

d'autres spécialités (cardiologie, rhumatologie, traumatologie,...) au gré des pathologies présentées par les patients.

En conclusion, la pathologie observée au retour de voyage en médecine de ville est surtout cosmopolite. Mais la possibilité d'observer, dans ce contexte, des pathologies exclusivement tropicales et la gravité potentielle de celles-ci, justifie la poursuite de l'enseignement de la Médecine tropicale et des voyages pour les médecins généralistes.

#### Remerciements

Les auteurs remercient les 123 médecins généralistes Grog ou SFMG qui ont participé à cette enquête, ainsi que les personnels des Grog et de la SFMG impliqués dans son animation.

#### Références

- [1] Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002; 347:505-16.
- [2] Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans travelling to developing countries. *J Travel Med* 2000; 7:259-66.

[3] Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354:119-30.

[4] Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005; 12:312-8.

[5] Leder K, Tong S, Weld L et al. Illness in travelers visiting friends and relatives : a review of the geosentinel surveillance network. *Clin Inf Dis* 2006; 43:1185-93.

[6] Fenner L, Weber R, Steffen R et Schlagenfauf P. Imported infectious diseases and purpose of travel, Switzerland. *Emerg Inf Dis* 2007; 13:217-22.

## Étiologies des fièvres de l'adulte au retour d'un voyage récent en zone tropicale, France, 1999-2001

Christine Sadorge (csadorge@pasteur.fr)<sup>1</sup>, Stéphane Bechet<sup>1</sup>, Nathalie Jolly<sup>1</sup>, Dominique Jeannel<sup>1</sup>, Hervé Zeller<sup>1</sup>, Jean-Dominique Poveda<sup>5</sup>, Séverine Murri<sup>1</sup>, Arièle Braye<sup>1</sup>, Gorette Dos Santos<sup>2</sup>, Lise-Hélène Pourteau<sup>3</sup>, Maria-Inès Calatroni<sup>4</sup>, Paul-Henri Consigny<sup>4</sup>, Pascal Ralaimazava<sup>3</sup>, Vincent Deubel<sup>1</sup>, Pierre Buffet<sup>1</sup>, Bertrand Dupont<sup>1</sup>, Bernadette Murgue<sup>1</sup>, Bertrand Gachot<sup>1</sup>, Olivier Bouchaud<sup>3</sup>, Eric Caumes<sup>2</sup>

1 / Institut Pasteur, Paris, France 2 / Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France 3 / Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France 4 / Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France 5 / Pasteur-Cerba, Pontoise, France

### Résumé / Abstract

**Introduction** – La fièvre est une cause majeure de consultation des voyageurs après un retour des tropiques.

**Méthodes** – Afin d'identifier les différentes causes de fièvre chez des patients consultant dans un délai court (12 jours) suivant leur retour, nous avons réalisé une étude de cohorte dans quatre services parisiens de maladies infectieuses et tropicales.

**Résultats** – 394 patients ont été analysés. Les pathologies transmises par les vecteurs représentent la catégorie la plus importante et constituent 45 % des étiologies retrouvées dont 81 % sont attribuables au paludisme et 14 % aux arboviroses (essentiellement la dengue). Le paludisme est principalement acquis en Afrique (96 %) tandis que les infections par les arbovirus le sont principalement en Asie ou Océanie (60 %). Les pathologies transmises par l'eau et l'alimentation représentent la deuxième catégorie retrouvée (17,3 %).

**Conclusions** – Les principales causes de fièvre chez les voyageurs consultant précocement en milieu spécialisé au retour de voyages sont le paludisme, la diarrhée et les infections respiratoires tandis que 21,3 % des causes restent indéterminées malgré une approche exhaustive du diagnostic d'arbovirose.

### *Etiology of fevers in adults returning from a recent trip to tropical areas, France, 1999-2001*

**Introduction** – Fever is one of the leading causes of consultation among travelers returning from the tropics.

**Methods** – In order to identify the different causes of fever among patients consulting within a short period (12 days) after their return, we performed a cohort study in four Parisian tropical and infectious disease departments.

**Results** – 394 patients were analyzed. Vectorborne diseases were the leading cause (45%) of fever, including malaria (81%) and arbovirus infections (14%), mainly dengue fever. Malaria was mostly acquired in Africa whereas arbovirus infections were mostly acquired in Asia or Oceania (60%). Food and waterborne diseases were the second cause of consultation (17.3%).

**Conclusions** – The leading causes of fever in patients consulting early in specialized settings shortly after returning from the tropics were malaria, diarrhea and upper respiratory tract infections whereas 21.3% of the etiologies remained undetermined despite an exhaustive approach to diagnose arbovirus infections.

### Mots clés / Key words

Fièvre, voyage, tropique / Fever, travel, tropical

### Introduction

La fièvre est une des principales causes de consultation chez les voyageurs revenant des tropiques [1,2]. Dans toutes les études, le paludisme est la première cause de fièvre dans les consultations spécialisées mais des discordances existent pour les autres étiologies. Elles peuvent s'expliquer par les pays de séjour et par le délai entre le retour des tropiques et la date de consultation [3,8]. Par exemple dans une étude, ce délai s'étend jusqu'à 10 ans « après avoir franchi une frontière internationale » [2].

Dans les études où le délai entre le retour et la consultation est très long, le lien entre la fièvre et le

voyage peut être discutable. Par ailleurs, le pourcentage de fièvre indéterminée peut être important d'autant que la recherche d'une arbovirose n'est pas toujours réalisée de façon adéquate, de par l'absence de PCR ou de seconde sérologie pour évaluer la séroconversion. Nous avons inclus prospectivement les voyageurs présentant une fièvre survenant dans les 12 jours suivant leur retour de zone tropicale en évaluant la possibilité d'une arbovirose chez tous les voyageurs n'ayant pas de diagnostic immédiat.

### Patients et méthodes

D'octobre 1999 à avril 2001, dans quatre services parisiens de maladies infectieuses (hôpitaux Bichat

Claude-Bernard, Pitié-Salpêtrière, Necker Enfants-Malades et Centre médical de l'Institut Pasteur), tous les patients de plus de 18 ans, présentant une fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) dans les 12 jours suivant leur retour des tropiques devaient être inclus prospectivement dans une étude de cohorte.

Afin d'éviter les biais de sélection, une revue rétrospective a été réalisée sur tous les dossiers de patients ayant eu un frottis sanguin à la recherche de paludisme, une sérologie d'arbovirose ou ayant été hospitalisés pendant la durée de l'étude. Les patients présentant des antécédents de pathologie hématologique ou hépatique n'étaient pas inclus.

Les données collectées étaient les suivantes : caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, pays de naissance, pays de résidence), antécédents, statut clinique, type de prophylaxie contre le paludisme (chimioprophylaxie et autres méthodes), pays et motif du voyage (tourisme, affaires, expatriation, retour au pays de naissance), résultats des examens complémentaires effectués pour établir le diagnostic (dont mise en évidence de l'agent pathogène, sérologies, radiographie de thorax).

Quand un diagnostic n'était pas confirmé dans les deux jours suivant l'inclusion (consultation initiale), les patients devaient avoir systématiquement deux prélèvements sanguins à deux semaines d'intervalle pour rechercher une arbovirose. Un test Elisa afin de détecter des IgM anti-dengue était réalisé, puis une recherche d'IgG en cas de résultat positif. Chez les patients présentant des résultats négatifs, et selon la zone de voyage et le délai entre le début de la fièvre et le jour de l'inclusion, la recherche d'une infection par un autre arbovirus tel que Chikungunya, O'Nyong Nyong, West Nile, fièvre jaune, encéphalite à tiques et encéphalite japonaise, était réalisée. Le diagnostic de dengue était confirmé par PCR.

Les différents diagnostics et syndromes ont été décrits en fonction du lieu et du type de voyage. Nous avons évalué le risque d'infection par un arbovirus comparé au paludisme selon le lieu de voyage.

Les données ont été saisies avec Microsoft Access et analysées avec SAS v8.2. Le test du Chi-2 et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables catégorielles, et le test de Wilcoxon pour les variables continues. Afin d'évaluer les facteurs prédictifs d'une arbovirose comparativement au paludisme, deux modèles de régression logistique ont été construits. Le premier, pour analyser l'influence des différentes zones de voyage, le second pour tester certaines des différences cliniques entre ces deux étiologies de fièvre. Ce dernier a été obtenu en utilisant une procédure ascendante pas à pas incluant toutes les variables cliniques dont la valeur p était inférieure à 0,25 en analyse univariée.

## Résultats

### Description de la population

Au total, 498 patients ont été identifiés, 104 d'entre eux présentaient des critères d'exclusion. Finalement, 394 patients (217 hommes et 177 femmes ; sex-ratio, 1,26) ont été analysés (173 inclus de façon prospective et 221 rétrospectivement). L'âge médian était de 36 ans [18-77]. La durée médiane de voyage était de 18 jours (deux jours à deux ans et demi). Pour 57 patients (15 %) la durée de voyage était supérieure à trois mois. Les patients se répartissaient en 163 touristes (41 %), 85 migrants ayant visité leur famille (22 %), 32 expatriés (8 %), 61 voyageurs d'affaires (15,5 %) et 53 (13,5 %) non documentés. Les zones géographiques visitées étaient l'Afrique sub-saharienne pour 277 (71 %), l'Asie ou l'Océanie pour 72 (18 %), l'Afrique du Nord ou le Moyen-Orient pour 12 (3 %), l'Amérique latine et les Caraïbes pour 29 (7 %) et quatre non documentées (1 %). Le délai médian entre le retour et la consultation était de quatre jours

[0-12 jours] et entre le début de la fièvre et la consultation de 3 jours [0-33 jours]. Les signes et symptômes le jour de la consultation initiale sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1** Signes et symptômes des patients lors de la consultation initiale (jour d'inclusion) d'une étude sur les fièvres au retour de voyage des tropiques, France, d'octobre 1999 à avril 2001

*Table 1* Patients' signs and symptoms during the initial consultation (inclusion day) in a study on fever after traveling in the tropics, France, between October 1999 and April 2001

	Nombre N = 394	%
Fièvre	373	94,7
Céphalées	239	60,7
Frissons	212	53,8
Arthralgie et/ou myalgie	194	49,2
Nausée et/ou vomissement	165	41,9
Anorexie	120	30,5
Diarrhée	101	25,6
Toux	72	18,3
Douleur rétro-orbitaire	47	11,9
Eruption cutanée	31	7,9
Signe neurologique	16	4,1
Splénomégalie	11	2,8
Hépatomégalie	7	1,8
Gingivorragie et/ou hématurie et/ou méléna	6	1,5
Pétéchie et/ou ecchymose	2	0,5
Choc	1	0,3

### Chimioprophylaxie du paludisme

Les données sont disponibles pour 388 patients ; 195 d'entre eux ont reçu un ou plusieurs traitements, 34 patients (17 %) ont reçu de la méfloquine, 124 (64 %) l'association chloroquine-proguanil, 24 (12 %) la chloroquine seule, 7 (4 %) des traitements non recommandés en France, 4 (2 %) un traitement non documenté et 2 (1 %) ont reçu au moins deux traitements différents. Seulement 104 voyageurs (54 %) ont eu une chimioprophylaxie adéquate. Parmi les 282 patients pour qui nous avons obtenu les informations, 129 ont utilisé des protections anti-moustiques : répulsifs (78 %), moustiquaire (56 %), et seulement 7 % utilisaient des vêtements imprégnés d'insecticide.

### Diagnostics

Le diagnostic a été confirmé chez 73 % des patients et pour 45 % le jour de l'inclusion. Les pathologies transmises par les vecteurs sont les principales causes retrouvées (44,7 %), dont 95 % sont confirmés et 81 % le jour de l'inclusion ; le paludisme représente 81 % des cas et les infections par un arbovirus 14 % (tableau 2). Le paludisme était la principale cause (36,3 %) de fièvre au retour de voyage (tableau 2) et ce pour 50 % des patients voyageant en Afrique sub-saharienne. L'infection palustre a été principalement acquise en Afrique (96 %) tandis que les infections à arbovirus étaient principalement acquises en Asie ou Océanie (60 %). Parmi

**Tableau 2** Diagnostics retenus selon le mode de transmission d'une étude sur les fièvres au retour de voyage des tropiques, France, d'octobre 1999 à avril 2001

*Table 2* Diagnosis according to the mode of transmission in a study on fever after traveling in the tropics, France, between October 1999 and April 2001

	Total		Confirmés à	
	N	%	J0-J2 %	J15-J17 %
	394		45	73
<b>Infections transmises par des vecteurs</b>	<b>176</b>	<b>44,7</b>	<b>81</b>	<b>95</b>
Paludisme	143	36,3	98	100
Arbovirose	25	6,4	0	68
Rickettsiose (incluant les Fièvres Africaines à tique)	6	1,5	17	100
Borréliose	2	0,5	50	100
<b>Infections transmises par l'eau et l'alimentation</b>	<b>68</b>	<b>17,3</b>	<b>7</b>	<b>40</b>
Fièvres typhoïdes, paratyphoïdes et salmonelloses	7	1,8	0	100
Shigellose	4	1,0	75	100
Amibiase	2	0,5	50	100
Toxoplasmose	2	0,5	0	100
Hépatite A	1	0,3	100	100
Syndrome gastro-intestinal	52	13,2	-	21
<b>Infections respiratoires</b>	<b>31</b>	<b>7,9</b>	<b>29</b>	<b>39</b>
Infection respiratoire haute	23	5,8	17	26
Infection respiratoire basse	7	1,8	71	71
Tuberculose	1	0,3	0	100
<b>Infections génito-urinaires</b>	<b>13</b>	<b>3,3</b>	<b>54</b>	<b>85</b>
Pyélonéphrite	9	2,3	78	78
Infection urinaire	3	0,8	0	100
Syphilis	1	0,3	0	100
<b>Infections hématogènes</b>	<b>9</b>	<b>2,3</b>	<b>33</b>	<b>100</b>
Bactériémie	5	1,3	40	100
Primo-infection aiguë à cytomégalovirus	3	0,8	33	100
Primo-infection aiguë à Virus d'Epstein Barr	1	0,3	0	100
<b>Infections cutanées et sous-cutanées</b>	<b>9</b>	<b>2,3</b>	<b>89</b>	<b>100</b>
Erysipèle	4	1,0	100	100
Abcès	2	0,5	100	100
Cellulite	2	0,5	50	100
Pyodermite	1	0,3	100	100
<b>Infections du système nerveux central</b>	<b>4</b>	<b>1,0</b>	<b>75</b>	<b>75</b>
Méningite	3	0,8	100	100
Méningo-encéphalite virale	1	0,3	0	0
<b>Syndrome viral</b>	<b>58</b>	<b>14,7</b>	-	-
<b>Absence de diagnostic</b>	<b>26</b>	<b>6,6</b>	-	-

les 143 patients ayant eu un paludisme, 88 (61,5 %) n'avaient aucune chimioprophylaxie, 36 (25,2 %) avaient déclaré un antipaludéen inadéquat pour la zone et 19 (13,3 %) un antipaludéen adéquat mais au moins 46 % d'entre eux avaient une mauvaise observance.

Les pathologies transmises par l'eau et l'alimentation représentaient 17,3 % des causes de fièvre, suivies par les infections respiratoires (7,9 %), les infections génito-urinaires (3,3 %), les infections cutanées (2,3 %), les infections hématogènes (2,3 %) et les infections du système nerveux central (1 %).

En dehors des gastro-entérites (diarrhées d'étiologie inconnue et d'évolution spontanément résolutive) et des infections respiratoires hautes (incluant des toux isolées d'évolution également spontanément résolutive), il persiste 84 diagnostics non documentés (21,3 %) dont 58 syndromes (14,7 %) évoquant une infection virale (fièvre avec arthralgies et/ou myalgies accompagnée de toux et/ou de signes digestifs à type de diarrhées). Il reste donc 26 cas (6,6%) sans aucun signe d'appel.

En dehors de l'Afrique Sub-saharienne et selon la zone de voyage, les principales causes de fièvre sont les pathologies transmises par l'eau et les aliments (24 % à 42 %), suivies par les infections transmises par les vecteurs (17 % à 24 %) (figure 1). Les patients ayant voyagé moins de huit jours étaient moins à risque de contracter une infection transmise par des vecteurs (10 %) que les patients ayant voyagé plus de sept jours (48 %).

L'analyse univariée a permis d'établir, en comparaison à un voyage en Afrique, qu'un voyage en Asie ou Océanie et en Amérique Latine ou dans les Caraïbes conférait plus de risque d'acquérir une arbovirose qu'un paludisme (tableau 3). Par ailleurs, l'analyse multivariée a permis d'observer que la toux, les douleurs rétro-orbitaires, une éruption cutanée, et des hémorragies (gingivorragies, hématurie, méléna) présentes lors de la consultation initiale étaient significativement associées à une arbovirose en comparaison avec le paludisme (tableau 3).

## Discussion

La fièvre est une des principales causes de consultation au retour de voyages. Dans une cohorte française de 622 patients consultant dans un service

**Tableau 3** Facteurs prédictifs d'une arbovirose en comparaison avec le paludisme d'une étude sur les fièvres au retour de voyage des tropiques, France, d'octobre 1999 à avril 2001

*Table 3 Predictive factors of arbovirus infection versus malaria in a study on fever after traveling in the tropics, France, between October 1999 and April 2001*

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	P
<b>Destinations de voyage</b>			
Afrique	1		
Amérique Latine ou Caraïbes	29,6	[4,2 – 206,5]	0,001
Asie ou Océanie	295,6	[34,0 – ∞]	<0,001
<b>Signes cliniques à J0</b>			
Toux	3,2	[1,0 – 10,3]	0,05
Douleurs rétro-orbitaires	10,7	[3,2 – 35,4]	0,0001
Éruption	21,0	[4,9 – 89,6]	<0,0001
Gingivorragies, hématuries, méléna	14,0	[1,7 – 118,1]	0,015

hospitalier de médecine tropicale, la fièvre est le motif initial d'hospitalisation chez 44 % d'entre eux [1]. Une cohorte internationale de 17 353 voyageurs consultant dans des services spécialisés jusque 10 ans après leur retour de voyage, rapporte 22,6 % de fièvre [2].

Plusieurs études se sont déjà focalisées sur les étiologies des fièvres au retour d'un voyage en zone tropicale [3-8]. Seule une d'entre elles s'intéresse aux patients ambulatoires [3]. Toutes ont inclus des patients dans les 6 à 12 mois après le retour. L'originalité de notre étude est de s'intéresser aux fièvres survenant rapidement après le retour (12 jours) et aux patients ayant une fièvre documentée ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) tout en recherchant une arbovirose.

Dans notre étude, le paludisme reste la première cause de fièvre (36 %). La fréquence s'élève à 50 % pour les voyageurs en Afrique subtropicale. Dans les études déjà publiées, la fréquence du paludisme, toutes destinations confondues, varie de 27 % à 75 % [3-7]. Bottieau [3] et Doherty [4] rapportent 27 % de paludisme. Néanmoins chez Doherty, la majorité des voyageurs sont allés en Asie, destination où les pathologies transmises par l'eau et les aliments sont la première cause de fièvre pour cette zone dans notre étude. A l'opposé, Parola rapporte

75 % de cas de paludisme mais la population de l'étude comporte 59 % de migrants issus de l'archipel des Comores chez qui le paludisme représentait 88 % des fièvres contre 61 % parmi les autres voyageurs [6]. Si l'on s'intéresse spécifiquement à l'Afrique sub-saharienne, les chiffres varient de 35 à 61 % [3-5].

Chez 21,3 % des patients aucun diagnostic n'a pu être établi ; 14,7 % d'entre eux présentaient un syndrome viral et 6,6 % une fièvre nue. Dans la littérature, cette fréquence varie de 8,4 % à 25 % [3-7].

L'hépatite A est la plus fréquente des infections chez les voyageurs pouvant être prévenue par une vaccination. Sa fréquence varie de 0,2 % à 7,5 % dans les différentes études. Comme dans l'étude de Bottieau, la fréquence de cette pathologie est extrêmement basse (0,6 %) alors qu'elle est plus importante dans les études chez les patients hospitalisés, Antironi rapportant ainsi le chiffre le plus élevé (7,5 %) [4, 6, 7].

En conclusion, les principales causes de fièvre au retour de voyage sont en milieu spécialisé : le paludisme, la diarrhée et les infections respiratoires hautes tandis que 21,3 % des causes restent indéterminées malgré une approche exhaustive du diagnostic d'arbovirose.

## Références

- [1] Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med.* 2005; 12(6):312-8.
- [2] Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006; 354(2):119-30.
- [3] Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15):1642-8.
- [4] Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD. Fever as the presenting complaint of travelers returning from the tropics. *Qjm.* 1995; 88(4):277-81.
- [5] O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(5):603-9. Epub 2001 Aug 6.
- [6] Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P. Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999-2003. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4(2):61-70.
- [7] Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, et al. Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997-2001. *J Travel Med.* 2004; 11(3):135-42.
- [8] MacLean JD, Lalonde RG, Ward B. Fever from the tropics. *Travel Med Advisor.* 1994; (5):27.1-27.14.

**Figure 1** Classification des diagnostics selon le mode de transmission et la zone de voyage d'une étude sur les fièvres au retour de voyage, France, d'octobre 1999 à avril 2001

*Figure 1 Classification of diagnosis according to the mode of transmission and the area of travel in a study on fever after traveling in the tropics, France, between October 1999 and April 2001*

