

Si le taux d'incidence des nourrissons de moins de 3 mois rejoint les valeurs enregistrées en dehors des pics et de la baisse de 2002 et 2003, leur proportion a augmenté. Ceci pourrait être, en fait, le reflet d'une baisse des cas chez les 3-5 mois liée à une vaccination précoce des enfants.

La proportion des enfants de 6 mois contaminés par les parents augmente depuis 1996 entre + 19 % et + 24 % selon le mode de calcul. Ce résultat confirme l'intérêt des nouvelles recommandations vaccinales qui proposent entre autre un rappel coquelucheux chez les futurs ou nouveaux parents. Le réseau Renacoq permettra d'évaluer l'impact de cette stratégie.

La participation des pédiatres et des bactériologistes est très bonne. La simplification de la fiche pédiatrique explique en partie cette amélioration mais aussi la relance des membres du réseau qui a été renforcée.

Renacoq reste un outil essentiel pour le suivi des formes sévères pédiatriques de coqueluche et de l'impact des recommandations vaccinales.

RÉFÉRENCES

- [1] Wirsing von König CH, Halperins S, Riffelman M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 2:744-750.
- [2] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Statistiques annuelles des établissements-2003.
- [3] Guiso N, Njamkepo E, Guillemot L, Soubigou G, Caro V. Centre nationale de référence de la coqueluche et autres bordetelloses. Rapport annuel d'activité pour 2003.

Participants Renacoq

Dr Abou Tara Maher et Dr Réveil : Charleville-Mézières ; Dr Theveniau et Dr Chardon : Aix-en-Provence ; Pr Garnier et Dr La Scola : Marseille ; Dr Brouard, Pr Guillois et Dr Leclercq : Caen ; Dr Guillot et Dr Paris : Lisieux ; Dr Romanet, Dr Sanyas et Dr Biessy : La Rochelle ; Dr De Montleon, Pr Kazmierczak et Dr Duez : Dijon ; Dr Idres et Dr Vaucel : Saint-Brieuc ; Dr Estavoyer et Dr Plesiat : Besançon ; Dr Audic Frederic, Dr Le Lay-Rogues et Pr Picard : Brest ; Dr Sarlangue et Dr Lehours : Bordeaux ; Pr Rodière, Dr Dieulangard et Dr Laaberk : Montpellier ; Dr Schweitzer, Dr Lanotte et Pr Goudeau : Tours ; Dr Bost-Bru, Dr Croize et Dr Pelloux : Grenoble ; Dr Gras-Le Guen, Pr Drugeon et Dr Espaze : Nantes ; Dr Poisson et Dr Bret : Orléans ; Dr Leneveu et Dr Le Cousturier : Cahors ; Dr Duveau et Pr Cottin : Angers ; Dr Chomienne et Dr Laurens : Cholet ; Pr Morville et Dr Brasme : Reims ; Dr Donnais et Pr Lozniewski : Nancy-Vandœuvre ; Pr Martinot, Pr Courcol et Dr Loiez : Lille ; Dr Blanckaert, Dr Delapouille et Dr Verhaeghe : Dunkerque ; Dr Parlier, Dr Vervel, Dr Bachour et Dr Darchis : Compiègne ; Pr Labbe, Dr Heraud, Dr Romaszko et Pr Siro : Clermont-Ferrand ; Dr Choulot et Dr Melon : Pau ; Pr Fischbach, Dr Terzic et Dr Scheffel : Strasbourg ; Dr Kretz et Dr De Hriel : Colmar ; Dr Gillet et Pr Etienne : Lyon ; Dr Bonardi, Dr Marmonnier et Dr Varache : Le Mans ; Pr Bègue, Pr Grimpel, Pr Garbarg-Chenon et Dr Vu Thien : Trousseau Paris ; Pr Bourrillon, Dr Louzeau, Dr Mariani et Dr Meis : R. Debré Paris ; Pr Berche et Dr Ferroni : Necker Paris ; Pr Gendrel, Dr Sauve-Martin et Dr Raymond : St-Vincent-de-Paul Paris ; Dr Meunier et Dr Le Luan : Fécamp ; Dr Lubrano, Pr Lemeland et Dr Lemée : Rouen ; Dr Pautard, Pr Eb et Dr Laurans : Amiens ; Dr Fortier et Dr Lefrand : Avignon ; Dr Menetrey et Dr Ploy : Limoges ; Pr Weil-Olivier, Dr Valdes et Dr Joly-Guillou : Colombes ; Pr Gaudelus, Dr Poilane et Dr Burlot : Bondy ; Dr De La Roque, Dr Estrangin et Dr Aberrane : Créteil.

La leishmaniose viscérale de l'enfant dans les Alpes-Maritimes, 1975-2004

Pierre Marty (marty.p@chu-nice.fr)¹, Pascal Delaunay¹, Francine Pratlong², Martine Gari-Toussaint¹
Hervé Haas¹, Éric Rosenthal¹, Yves Le Fichoux¹

¹Centre hospitalier universitaire de Nice

²Centre national de référence des Leishmania, Faculté de Médecine, Montpellier

INTRODUCTION

Le département des Alpes-Maritimes, frontalier avec l'Italie, constitue une des zones d'enzootie de leishmaniose canine les plus importantes de France [1]. Après piqûre par des phlébotomes parasites, l'homme demeure souvent porteur asymptomatique. Selon les localités, 5 à 35 % des sujets présentent une intradermoréaction à la leishmanine positive. De plus, 21 % des donneurs de sang séropositifs vis-à-vis de l'antigène *Leishmania* ont une hémoculture positive [2].

La leishmaniose viscérale (LV) est connue dans les Alpes-Maritimes depuis 1918. De cette date jusqu'en 1975, environ 250 cas humains majoritairement pédiatriques ont été recensés [3]. Avec l'apparition du sida et des autres états d'immuno-dépression (hémapathies, traitements immunosuppresseurs divers), les formes de l'adulte sont devenues majoritaires et la LV de l'enfant est demeurée au second plan.

Le but de ce travail est de faire le point sur LV de l'enfant de contamination autochtone, sa place parmi toutes les formes de LV et l'évolution de sa prise en charge thérapeutique au cours des 30 dernières années dans les Alpes-Maritimes.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective recensant tous les cas diagnostiqués au Centre hospitalier universitaire de Nice et dans cinq hôpitaux du département des Alpes-Maritimes (hôpital Lénal pour enfants de Nice et centres hospitaliers de Grasse, Cannes, Antibes et Monaco) sur une période de 30 ans : du 1^{er} janvier 1975 au 31 décembre 2004. A partir de janvier 1975, chaque cas de LV a été recensé sous forme d'une fiche de déclaration propre au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Nice. Sur cette fiche figurent les renseignements d'état-civil, épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Chez les enfants de moins de 16 ans, l'étude de ce fichier permet de différencier les cas dont la contamination est indiscuta-

blement autochtone (domiciliation dans le département des Alpes-Maritimes et absence de déplacements depuis la naissance dans d'autres régions de transmission en dehors du département pendant la période de transmission c'est à dire d'avril à octobre) de ceux dont le diagnostic a été réalisé dans un hôpital des Alpes-Maritimes avec une contamination extérieure au département.

Le laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Nice constitue la structure de référence dans ce domaine pour tous les établissements de santé des Alpes-Maritimes. On peut considérer que cette étude rassemble la quasi-totalité des cas qui y sont diagnostiqués.

Le diagnostic biologique de certitude a été, dans tous les cas, posé par la mise en évidence du parasite dans la moelle osseuse ; un myélogramme étant systématiquement pratiqué sans attente devant un tableau clinique évoquant une hémopathie ou une LV.

Un cas certain a été défini comme un enfant issu de notre population d'étude et présentant des leishmanies dans la moelle osseuse. Une culture du parasite à partir de la moelle osseuse a été tentée chaque fois que cela a été possible sur deux milieux spéciaux pour la culture de leishmanies : milieux NNN (*Novy, Mc Neal et Nicolle*) et de Schneider. L'absence de croissance de parasite après 6 semaines permet de rendre le résultat négatif. En cas de positivité de la culture, la souche a été adressée au Centre national de références des Leishmania de la faculté de médecine de Montpellier pour identification par électrophorèse de 15 systèmes enzymatiques permettant de définir l'espèce et le zymodème (MON). Le bilan biologique a toujours été complété par une sérologie spécifique par immunofluorescence indirecte sur formes promastigotes de culture avec un seuil de positivité à 1/160 associée à partir de 1994 à une technique de *western blot* dont la positivité correspond à la mise en évidence d'anticorps dirigés contre des fractions antigéniques de 14, 18, 21, 23 et 31 kDa. Le schéma et l'efficacité thérapeutique ont été évalués pour chaque cas.

RÉSULTATS

Au total, 178 cas de LV autochtones ont été diagnostiqués entre 1975 et 2004. Parmi eux, nous avons recensé 52 cas chez des enfants de moins de 16 ans (29 %), 55 adultes séropositifs pour le VIH (31 %) et 71 adultes séronégatifs pour le VIH (40 %) (tableau 1).

Tableau 1

Place des formes de l'enfant dans les cas de leishmaniose viscérale autochtone, Alpes-Maritimes, 1975-2004						
	Sexe masculin	%	Sexe féminin	%	Total	%
Enfants	21	12 %	31	17 %	52	29 %
Adultes VIH positifs	47	26 %	8	4 %	55	31 %
Adultes VIH négatifs	46	26 %	25	14 %	71	40 %
Total	114	64 %	64	36 %	178	100 %

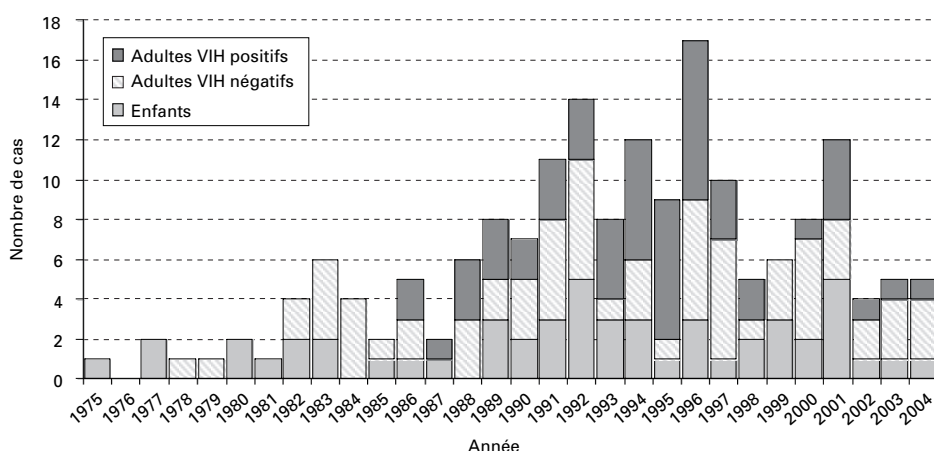
Nous avons exclu 7 cas pédiatriques non autochtones dont la contamination s'est faite dans le département voisin du Var (3), le sud de l'Espagne (1), la Ligurie italienne voisine (1), le nord de la Tunisie (1) et le nord de l'Algérie (1).

La suite des résultats concerne les 52 cas pédiatriques autochtones.

Le nombre de cas est réparti, selon les années, avec une moyenne d'environ 2 cas par an et des extrêmes compris entre 0 et 5 cas annuels (figure 1). Néanmoins, si l'on compare les décades 1975-1984, 1985-1994 et 1995-2004 on observe une progression régulière avec presque un doublement à chaque décade : 10, 16 et 26 cas respectivement.

Figure 1

Nombre de cas annuels de leishmaniose viscérale autochtone, Alpes-Maritimes, 1975-2004

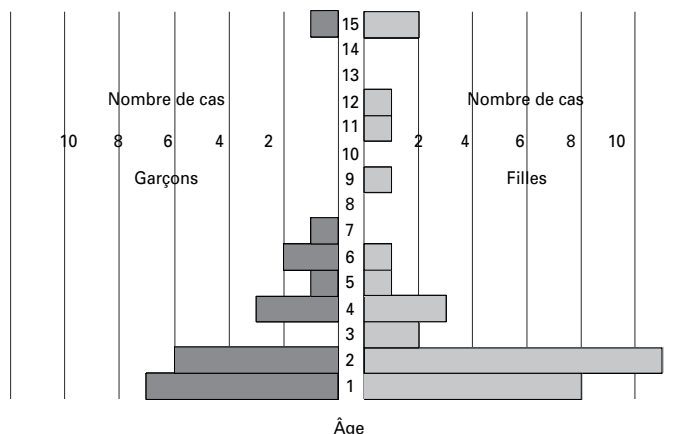


La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 3 ans et 4 mois avec des extrêmes de 4 mois à 15 ans ; 77 % des enfants sont âgés de 4 ans ou moins. Le *sex ratio* est de 2 garçons pour 3 filles (figure 2).

Contrairement à ce qui est observé dans les formes de l'adulte, la classique triade clinique associant fièvre, pâleur et splénomégalie est présente dans tous les cas. La splénomégalie fébrile évoluant depuis une semaine à un mois constitue l'unique motif d'hospitalisation. Une hépatomégalie associée à la splénomégalie est présente dans un cas sur deux, témoignant le plus souvent d'une forme évoluée. L'hémogramme révèle une tricytopenie (leuconéutropénie, anémie et thrombopénie) dans 90 % des cas. Le diagnostic est toujours porté par la mise en évidence de formes amastigotes à l'examen direct du frottis de moelle osseuse coloré au *May Grünwald Giemsa*. La sérologie classique par immunofluorescence indirecte est positive dans environ 90 % des cas mais les titres sont juste au seuil ou légèrement supérieurs (1/320) chez les enfants de moins de 2 ans. En revanche, la sérologie en western blot n'a jamais été mise en défaut (23 positifs sur 23 testés). La culture

Figure 2

Répartition selon l'âge et le sexe des cas de leishmaniose viscérale autochtone de l'enfant, Alpes-Maritimes, 1975-2004



de moelle osseuse ou de sang périphérique sur milieux spéciaux a permis d'isoler 32 souches (62 % des cas) et d'identifier exclusivement *Leishmania infantum* MON-1.

Au plan de la thérapeutique, de 1975 à 1994, 26 enfants ont été traités avec succès par le schéma recommandé par l'OMS : Glucantime® (antimoniote de méglumine) à la posologie de 20 mg/kgSb⁵⁺ pendant 28 jours en injection IM profonde. Nous n'avons remarqué qu'un seul cas de résistance clinique au Glucantime® confirmé par la résistance *in vitro* de la souche aux antimonies. Au cours de cette période, 2 enfants ont été traités avec succès par les associations Glucantime®-Lomidine® ou Glucantime®-Pentacarinat® bien que ces traitements ne fassent l'objet d'aucune validation officielle.

Le critère de guérison est toujours clinique avec en premier lieu disparition de la fièvre en moins de cinq jours puis disparition de la splénomégalie et régularisation des constantes biologiques hématologiques en moins d'un mois.

Depuis fin 1994, 21 enfants ont bénéficié de l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) à la posologie de 3 mg/kg/ jour en perfusion d'une à deux heures par jour en cure de 5 jours avec une perfusion de rappel au 10^e jour. Tout récemment, deux patients ont été traités avec succès par une perfusion par jour d'AmBisome® pendant 2 jours à la posologie de 10 mg/kg/jour. L'AmBisome est utilisé aujourd'hui en première ligne avec efficacité, résolution rapide des signes cliniques et confort pour le patient.

DISCUSSION

Depuis 1999, le Centre national de référence des *Leishmania* recense les cas de leishmanioses viscérales autochtones. La synthèse des publications sur ce sujet [4,5,6]

permet de noter de 1999 à 2003, 118 cas de LV acquis en France métropolitaine en cinq ans avec des variations de 18 à 30 cas par an. Parmi ces cas, 40 % concernent des sujets co-infectés par le VIH et 22 % (26 cas) des enfants de moins de 6 ans.

Au VIH de cette période, 30 % des cas de LV recensés au plan national, tous âges confondus, sont originaires des Alpes-Maritimes confirmant que ce département constitue une des principales régions françaises de contamination. La LV demeure toujours sporadique dans les Alpes-Maritimes, sa fréquence est actuellement de 6 cas par an dont 2 sont pédiatriques. La proportion des cas pédiatriques (1/3 des cas) semble plus importante que dans l'ensemble du pays où elle représente 1/5 des cas pour la période 1999-2003. Par ailleurs, l'incidence annuelle a été évaluée récemment à 2,74 cas/100 000 enfants de moins de 15 ans contre 0,6 cas/100 000 dans le département voisin des Bouches-du-Rhône [7].

Trois-quarts des cas pédiatriques des Alpes-Maritimes sont observés chez des enfants de moins de 4 ans ce qui est conforme aux données de la littérature soulignant que la LV de l'enfant est majoritairement diagnostiquée chez de très jeunes individus. Le diagnostic de certitude est toujours réalisé par la mise en

évidence du parasite dans la moelle osseuse. La caractérisation isoenzymatique des 32 souches isolées de LV de l'enfant ne révèle aucune différence avec les souches isolés de 25 cas canins autochtones ou celles provenant des cas pédiatriques français. Il s'agit toujours de *Leishmania infantum* zymodème MON-1. C'est le seul zymodème isolé dans les Alpes-Maritimes chez le chien et dans la très grande majorité des formes viscérales de l'adulte immunodéprimé ou non [8].

Dans les Alpes-Maritimes comme dans le sud de la France, les îles et les pays de la rive nord du bassin méditerranéen, la leishmaniose est exclusivement due à *Leishmania infantum*. C'est une zoonose du chien qui en est le réservoir et la principale victime. En 30 ans, seulement 3 cas pédiatriques de leishmaniose cutanée localisée et bénigne due à *Leishmania infantum* ont été recensés. Les jeunes enfants et les adultes immunodéprimés contaminés exclusivement à la belle saison peuvent développer, après un temps d'incubation très variable, une forme cutanée pouvant passer inaperçue ou une forme viscérale mortelle sans traitement.

Dans le domaine de la prise en charge thérapeutique, des progrès considérables ont été réalisés grâce à l'utilisation de l'Amphotéricine B liposomale (AmBisome®). On peut regretter le coût élevé de ce produit mais il est compensé par la réduction des journées d'hospitalisation.

CONCLUSION

La prévention de la leishmaniose repose essentiellement sur les mesures de réduction de la densité des populations de phlébotomes vecteurs au voisinage des chiens parasités par l'utilisation d'insecticides dans les gîtes de reproduction. Il s'agit de mesures individuelles qui auraient pour conséquence la diminution de la proportion d'humains porteurs asymptomatiques de *Leishmania infantum*, parasite opportuniste à part entière.

RÉFÉRENCES

- [1] Coulibaly E, Heinis V, Campos C, Ozon C, Bourdoiseau G, Haas P, Marty P. Enquête sur les pratiques diagnostiques et thérapeutiques de la leishmaniose chez les vétérinaires praticiens en 2000. *Épidémiologie et Santé animale* 2004; 45:33-44.
- [2] Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, Lelièvre A, Marty P, Suffia I, Rousseau D, Kubar J. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:1953-7.
- [3] Houin R. Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine. Thèse Médecine Paris, 1962, 116 p.
- [4] Basset D, Pratlong F, Ravel C, Puechberty J, Dereure J, Dedet JP. Les leishmanioses déclarées en France en 1999. *BEH* 2001; 5,1-5.
- [5] Basset D, Pratlong F, Dereure J, Ravel C, Dedet JP. Les leishmanioses autochtones et d'importation en France pour l'année 2000. In: Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. Institut de veille sanitaire, Paris; 2003:215-7.
- [6] Basset D, Pratlong F, Ravel C, Dereure J, Dedet JP. Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des *Leishmania*. In: Surveillance nationale des maladies infectieuses 2001-2003. InVS, Paris. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995, 89:690-1.
- [7] Minodier P, Robert S, Noël G, Blanc P, Retornaz K, Garnier JM. L'Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Arch Pediatr.* 2005; 12:1102-8.
- [8] Pratlong F, Rioux JA, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dereure J, Lanotte G, Dedet JP. Enzymatic polymorphism of *Leishmania infantum* in South of France, based on identification of 712 strains. Relationship to clinical and epidemiological features. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4077-82.

Cas groupés de tularémie, Vendée, août 2004

Delphine Barataud (delphine.barataud@sante.gouv.fr)¹, Virginie Siret², Maryannick Prat⁴, Séverine Ansart⁵, Alain Le Coustumier⁶, Josée Vaissaire⁷, François Raffi⁸, Michel Garré⁵, Véronique Vaillant², Gisèle Adonias¹, Isabelle Capek²

¹Cellule interrégionale d'épidémiologie Pays de la Loire, Nantes

²Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

⁴Direction départementale des affaires sanitaires et sociales de Loire-Atlantique, Nantes

⁵Hôpital de la Cavale Blanche, Brest

⁶Laboratoire associé du Centre national de référence de la tularémie, Centre Hospitalier, Cahors

⁷Centre national de référence de la tularémie, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort

⁸Centre hospitalier universitaire, Nantes

CONTEXTE

La tularémie est une zoonose due à la bactérie *Francisella tularensis*. En Europe, la sous-espèce *holarctica* est prédominante. Le réservoir de la bactérie est constitué par des rongeurs sauvages et des tiques. L'homme peut s'infecter à la suite d'un contact direct avec des animaux infectés, des produits d'origine animale contaminés (le plus souvent des lièvres) ou par la morsure d'une tique infectée, par la consommation de végétaux, d'eau ou de terre souillée par des excréments ou des cadavres d'animaux ou encore par inhalation d'aérosols contenant la bactérie. La durée d'incubation de la maladie est généralement de 3 à 5 jours (avec des extrêmes de 1 à 14 jours). La forme clinique de la maladie dépend de la porte d'entrée du germe : forme ganglionnaire et ulcéroganglionnaire lors d'inoculations transcutanées, forme pleuropulmonaire et typhoïdique par inhalation et oropharyngée lors d'ingestion.

Le 21 août 2004, un médecin généraliste de Vendée signalait à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de son département 15 cas de syndromes pseudo-grippaux, ayant tous séjourné le 4 août en Vendée, dans un moulin transformé en habitation. Le diagnostic de fièvre typhoïde, initialement émis par le médecin, a rapidement été exclu.

Une enquête exploratoire menée par les Ddass de Vendée et de Loire-Atlantique n'a pas permis dans un premier temps de

mettre en évidence de source de contamination alimentaire, environnementale ou animale commune.

Le 8 septembre, le diagnostic de tularémie a été établi avec certitude, par analyse sérologique pour 3 des 15 malades. En raison de la similitude des symptômes de l'ensemble des malades ayant en commun la fréquentation d'un même lieu à une même date, un épisode de cas groupés de tularémie a été retenu.

Une enquête épidémiologique et environnementale a été mise en place afin de confirmer le diagnostic de tularémie, de déterminer l'ampleur de l'épidémie et d'identifier une éventuelle source de contamination afin de prendre les mesures de contrôle adaptées.

MÉTHODE

Investigation épidémiologique

Une étude descriptive et une enquête de cohorte rétrospective ont été réalisées parmi l'ensemble des personnes ayant séjourné au moulin entre le 24 juillet et le 11 août 2004.

Les cas ont été définis par la présence de fièvre et pour :

- un cas probable une sérologie positive pour la tularémie (titre entre 20 et 50) ;

- un cas certain, soit un isolement bactériologique ou une PCR positive, soit une séroconversion, soit une augmentation d'au