 22, 2004/53 (SS08); 23-45.

Évaluation d'un protocole de contrôle des sérologies virales du patient-source (PS) lors des accidents exposant au sang (AES), CHU de Saint-Etienne, 2001-2003

Philippe Berthelot¹, Pierre Birynczyk¹, Thomas Bourlet², Pascal Fascia¹, Martine Moulin³, Bénédicte Vitrolles³, Jacqueline Carrot³, Christian Cabal³, Frédéric Lucht¹, Bruno Pozzetto²

¹Unité d'hygiène inter-hospitalière, service des maladies infectieuses, CHU, Saint-Etienne

²Laboratoire de bactériologie-virologie, CHU, Saint-Etienne ; ³Institut de médecine du travail, CHU, Saint-Etienne

En application des circulaires 98/228 du 9 avril 1998 et 2003-165 du 2 avril 2003, le protocole en vigueur au CHU de Saint-Etienne prévoit, lors de tout AES pour lequel un PS est identifié et dont le statut VIH est inconnu, la réalisation d'un bilan sérologique en urgence chez ce dernier, avec son accord. Afin d'améliorer les délais de transmission des examens, un changement de procédure concernant l'acheminement des tubes est intervenu en mai 2003.

La présente étude s'est fixée pour objectifs d'évaluer l'application du protocole de contrôle des sérologies virales du PS en cas d'AES, le délai de rendu des résultats sérologiques et l'efficacité du changement de procédure d'acheminement des tubes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Description de la procédure de prise en charge des AES

Cette procédure fait l'objet d'un protocole validé par le Clin (avril 1996). Après la mise en œuvre des précautions de lavage et d'antisepsie immédiate de la plaie, une évaluation du type d'exposition est effectuée par le médecin ou le cadre de l'unité pendant les « heures ouvrables », et par le médecin ou le cadre de garde en dehors de ces périodes. Si le PS n'est pas identifié ou s'il est connu comme infecté par VIH ou cliniquement suspect de primo-infection à VIH, la victime est d'emblée adressée à un médecin référent, infectiologue ou urgentiste, pour discu-

ter la prise en charge. En cas de PS identifié et de statut sérologique inconnu, le médecin ou à défaut le cadre, prescrit des sérologies virales, avec l'accord du patient. Les marqueurs effectués comprennent une sérologie du VIH par deux techniques, dont une de quatrième génération permettant une détection très sensible de l'antigène p24 de VIH-1 (AxSYM HIV4 et Determine®, Abbott Diagnostics), une sérologie anti-virus de l'hépatite C (AxSYM anti-HCV) et un dosage de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B (AxSYM AgHBs). Les échantillons sont adressés en urgence au laboratoire de virologie où une astreinte est opérationnelle 24 h/24 et 7 j/7. Le délai de réalisation du bilan est de l'ordre de 60 minutes. Le biologiste communique par téléphone les résultats au service dans lequel exerce la victime. Celle-ci ne consulte en urgence le médecin référent qu'en cas de résultat positif d'un marqueur viral dans un délai maximal de 4 heures. Ultérieurement, une déclaration de l'AES et une visite en Médecine du travail (MT) pour mise en place du suivi réglementaire sont requis.

Compte tenu des difficultés observées dans l'acheminement des échantillons, notamment à partir des trois sites distants du laboratoire de quelques km, une ré-analyse du circuit des échantillons a montré que le transport représentait le maillon faible du dispositif. En conséquence, un protocole écrit d'acheminement des tubes, validé par le Clin a débuté en mai 2003,

incluant notamment le concours des standardistes de l'établissement pour tracer la demande et s'assurer de la prise en charge effective de l'échantillon, ainsi que de la possibilité de recourir à une société de transport externe en cas d'indisponibilité dans les 30 minutes des ambulances du CHU.

Données recueillies

L'étude a porté sur l'ensemble des AES survenus entre jan. 2001 et déc. 2003 chez le personnel soignant, médical, paramédical et médico-technique exerçant au CHU de Saint-Etienne. Les données recueillies sont exclusivement basées sur les déclarations volontaires des agents. Le dossier disponible en MT inclut tous les items recommandés par le Groupe d'étude de risque d'exposition des soignants (Geres) [3], notamment la date et l'heure de l'AES, la fonction de l'agent, le type d'AES, la tâche en cours, le matériel incriminé, les précautions employées et la demande éventuelle de sérologies urgentes pour le PS. Le dossier virologique comporte le résultat des sérologies du PS et la date et l'heure du rendu téléphonique de celles-ci dans le service de la victime.

Analyses statistiques

Le délai de rendu du résultat a été calculé à partir des dates et heures de l'AES indiquées dans le questionnaire de MT et des dates et heures de rendu téléphonique du résultat par le laboratoire. Les données manquantes ont été remplacées par la médiane de l'année. Les données aberrantes (> 72 heures) ont été exclues. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test de Kruskal-Wallis à partir des logiciels EpiInfo v.6 et SPSS 12.0.

RÉSULTATS

Recensement des AES et des non-conformités vis-à-vis du protocole institutionnel

Sur 1 051 AES recensés entre jan. 2001 et déc. 2003, 797 dossiers ont fait l'objet d'une analyse en MT, après exclusion de 8 dossiers incomplets, les 789 dossiers restants comprenaient 692 dossiers pour lesquels une sérologie chez le PS avait été demandée dans les 72 h suivant l'AES, 39 dossiers pour lesquels le PS était inconnu, 16 dossiers pour lesquels le statut VIH du patient était connu avant l'AES et enfin 42 dossiers pour lesquels aucune sérologie virale du PS n'était parvenue au laboratoire dans un délai de moins de 72 heures. Les 254 dossiers non analysés en MT correspondaient à des sérologies demandées en urgence pour le PS sans déclaration d'accident du travail. L'ensemble des non-conformités au protocole institutionnel (8 dossiers incomplets, 42 dossiers sans sérologie virale et 254 dossiers sans déclaration en MT) représente 29 % des AES. Leur distribution n'a pas varié au cours des trois années de l'étude.

Sur les 789 dossiers exploitables de MT, il a été recensé 202 AES en 2001, 295 en 2002 et 292 en 2003.

Délai entre la survenue de l'AES et le rendu du résultat des sérologies du PS

Par rapport au moment de survenue de l'AES, les délais moyen et médian de rendu des résultats sérologiques sur les trois années de l'étude sont respectivement de 5 h 12' et 3 h 30'. Entre 2001 et avril 2003, ces délais ont été de 5 h 39' et 3 h 35'. Suite aux mesures nouvelles édictées pour le transport des tubes à partir de mai 2003, ils ont été ramenés à respectivement 3 h 51' et 3 h (tab. 1 et fig. 1). Une analyse du délai médian par site a montré une différence statistiquement significative ($P < 0,001$) entre les quatre sites, avec un avantage attendu au niveau du site où est localisé le laboratoire de virologie (tab. 2).

Résultats sérologiques et traitements anti-rétroviraux post-exposition

Pendant la période d'étude, 28 professionnels de santé (2,7 % de l'ensemble des 1 051 AES inclus dans l'étude) ont fait l'objet d'une indication de traitement anti-rétroviral et 25 d'entre eux l'ont effectivement accepté. Tous ces cas ont concerné des accidents survenus soit avec un PS connu comme infecté par le VIH, soit en l'absence de PS identifié. En revanche, les marqueurs sérologiques effectués en urgence n'ont identifié aucun nouveau cas d'infection par VIH. En outre, il a été observé cinq infections chroniques par le virus de l'hépatite B (antigène HBs positif) et 36 sérologies positives pour le virus de l'hépatite C (dont 12 infections chroniques confirmées secondairement par une détection positive du génome viral par PCR, et cinq découvertes au moment de l'accident). Les 5 soignants exposés au risque hépatite B étaient correctement vaccinés. Pour les 36 expositions au risque hépatite C, aucune mesure prophylactique n'a été mise en œuvre en urgence et aucun cas de transmission secondaire n'a été documenté.

Tableau 1

Délai de disponibilité des résultats sérologiques du patient-source au cours des accidents exposant au sang survenus au CHU de Saint-Etienne, janv. 2001-déc. 2003*

| | Année 2001 ¹ | Année 2002 ² | Année 2003 | 2001-avril 2003 ³ | Mai-Déc. 2003 | TOTAL |
|---|-------------------------|-------------------------|------------|------------------------------|---------------|------------|
| Effectif | 187 | 252 | 253 | 520 | 172 | 692 |
| Moyenne (min) | 329,2 | 336 | 276 | 339,2 | 231 | 312,3 |
| Médiane (min) | 210 | 225 | 190 | 215 | 180 | 210 |
| Extrêmes (min) | 45 - 3 960 | 55 - 3 940 | 60 - 2 700 | 45 - 3 960 | 60 - 1 595 | 45 - 3 960 |
| Percentiles 25/75 (min) | 150 / 351 | 160 / 317 | 140 / 245 | 160 / 310 | 130 / 225 | 150 / 285 |
| Données manquantes | 23 | 18 | 9 | 43 | 7 | 50 |
| Pourcentage de résultats hors délai (> 240 min) | 35 | 37 | 25 | 36 | 20 | 32 |

¹ 2001 versus 2002 : $P = 0,87$; 2001 versus 2003 : $P = 0,003$ (test de Kruskal-Wallis).

² 2002 versus 2003 : $P < 0,0001$.

³ 2001-avril 2003 versus mai-décembre 2003 : $P = 0,002$.

* En mai 2003, une nouvelle procédure d'acheminement des prélèvements a été mise en place et diffusée dans l'établissement.

Tableau 2

Comparaison des délais médians (exprimés en minutes) de disponibilité des résultats sérologiques du patient-source observés entre les quatre sites hospitaliers du CHU de Saint-Etienne selon les périodes d'étude définies dans la légende du tableau 1

| | Effectif | 2001-2003 | 2001-avril 2003 | Mai-décembre 2003 |
|---------------------|----------|-----------|-----------------|-------------------|
| Site A | 371 | 215,0 | 220,0 | 180,0 |
| Site B | 25 | 278,5 | 278,5 | 180,0 |
| Site C | 32 | 240,0 | 240,0 | 230,0 |
| Site D ¹ | 264 | 180,0 | 200,0 | 150,0 |
| P^2 | | < 0,001 | 0,007 | 0,025 |

¹ Site où est localisé le laboratoire de Virologie effectuant les contrôles sérologiques.

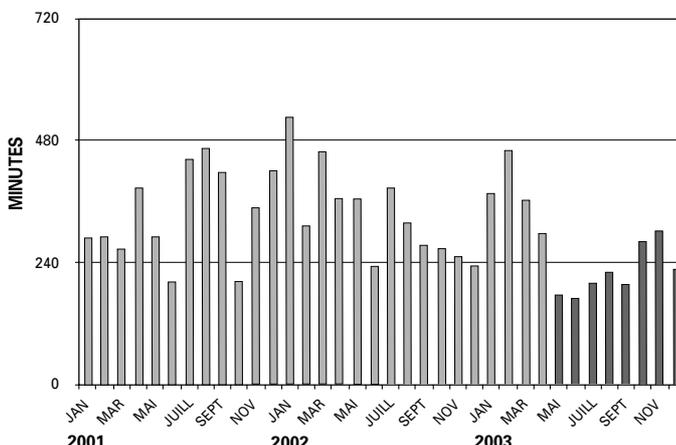
² Test de la médiane non paramétrique (SPSS 12.0).

DISCUSSION

Les données expérimentales disponibles sur l'infection précoce par VIH suggèrent que le virus diffuse rapidement vers les organes lymphoïdes et que dans l'idéal, le traitement anti-rétroviral doit être administré avant la 4^{ème} heure suivant l'AES [1,2]. En revanche, il existe des inconvénients à multiplier les traitements anti-rétroviraux préventifs non justifiés : effets indésirables relativement fréquents, nécessité de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer, inquiétude, voire réelle anxiété, chez la victime en attente des résultats sérologiques différés du PS. La circulaire du 2 avril 2003 recommandée de se donner les moyens de connaître dans les meilleurs délais le statut sérologique du PS quand cela est possible. Au CHU de Saint-Etienne, la réalisation en urgence des sérologies du VIH a réduit les indications de traitement anti-rétroviral à seulement 2,7 % de l'ensemble des professionnels accidentés entre 2001 et 2003. Ce pourcentage est sensiblement plus faible que celui observé dans d'autres études où la sérologie du PS n'était pas réalisée systématiquement en urgence : 13 % à l'hôpital de New Haven, USA [4], 25 % dans l'enquête du Geres effectuée en 1998 dans 155 hôpitaux français dont seulement 42 % pratiquaient à l'époque des sérologies virales en urgence [5], ou 29 % à la Royal Infirmary of Edinburgh, UK [6].

Figure 1

Suivi dans le temps du délai entre la survenue de l'accident exposant au sang et le rendu des sérologies virales effectuées chez le patient-source, janv. 2001-déc. 2003, CHU, Saint-Etienne



Les barres d'histogramme foncées correspondent à la période d'analyse ayant suivi la mise en place d'une nouvelle procédure d'acheminement des examens au laboratoire.

Cependant, cette stratégie impose une excellente organisation du transport des échantillons de sang afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement anti-rétroviral chez le soignant, dans les cas exceptionnels où le bilan du PS conduit à la découverte d'une séropositivité VIH méconnue. Parmi les paramètres influençant le délai de réponse sérologique, certains ne sont pas modifiables, comme le temps nécessaire pour effectuer le prélèvement chez le PS avec son accord explicite, l'éloignement des sites ou le temps nécessaire pour effectuer les analyses. En revanche, il est possible de sensibiliser les soignants et les ambulanciers à l'urgence de la réalisation et de l'acheminement du prélèvement de sang du PS au laboratoire, comme le démontrent nos résultats. Néanmoins, la tendance à une réascension du délai de réponse fin 2003 (fig. 1) indique que l'effort de sensibilisation doit être poursuivi dans le temps. Cette étude indique également que plus d'un quart des AES tracés ne fait pas l'objet d'une déclaration d'accident du travail. Sans doute rassurées par la négativité des sérologies, les victimes négligent cette déclaration et leur propre suivi sérologique. Sans en ignorer l'importance, l'étude n'a pas cherché à évaluer la sous-déclaration des AES. Les résultats de cette évaluation démontrent que les efforts consentis pour améliorer la rapidité de connaissance du statut sérologique du PS sont efficaces. Outre les aspects réglementaires de la prise en charge du risque viral, les résultats sérologiques délivrés dans les meilleurs délais constituent, dans notre expérience, un élément essentiel de sécurisation psychologique des victimes d'AES.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à exprimer leur gratitude aux techniciens et aux biologistes (notamment les Drs Omar, Pillet, Saoudin et Ros) du laboratoire de virologie qui participent à la prise en charge quotidienne des bilans sérologiques adressés en urgence, de même qu'aux standardistes du CHU de Saint-Etienne qui ont bien voulu accepter d'assurer la régulation et la traçabilité des acheminements de prélèvements.

RÉFÉRENCES

- [1] Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, Benveniste RE, Black R. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science* 1995; 270:1197-9.
- [2] Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, Vaccarezza M, Cohen OJ, Daucher M, Graziosi C, Schnittman SS, Quinn TC, Shaw GM, Perrin L, Tambussi G, Lazzarin A, Sekaly RP, Soudeyns H, Corey L, Fauci AS. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognostic factor of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:254-8.
- [3] Parneix P, Branger B, Talon D, Tarantola A, Vincent A, L'Héritier F. La surveillance des AES en France. *Hygiènes* 2003; 11:101-7.
- [4] Russi M, Buitrago M, Goulet J, Calello D, Perlotto J, van Rhijn D, Nash E, Frideland G, Hierholzer W. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 1092-100.
- [5] Tarantola A, Miguères B, Prevot MH, Fleury L, Bouvet E et le Geres. Pratiques de chimioprophylaxie après accident exposant au sang chez les personnels soignants dans 155 hôpitaux en 1998 : résultats au 01/03/1999. *BEH* 1999; 43:179-81.
- [6] Manavi K, McMillan A, Paterson J. Post-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection in the Royal Infirmary of Edinburgh – an audit. *Int J STD AIDS* 2004; 15:134-8.

Modification des recommandations de prévention du paludisme suite à l'augmentation récente de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil en Afrique : passage de sept pays, Sénégal, Gambie, Guinée Bissau, Guinée, Sierra Leone, Liberia et Côte d'Ivoire en zone 3

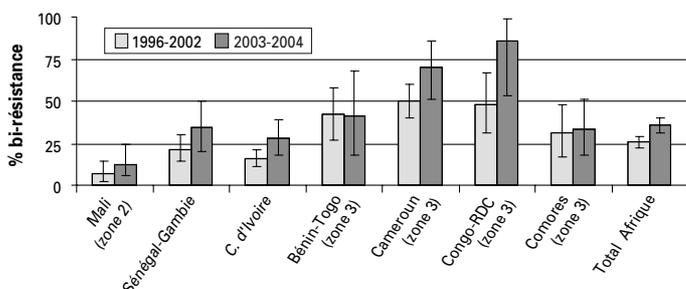
Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP), hôpital Bichat Claude Bernard à Paris et Institut de médecine tropicale du service de santé des armées à Marseille
Texte approuvé par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), séance du 18 mars 2005

Un séjour en Afrique expose à une infection potentiellement mortelle par *Plasmodium falciparum* (Pf). Une prévention vigilante des piqûres d'*Anopheles* est nécessaire mais parfois difficile à mettre en œuvre. Une prévention complète de l'accès palustre nécessite la prise continue d'un antipaludique actif sur toutes les souches de Pf. Les recommandations françaises de prévention du paludisme séparent les pays de la région Afrique en zone 2 (résistance modérée à la chloroquine et au cycloguanil), et en zone 3 (multi-résistance fréquente). Une prise quotidienne de chloroquine (Nivaquine®) associée au proguanil (Paludrine®) (association fixe : Savarine®) peut être recommandée en zone 2 et une prise hebdomadaire de méfloquine (Lariam®) peut être recommandée en zone 3 ; une prise quotidienne d'atovaquone plus proguanil (Malarone®) peut être recommandée en zone 2 ou 3 [1]. La résistance de Pf à la chloroquine concernait une souche sur deux reçue au CNRCP entre 1990 et 2002 dans le paludisme importé d'Afrique [2]. Dans ce même recrutement de paludisme importé, la résistance de Pf au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil, qui ne dépassait pas 25 % dans les pays de la zone 2 en 1995 [3] a augmenté pour atteindre 46 % en 1995-97 [4], ce qui a entraîné le passage du Bénin, du Togo et du Ghana de la zone 2 à 3. Une étude cas-témoin chez des voyageurs de retour d'Afrique, portant sur les années 1993-2000 retrouvait une efficacité totale de l'association chloroquine-proguanil en zone 2 sous

réserve que le traitement soit parfaitement pris [5]. En 2003 a été constatée une augmentation générale de la résistance à ces deux composés en Afrique, la fréquence de bi-résistance étant significativement supérieure à 25 % au Sénégal en 2004 (figure 1). Toutefois il n'a pas été constaté d'augmentation des échecs prophylactiques en 2003-04 mais le recrutement du CNRCP est constitué, pour 98 % des cas, de sujets n'ayant pas pris une prophylaxie correcte ou adaptée à la zone (données d'interrogatoire confirmées par dosage plasmatique chez 1 435 résidents français ayant déclaré un paludisme à leur retour d'Afrique en 2003-04, disponibles sur <http://www.imea.fr/imea-recherche/imea-rba-chimiosenspalu.php>). La résistance à l'association chloroquine-proguanil dans un groupe de 7 pays (Côte d'Ivoire, Libéria, Sierra Leone, Guinée, Guinée Bissau, Gambie et Sénégal) était de 17 % [13-23 %] en 1996-2002 et de 30 % [20-41 %] en 2003-04 (n = 1166, p < 0,001). Ces données ont amené le CSHPF à modifier le classement de ces sept pays, antérieurement en zone 2, qui sont désormais en zone 3. Les recommandations globales actualisées sur la prévention du paludisme seront publiées dans le BEH n° 24-25 du 14 juin 2005.

Figure 1

Fréquence de la résistance à l'association chloroquine-proguanil* de 3 050 isolats de *P. falciparum* importés d'Afrique en France selon le pays et les années de contamination



RÉFÉRENCES

- [1] Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2004 à l'attention des professionnels de santé (approuvées par le CSHPF du 14 mai 2004). *Bull Epid Hebdom*, 2004 ; 26-27 : 113-20.
- [2] Le Bras J, Pradines B. Chemoresistance in falciparum malaria. *Trends in Parasitol*, 2003; 19: 435-6.
- [3] Durand R, Di Piazza JP, Longuet C, Secardin Y, Clain J, Le Bras J. Increased incidence of cycloguanil resistance in malaria cases entering France from Africa, determined as point mutations in the parasites' dihydrofolate-reductase genes. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999 ; 93: 25-30.
- [4] Le Bras J, Durand R, di Piazza JP, Pradines B, Longuet C, Parzy D. Prise en compte des disparités de résistance de *P. falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med*, 1998 ; 27 : 1419-23.
- [5] Fontanet A, Houze S, Keundjian A, Schiemann R, Ralaimazava P, Durand R, Cha O, Coulaud JP, Le Bras J, Bouchaud O. Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among french residents travelling to Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2005; 99: 91-100.

* Cette résistance est définie par deux critères : Cl_{50} chloroquine *in vitro* >100 nM + présence de la mutation DHFR 108N (intervalles de confiance 95 % du test de Fisher-Snedecor) ; seuls les isolats sans traitement antérieur sont considérés ; l'analyse univariée ne met pas en évidence de différence entre le pays de naissance, le sexe, le pays de contamination et le délai de consultation des patients des 2 périodes considérées.