

6 décembre 2011 / n° 45-46

- p. 467 **Phénomène climatique exceptionnel et intoxications au monoxyde de carbone : de la surveillance à l'action de santé publique, France, Sud-Ouest, janvier 2009**
Unusual meteorological event and carbon monoxide poisoning: from monitoring to public health action, south-western France, January 2009
- p. 471 **Intoxication massive à l'histamine après consommation de thon jaune (*Thunnus albacares*) chez des militaires français au Sénégal**
*Massive histamine poisoning after eating yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) among French soldiers in Senegal*
- p. 475 **Les infections invasives à méningocoques en France en 2010**
Invasive meningococcal disease in France, 2010
- p. 480 **Déterminants associés à la non-vaccination A(H1N1)2009 chez les femmes enceintes de l'étude Coflupreg, France**
Determinants of non-vaccination against A(H1N1)2009 influenza in pregnant women from COFLUPREG study, France
- p. 486 **Appel à qualification 2012 du Comité national des registres**
- p. 486 **Cours IDEA 2012**

Phénomène climatique exceptionnel et intoxications au monoxyde de carbone : de la surveillance à l'action de santé publique, France, Sud-Ouest, janvier 2009

Sandrine Coquet (sandrine.coquet@ars.sante.fr)¹, François Mansotte², Claudine Cabot³, Christine Ricoux⁴, Nicolas Sauthier⁵, Yvon Motreff⁶, Agnès Verrier⁶

1/ Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (Cire) Aquitaine, Bordeaux, France

3/ Centre antipoison et de toxicovigilance, Toulouse, France

5/ Cire Midi-Pyrénées, Toulouse, France

2/ Agence régionale de santé Aquitaine, Délégation territoriale de la Gironde, Bordeaux, France

4/ Cire Languedoc-Roussillon, Montpellier, France

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

Résumé / Abstract

Le passage de la tempête Klaus dans la partie sud-ouest de la France, en janvier 2009, a privé d'électricité environ 1,7 million d'abonnés et entraîné une augmentation sans précédent d'intoxications au monoxyde de carbone (CO). Une surveillance spécifique quotidienne a permis de décrire ces accidents domestiques et les circonstances de leur survenue, ainsi que de cibler des actions de prévention.

Un cas était défini comme une intoxication au CO domestique accidentelle survenue entre le 24 et le 30 janvier 2009 dans les régions Aquitaine, Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon. Les informations ont été recueillies à partir des questionnaires médico-environnementaux du système de surveillance des intoxications au CO. Le nombre d'intoxications et leurs caractéristiques ont été confrontés aux données recueillies durant les hivers 2006 à 2008.

Au décours de la tempête, 109 épisodes d'intoxications au CO (4 attendus) ont été rapportés, impliquant 295 personnes (14 attendues) dont 4 décès. Les communes rurales, les maisons individuelles et celles équipées de chauffage électrique ont été les plus touchées. Les intoxications étaient majoritairement (74%) liées à l'utilisation de groupes électrogènes comme source palliative d'électricité.

Cette étude a montré une augmentation du nombre de cas ainsi que des circonstances spécifiques de survenue d'intoxications au CO en lien avec des coupures d'électricité. Cette épidémie a donné lieu à l'élaboration

Unusual meteorological event and carbon monoxide poisoning: from monitoring to public health action, south-western France, January 2009

Storm Klaus hit south-western France in January 2009 and caused power outages which affected 1.7 million households and an unprecedented increase in the number of carbon monoxide (CO) poisoning cases. Specific daily surveillance contributed to describe these domestic accidents and their origin, and to target prevention efforts.

A case was defined as an unintentional domestic CO poisoning that occurred between 24 to 30 January 2009 in the Aquitaine, Midi-Pyrénées, and Languedoc-Roussillon regions. Data were collected from medico-environmental questionnaires issued by the French CO Poisoning Surveillance System. The number of poisoning cases and their characteristics were compared with data collected during the 2006-2008 winters.

Overall, 109 storm-related CO poisoning incidents were reported (4 anticipated), involving 295 people (14 anticipated), including 4 fatalities. Rural communities, individual houses, and homes equipped with electric heating were the most affected. The majority of poisoning cases (74%) were linked to the use of gasoline-powered generators.

This study showed an increased number of cases, as well as specific circumstances of onset of CO poisoning related to power outages. This outbreak

ultérieure d'un plan de prévention intégrant des supports d'information visant la population générale, des actions à destination des loueurs-vendeurs de groupes électrogènes et l'intégration de messages de prévention dans les vigilances de Météo-France.

resulted in the subsequent development of a prevention plan including information material targeting the general population, actions aimed at renters and sellers of generators, and the integration of prevention messages in the weather forecasts issued by Météo-France.

Mots clés / Key words

Intoxication au monoxyde de carbone, événement climatique exceptionnel, groupe électrogène, prévention / Carbon monoxide poisoning, unusual meteorological event, generator, prevention

Introduction

La tempête Klaus a balayé le quart Sud-Ouest de la France le 24 janvier 2009. Cette tempête, qualifiée à caractère exceptionnel par Météo-France, a généré des vents violents atteignant 170 km/h en pointe et a principalement touché les régions Aquitaine, Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon. Cet événement climatique a entraîné des coupures des réseaux de communication, de transport, de distribution d'électricité et d'eau potable et a également dévasté bois et forêts. Environ 1 700 000 abonnés ont ainsi été privés d'électricité [1], parfois durablement. Ces ruptures d'approvisionnement en électricité ont conduit les habitants à utiliser des groupes électrogènes pour pourvoir à leur alimentation électrique et des chauffages mobiles d'appoint ou tout autre appareil pour se chauffer.

Dès le dimanche 25 janvier, une augmentation inhabituelle des intoxications au monoxyde de carbone (CO) a été repérée dans l'interrégion Sud-Ouest, notamment par le biais des bulletins de la sécurité civile (Cogic) émis en temps réel. Dès lors, un suivi quotidien des intoxications au CO a été mis en place. Cette surveillance avait pour objectif d'évaluer l'ampleur des intoxications au CO survenues au décours de la tempête, de décrire leurs circonstances de survenue et de permettre, à terme, de cibler des actions préventives de santé publique.

Matériel et méthodes

Le recueil de données s'est appuyé sur le dispositif national de surveillance des intoxications au CO, détaillé par ailleurs [2]. Ce dispositif repose, selon une organisation régionale, sur la réception des signalements d'intoxications au CO par les délégations territoriales des Agences régionales de santé (DT-ARS, anciennement Ddass), les Services communaux d'hygiène et de santé (SCHS) ou le Centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV). La réception de l'alerte est suivie par la réalisation d'une enquête médico-environnementale. Devant l'ampleur du phénomène, une version simplifiée du questionnaire environnemental a été proposée et son administration par téléphone a été privilégiée.

Un cas a été défini comme toute intoxication au CO accidentelle dans l'habitat, survenue entre le 24 et le 30 janvier 2009 dans les régions Aquitaine, Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon. Les données relatives à cette période ont été comparées, en ce qui concerne l'incidence, au nombre hebdomadaire moyen d'épisodes d'intoxications au CO accidentelles dans l'habitat survenues dans l'interrégion au cours des semaines 4 à 6 des années 2006 à 2008. Concernant les circonstances de survenue des intoxications accidentelles dans l'habitat de l'interrégion, la période

de référence retenue a été les mois de janvier et février des années 2006 à 2008. L'analyse des données a été effectuée sous Stata® 9. Les cartes ont été établies sous ArcView®.

Résultats

Les intoxications et les circonstances de leur survenue

Entre le 24 et le 30 janvier 2009, 109 épisodes d'intoxication au CO accidentelle dans l'habitat sont survenus dans les régions Aquitaine, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées *versus* 4 épisodes attendus. La répartition par semaine des épisodes d'intoxication accidentelle au CO dans l'habitat depuis 2007 a mis en évidence que le nombre hebdomadaire observé au cours des semaines 4 et 5 de l'année 2009 a été environ 20 fois plus élevé que le nombre moyen hebdomadaire observé depuis 2007 (figure 1). La région Aquitaine a été la plus touchée avec 62 épisodes, contre 33 en Midi-Pyrénées et 15 en Languedoc-Roussillon. Le pic épidémique a été atteint dans les 3 régions, le 25 janvier.

La répartition spatio-temporelle des intoxications était relativement cohérente avec celle des coupures d'électricité, avec une majorité d'intoxications au CO survenues dans des communes privées au moins partiellement d'électricité (figure 2). Ces intoxications étaient dispersées sur l'ensemble du territoire (sans concentration

particulière dans les zones urbaines où les coupures ont été les plus courtes) et présentaient une persistance dans les zones rurales de la région. Du 24 au 27 janvier 2009, près des trois-quarts des épisodes d'intoxication déclarés au système s'étaient produits dans des communes ayant subi des coupures d'électricité (soit 61 sur les 82 épisodes pour lesquels l'information était disponible). Cette observation concorde avec l'analyse de la répartition des intoxications selon le type d'agglomération et le type d'habitat. Au décours de la tempête, 59% des épisodes d'intoxication sont ainsi survenus dans des communes rurales, 10% dans des unités urbaines de moins de 5 000 habitants et 31% dans des unités urbaines de plus de 5 000 habitants, contre respectivement 28%, 8% et 64% durant la période de référence ($p < 0,001$). Par ailleurs, le type d'habitat le plus touché était la maison individuelle, avec 88% des intoxications, contre 65% habituellement ($p < 0,001$). De façon parallèle, les logements où se sont déroulés les épisodes d'intoxication étaient majoritairement occupés par leurs propriétaires (65%) alors qu'habituellement, ils ne représentaient que 48% des épisodes d'intoxication au CO ($p < 0,02$). Les logements concernés par les épisodes d'intoxication au CO pendant la tempête étaient également plus fréquemment équipés d'un système de chauffage tout électrique (37% *versus* 18% habituellement).

Figure 1 Répartition hebdomadaire des épisodes d'intoxication au monoxyde de carbone (CO) accidentelles dans l'habitat, 1^{er} janvier 2007-1^{er} mars 2009, France, Sud-Ouest (source : système de surveillance des intoxications au CO) / Figure 1 Weekly distribution of accidental domestic carbon monoxide poisoning episodes - 1 January 2007 - 1 March 2009, south-western France (source: French CO Poisoning Surveillance System)

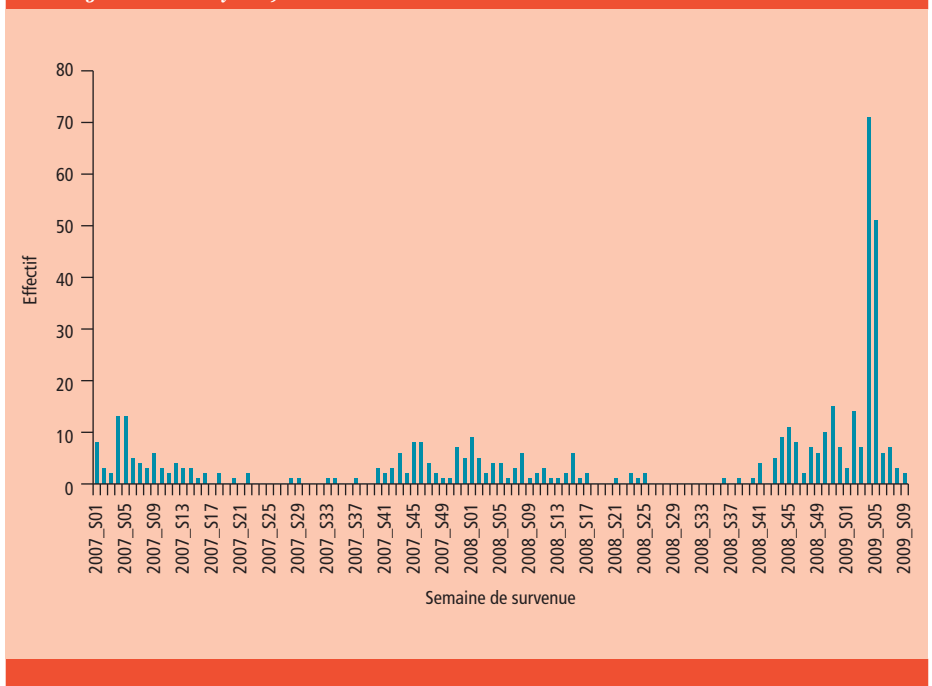
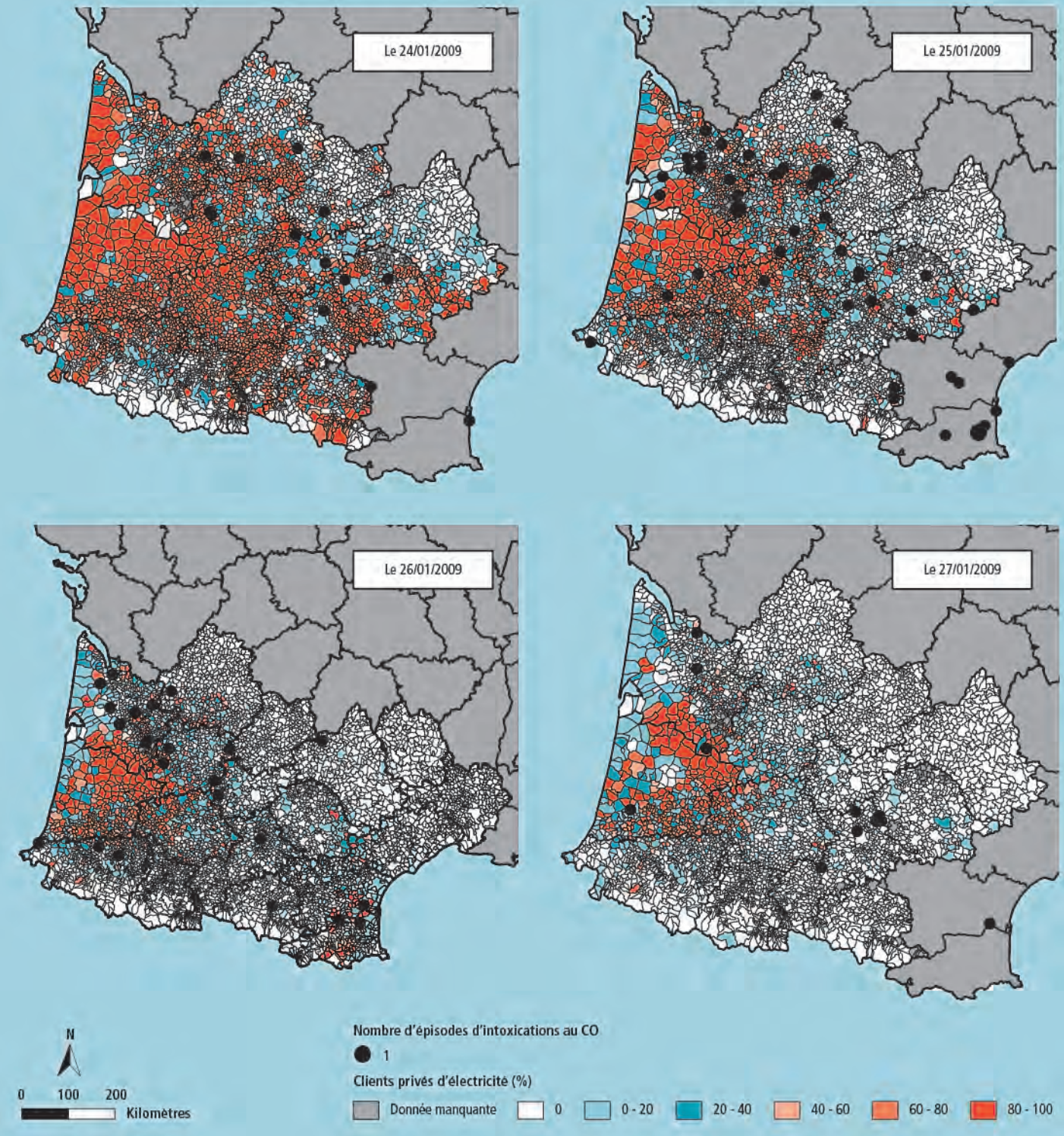


Figure 2 Répartition géographique du nombre d'épisodes d'intoxication au monoxyde de carbone (CO) et du pourcentage de clients privés d'électricité par commune pour la période du 24 au 27 janvier 2009, France, Sud-Ouest / *Figure 2 Geographical distribution of the number of carbon monoxide poisoning episodes and percentage of inhabitants affected by power outages by municipality from 24 to 27 January 2009, south-western France*



Sources : zones de défense sud-ouest et sud, © IGN - GEOFLA ©, InVS 2011

L'enquête environnementale a par ailleurs montré que les sources d'intoxication étaient spécifiques des événements climatiques (tableau 1) avec près des trois-quarts d'intoxication au CO en lien avec un groupe électrogène, alors que ce type d'intoxication au CO n'avait pas été observé en période de référence. Par ailleurs, les informations sur la localisation du groupe électrogène ont mis en évidence qu'ils avaient été placés pour 82% des cas dans le garage du domicile.

Les personnes intoxiquées

Les 109 épisodes d'intoxication survenus au décours de la tempête ont concerné 295 personnes

Tableau 1 Appareils en cause dans les intoxications au monoxyde de carbone (CO) au décours de la tempête Klaus et durant la période de référence, France, Sud-Ouest, janvier 2009 / *Table 1 Household devices involved in carbon monoxide poisoning during storm Klaus and the reference period, south-western France, January 2009*

	Tempête Klaus (N=104) %	Période de référence (N=133) %	p
Source de l'intoxication			p<10 ⁻³
Chaudière/chauffe-eau	13	62	
Groupe électrogène	74	0	
Chauffage de fortune	13	16	
Autre	0	22	

(14 attendues), dont 4 sont décédées. Le nombre médian de personnes exposées par épisode était de 3 (min-max [1-6]). Par ailleurs, 60% des personnes intoxiquées appartenaient à un foyer d'intoxication de profil familial (épisode avec au moins 1 adulte et 1 enfant). Cette répartition concorde avec la distribution des intoxiqués par âge qui montre une allure bimodale avec 2 pics situés autour de 10 et 40 ans. Le sexe ratio (H/F), égal à 1, était équilibré.

Parmi les 295 intoxiqués, 77% présentaient au moins un signe clinique (vs. 62% habituellement, $p=0,01$). Les signes cliniques rapportés pour les intoxiqués étaient similaires à ceux habituellement décrits dans l'interrégion avec, les plus souvent signalés, les céphalées (85%), nausées (37%) et vertiges (30%). Une asthénie (24%) et une perte de conscience (18%) étaient aussi parfois rapportées.

Concernant le parcours de soins, influencé par l'impact d'une telle tempête, il a conduit 96% des personnes intoxiquées vers un service d'urgence (vs. 69% habituellement, $p=0,001$) ; 32% (vs. 16%, $p=0,03$) ont été admises en hospitalisation et 38% (vs. 44%, $p=0,02$) ont bénéficié d'un traitement par oxygénothérapie hyperbare (tableau 2) du fait de la concentration du nombre annuel de cas sur une semaine.

Les 4 décès rapportés sont survenus le 25 janvier, au cours de 2 épisodes d'intoxication au CO entraînant chacun le décès de 2 personnes. Le premier était en lien avec l'utilisation d'un groupe électrogène dans une maison individuelle localisée en Dordogne. Le second épisode est survenu dans un port des Pyrénées-Orientales, où deux plaisanciers ont été intoxiqués par un groupe électrogène installé à bord de leur voilier.

La qualité du système de surveillance

Le nombre de déclarants par épisode variait de 1 à 3, avec une majorité (94%) de déclarants uniques. Les services départementaux d'incendie et de secours (31%), les services d'urgences hospitalières (41%), les services hospitaliers de médecine hyperbare (8%) et les Samu (8%) ont été les déclarants d'épisodes d'intoxication au CO les plus fréquents.

Le délai médian entre la date de survenue de l'intoxication au CO et la date de signalement au dispositif était de 1 jour, avec un intervalle interquartile exprimé en jours [0-1].

Discussion-conclusion

Le passage de la tempête Klaus a été marqué par une augmentation sans précédent du nombre

d'intoxications au CO survenues dans les régions Aquitaine, Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon. Cette épidémie d'intoxications au CO, principalement liée à l'utilisation inappropriée de groupes électrogènes en intérieur, s'est étendue sur environ une semaine, avec un maximum d'intoxications enregistré à J+1 du passage de la tempête. L'impact de l'événement a été perceptible sur une semaine. En Aquitaine, région la plus touchée, le nombre d'intoxications recensées en une semaine correspondait à celui habituellement enregistré en une année. Une telle épidémie d'intoxications au CO est possiblement survenue lors du passage des tempêtes Lothar et Martin en métropole fin décembre 1999 ; il n'existait toutefois pas à cette date un système de surveillance permettant une description aussi fine des intoxications. Une augmentation des intoxications au CO liées à l'utilisation de groupes électrogènes au décours de la tempête de 1999 avait par exemple été notée dans la grande couronne parisienne [3]. En outre, tel que rapporté par les particuliers lors de l'administration des questionnaires d'enquête environnementale, le précédent de la tempête de 1999 a probablement facilité le recours immédiat à des groupes électrogènes car certains foyers s'étaient alors équipés de tel matériel. Bien que le lien entre coupure en alimentation électrique et utilisation de groupe électrogène soit établi, l'indicateur des pourcentages quotidiens de clients privés d'électricité, quelle que soit la durée des coupures au cours d'une journée, reflète davantage les dégâts infligés à la commune que le nombre de personnes exposées aux coupures.

Concernant le parcours de soins des malades, des particularités de prise en charge médicale ont été observées au décours de la tempête : augmentation du passage aux urgences et de l'hospitalisation, diminution du passage en caisson hyperbare. L'augmentation d'activité des services d'urgences dans les jours ayant suivi la tempête, liée à l'ensemble des recours hospitaliers pour des conséquences directes (traumatologie) et indirectes de la tempête (personnes âgées isolées et/ou souffrant de l'absence de chauffage, personnes sous respirateur privées de courant, malaises, anxiété, etc.) a pu conduire certains services d'urgence à orienter les patients vers des lits de services hospitaliers [4]. Les informations ont été recueillies auprès des professionnels de santé et auprès des personnes en charge des enquêtes médicales. Le service de médecine hyperbare de Bordeaux, compte tenu de la capacité d'accueil, a confirmé avoir reporté des séances d'oxygénothérapie programmées [5].

De la surveillance à l'action de santé publique

Les sources de production de CO en cause dans les intoxications survenues au décours de la tempête étaient très spécifiques, avec une majorité d'accidents domestiques liés à l'utilisation de groupes électrogènes. En dehors de coupures prolongées en alimentation électrique, ce motif est rarement rencontré dans l'habitat au niveau national, généralement à l'occasion de travaux importants, et quelques cas d'intoxications surviennent sporadiquement en milieu de travail ou autres lieux. Un accident mortel était ainsi survenu à Bordeaux lors de la Fête de la musique en juin 2006, où de jeunes musiciens avaient positionné un groupe électrogène dans la cave d'un bar afin de pouvoir brancher leurs instruments de musique. En outre, des intoxications liées à l'utilisation de groupes électrogènes ont pu être rapportées en métropole en lien avec des événements climatiques exceptionnels, tels que la tempête de neige survenue dans la Creuse en 2006 [6]. Des campagnes de prévention du risque d'intoxication ont par ailleurs été menées en Guyane, où l'utilisation de groupes électrogènes en milieu rural pallie parfois le défaut d'approvisionnement en électricité.

Par ailleurs, l'enquête de connaissances du risque CO menée en 2006 dans le Lot-et-Garonne, ainsi qu'une étude similaire conduite parmi les habitants d'un parc HLM du Morbihan, ont montré que le groupe électrogène est l'appareil à risque le moins bien identifié par la population, avec moins de la moitié des personnes l'identifiant comme appareil susceptible de produire du CO [7;8].

Le potentiel d'exposition que constituent les événements climatiques conduisant à des coupures prolongées d'électricité, associé à la méconnaissance du risque CO, témoignent de la nécessité d'améliorer la prévention des intoxications liées à des groupes électrogènes. De fait, différentes actions de prévention ont été déployées depuis le passage de la tempête Klaus. Fin 2009, une action de sensibilisation des magasins de bricolage et de grande distribution susceptibles de louer et/ou vendre des groupes électrogènes a été déployée par la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), afin qu'ils soient en mesure de relayer des messages de prévention auprès de leurs clients. Par ailleurs, une réflexion interministérielle sur l'étiquetage des groupes électrogènes se poursuit actuellement sous le pilotage de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie). L'apposition d'une signalétique sur le carton d'emballage des appareils ou l'insertion d'un dépliant dans le carton sont les pistes actuellement privilégiées, sachant que l'apposition directe d'une signalétique sur l'appareil ne peut se faire sans concertation européenne du fait du contexte réglementaire européen protégeant la libre circulation des marchandises. Par ailleurs, un *spot* radio sensibilisant spécifiquement la population sur les risques liés à l'utilisation des groupes électrogènes et chauffages d'appoint a été élaboré par l'Inpes en 2009. Il est notamment rappelé de placer systématiquement ces groupes électrogènes à l'extérieur de l'habitation. Ce *spot* pourra être diffusé localement lors d'une

Tableau 2 Signes cliniques et prise en charge médicale des personnes intoxiquées au monoxyde de carbone au décours de la tempête Klaus et durant la période de référence, France, Sud-Ouest, janvier 2009 | *Table 2 Clinical signs and health care management of carbon monoxide poisoning cases during storm Klaus and the reference period, south-western France, January 2009*

	Tempête Klaus (N=295) %	Période de référence (N=313) %	p
Présence de signes cliniques			
Oui	77	62	0,01
Prise en charge médicale			
Passage aux urgences	96	69	0,001
Admission en hospitalisation	32	16	0,03
Passage en caisson hyperbare	38	44	0,02

alerte météo s'accompagnant d'un risque de coupure d'électricité. De même, des « prêts à insérer », destinés à l'élaboration rapide de communiqués de presse, ont été diffusés à l'ensemble des services déconcentrés du ministère de la Santé et services de Protection civile par une circulaire interministérielle [9]. Enfin, un volet « alerte » a été directement intégré dans les bulletins de Météo-France : un message spécifique au risque CO est intégré dans les bulletins d'alerte météorologiques régionaux concernant des vigilances oranges ou rouges relatives à des risques de vents violents, d'importantes chutes de neige ou de grand froid.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des acteurs du dispositif de surveillance des intoxications au monoxyde de carbone en régions Aquitaine, Midi-Pyrénées et Languedoc-Roussillon, notamment les déclarants, les délégations territoriales des Agences régionales de santé, le Centre antipoison et de toxicovigilance de Toulouse et les Services communaux d'hygiène et de santé. Remerciements également à la Direction générale de la santé (DGS) et à l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

Références

- [1] Assemblée Nationale. Rapport d'information n°1836 sur les conséquences de la tempête du 24 janvier 2009 dans le Sud-Ouest, juillet 2009. Disponible à : http://www.assemblee-nationale.fr/13/dossiers/tempete_24-01-09.asp
- [2] Verrier A, Corbeaux I, Lasalle JL, Corbel C, Fouillhé Sam-Laï N, De Beaudoin C, *et al.* Les intoxications au monoxyde de carbone survenues en France métropolitaine en 2006. Bull Epidémiol Hebd. 2008;(44):425-8.
- [3] Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Île-de-France Réseau francilien de surveillance des intoxications domestiques par le monoxyde de carbone (1998-2002). Synthèse des données. Paris : Drassif ; 2002. 1p.
- [4] Cire Aquitaine. Point épidémiologique suite à la tempête du 24 janvier en Aquitaine, 28 janvier 2009. Bulletin de veille sanitaire. 2010;6:2-5. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/bvs/aquitaine/2010/bvs_aquitaine_2010_06.pdf
- [5] Service de médecine hyperbare, CHU de Bordeaux, communication personnelle.

[6] Gilles C, Aupetit C, Barret I. Intoxications au monoxyde de carbone au cours de la période des intempéries de neige en Creuse, France, janvier 2007. Bull Epidémiol Hebd. 2008(2);9-11.

[7] Coquet S, Flamand C. Enquête de perception du risque monoxyde de carbone en population générale. Lot-et-Garonne, septembre 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/monoxyde_de_carbone/index.html

[8] Guillois-Bécel Y, Tron I, Le Strat Y, Pennognon L, Gagnière B, Verrier A, *et al.* Connaissance des risques associés au monoxyde de carbone dans un parc HLM partiellement équipé de détecteurs de monoxyde de carbone, 2007, Morbihan, France. Bull Epidémiol Hebd. 2010;(33):356-9.

[9] Ministère de l'Intérieur, de l'Outre-mer et des Collectivités territoriales ; Ministère de la Santé et des Sports. Circulaire interministérielle DGS/EA2 n°2009-330 du 30 octobre 2009 relative à la campagne 2009-2010 de prévention et d'information sur les risques d'intoxication au monoxyde de carbone. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2009/09-11/ste_20090011_0100_0105.pdf

Intoxication massive à l'histamine après consommation de thon jaune (*Thunnus albacares*) chez des militaires français au Sénégal

Jean-Paul Demoncheaux (jp.demoncheaux@voila.fr)¹, Catherine Mazenot², Rémy Michel³

1/ Centre médical interarmées des éléments français au Sénégal, Dakar, Sénégal

2/ Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (Urmite), Institut de recherche pour le développement (IRD), Dakar, Sénégal

3/ Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, Saint-Mandé, France

Résumé / Abstract

Contexte – Le 26 novembre 2010, plusieurs cas de scombrotisme ont été détectés parmi les militaires français stationnés à Dakar, Sénégal. Cette intoxication chimique due à une grande quantité d'histamine dans l'aliment consommé est souvent confondue avec une réaction allergique.

Méthode – Une étude cas-témoins a été menée auprès des 237 convives du repas incriminé afin de confirmer la nature et d'identifier l'origine de cette intoxication. Des analyses bactériologiques et chimiques du repas témoin incriminé ont été réalisées.

Résultats – L'enquête épidémiologique a permis d'identifier 71 cas. Parmi les autres rations, 78 témoins ont été échantillonnés. Les symptômes habituels du scombrotisme ont été observés chez les cas : érythème (85,9%), céphalées (83,1%), pouls faible et rapide (59,1%), diarrhée (47,9%). Ces symptômes sont apparus de quelques minutes à 3 heures après le repas. La plupart des patients se sont rapidement rétablis avec l'administration d'un traitement antihistaminique et/ou symptomatique. Le thon a été le seul aliment associé significativement à la maladie (OR 36,3 ; IC95% [6,3-210,0]), avec un risque de maladie augmentant avec la quantité de thon consommée. Aucune contamination par des bactéries pathogènes n'a été détectée sur le repas témoin. En revanche, la concentration en histamine relevée dans l'échantillon de thon était de 4 900 mg/kg, soit 50 fois la limite autorisée par la réglementation européenne.

Conclusion – Cette intoxication alimentaire collective à l'histamine est unique de par le nombre élevé de personnes intoxiquées et le diagnostic de certitude apporté par les analyses chimiques des aliments à l'origine de l'intoxication.

Massive histamine poisoning after eating yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) among French soldiers in Senegal

Context – On 26 November 2010, an outbreak of scombroid fish poisoning occurred among the French Armed Forces in Dakar, Senegal. This chemical intoxication, due to high histamine concentration in fish, is often confused with allergic reactions.

Methods – A case-control study was undertaken among lunch attendees (237 guests) in order to confirm the nature and identify the origin of this outbreak. Chemical and bacteriological analyses were performed on food samples.

Results – Seventy-one cases were identified and 78 controls were randomly selected from lunch attendees. The usual symptoms for scombroid fish poisoning were observed in cases: flushing (85.9%), headache (83.1%), rapid/weak pulse (59.1%), and diarrhoea (47.9%). Symptoms occurred from within a few minutes up to three hours following the meal. Most patients quickly recovered with antihistamine and/or symptomatic treatment. Tuna was the only food item positively associated with illness (OR 36.3; 95%CI [6.3-210.0]), with a risk of illness increasing with the quantity of fish consumed. No bacteriological contamination was found in leftover food, but histamine concentration in tuna was found to be 4,900 mg/kg, almost 50-fold higher than the concentration allowed by European regulations.

Conclusion – The uniqueness of this collective food poisoning is due to the large size of scombroid fish poisoning case series and the chemical identification of the contaminated food items.

Mots clés / Key words

Scombrotisme, intoxication alimentaire, histamine / Scombroid fish poisoning, histamine poisoning, food-borne disease

Introduction

Le scombrotisme ou intoxication alimentaire à l'histamine est l'intoxication alimentaire due aux produits de la mer la plus fréquemment observée en Europe et dans le monde [1]. La plupart des cas sont observés après consommation de poissons de la famille des Scombridae (thon, bonites, maquereaux, ...), des Clupéidae (sardines, harengs), des Engraulidae (anchois) ou des Coryphaenidae (Coryphènes) [2]. Ces poissons ont en commun une forte concentration en histidine libre dans leurs tissus musculaires. L'histamine est produite par décarboxylation de l'histidine sous l'action d'enzymes bactériennes ou tissulaires. Cette dégradation est habituellement observée lors de mauvaises conditions de conservation du poisson (durée ou température trop élevée). Des bactéries des genres *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia* ou *Clostridium* ont été incriminées dans ce type de transformation. Elles constituent la flore normale du poisson ou proviennent d'une contamination exogène lors de la manipulation. Bien que la formation de l'histamine soit réduite lorsque la température de conservation est basse, des études ont montré que des bactéries comme *Morganella psychrotolerans* ou *Photobacterium phosphoreum* ont la capacité de produire de l'histamine entre 0 et +5°C [3].

Le 26 novembre 2010, un grand nombre de militaires français (71) stationnés à Dakar (Sénégal) ont présenté des symptômes ressemblant à une réaction allergique dans les heures suivant le déjeuner au mess. Les principaux symptômes rapportés étaient un érythème (de la face, du cou et du tronc), un prurit et des céphalées. En raison du grand nombre de patients, de la simultanéité des symptômes et d'une prise de repas en commun, une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) a été immédiatement suspectée. La nature des symptômes, leur apparition rapide et la présence de thon au menu ont rapidement fait penser à une intoxication à l'histamine. Une enquête cas-témoins a été menée afin de décrire cette intoxication collective, d'en identifier la source et de prendre rapidement les mesures de prévention nécessaires [4].

Matériels et méthodes

Les personnes ayant déjeuné au mess le 26 novembre 2010 représentaient la population cible de cette étude. Un cas était défini devant la survenue d'au moins un des symptômes suivants : érythème, céphalées, diarrhée, dans les 72 heures suivant le repas incriminé. Les témoins ont été randomisés parmi les autres rationnaires.

Chez les cas et les témoins, les aliments consommés pendant le repas, les antécédents d'allergie et les traitements en cours ont été enregistrés au moyen d'un questionnaire standardisé. De plus, pour les cas, ont été répertoriés les manifestations cliniques (début, durée, évolution) et les traitements administrés.

Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel Stata® (StataCorp, USA). Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du Chi2 de Pearson ou du test exact de Fisher lorsque nécessaire. Le test de Student ou les tests non-paramétriques ont été utilisés pour

Tableau 1 Scombrotisme chez des militaires français à Dakar (Sénégal) en 2010 : principaux symptômes observés dans les 72 heures suivant le repas incriminé, avec leur fréquence chez les 71 cas / *Table 1 Scombroid fish poisoning in the French Armed Forces in Dakar (Senegal) in 2010: main clinical manifestations with frequencies observed in 71 cases, in the 72 hours following the incriminated meal*

Manifestations cliniques		Pourcentage (%) et nombre de cas (entre parenthèses)
Dermatologiques	Érythème	85,9 (61)
	Prurit	28,2 (20)
Gastro-intestinales	Diarrhée	47,9 (34)
	Douleurs abdominales	35,2 (25)
	Nausées	23,9 (17)
	Dysphagie	12,7 (9)
	Vomissements	5,6 (4)
	Cédème buccal	5,5 (4)
	Neurologiques	Céphalées
Vertiges		42,2 (30)
Tremblements		33,8 (24)
Cardiorespiratoires	Pouls rapide et faible	59,2 (42)
	Malaise	36,6 (26)
	Dyspnée	19,7 (14)
Autres	Sensation de chaleur	87,3 (62)
	Faiblesse	70,4 (50)
	Larmoiement / conjonctivite	21,1 (15)

comparer les variables quantitatives. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour l'étude des facteurs associés à la maladie. Dans tous les cas, un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Des échantillons de selles prélevés chez 6 patients diarrhéiques ont été analysés pour la recherche de pathogènes bactériens ou parasitaires à l'Institut Pasteur de Dakar. La recherche ou la quantification de bactéries sulfito-réductrices en anaérobiose, de staphylocoques à coagulase positive et de salmonelles ont été effectuées dans les aliments composant le repas témoin. Les dosages de l'histamine, de la cadavérine et de la putrescine ont été réalisés par chromatographie en phase liquide à haute performance [5], sur 2 échantillons de la portion de thon composant le repas témoin, au Laboratoire national de référence de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) de Boulogne-sur-Mer.

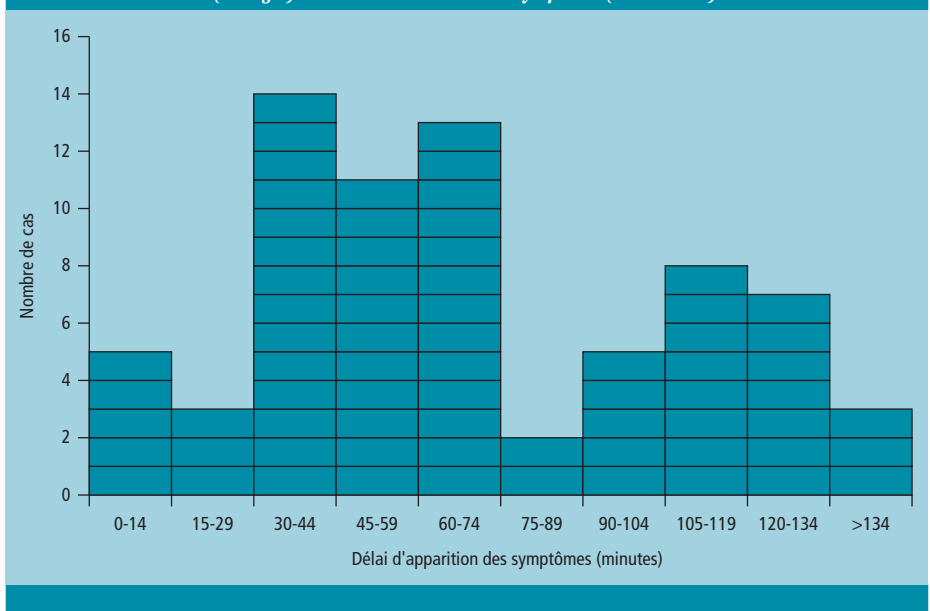
Résultats

Au total, 71 des 237 convives répondaient à la définition de cas (66 s'étant présentés au service médical dans l'après-midi du 26 novembre 2010 et 5 ayant été identifiés suite à l'administration du questionnaire), soit un taux d'attaque de 30,0%. Au total, 78 témoins ont été randomisés parmi les autres convives.

Les convives étaient en majorité de jeunes hommes en bonne santé. Les cas et les témoins étaient comparables sur la majorité des caractéristiques générales (répartition par genre, antécédents d'allergie, traitements chroniques), mis à part un âge plus élevé chez les témoins (34,8 vs. 30,2 ans, $p = 0,001$).

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : sensation de chaleur, érythème, céphalées, diarrhée, pouls faible et rapide (tableau 1). Chez tous les patients, les premiers symptômes

Figure 1 Scombrotisme chez des militaires français à Dakar (Sénégal) en 2010 : délai d'apparition des symptômes après le début du repas chez les 71 cas / *Figure 1 Scombroid fish poisoning in the French Armed Forces in Dakar (Senegal) in 2010: time to onset of symptoms (n=71 cases)*



sont apparus rapidement dans les 3 heures suivant le repas, avec une médiane de 60 minutes (figure 1). Parmi les 71 cas, 66 ont été pris en charge par le Service de santé des armées et 60 ont reçu un traitement. Parmi les 5 cas non pris en charge, 4 ont eu recours à une automédication. Parmi les malades, 53 (74,6%) ont reçu un traitement antiallergique, dont 52 (73,2%) un antihistaminique et 7 (9,9%) un corticoïde. Selon leurs symptômes, 29 patients (40,8%) ont reçu du paracétamol, 12 du racementroil (16,9%), 14 de la diosmectite (19,7%) et 3 du phloroglucinol (4,2%). Les symptômes étaient suffisamment sévères pour nécessiter la mise sous surveillance hospitalière de 16 patients (22,5%) et la perfusion de 14 (19,7%) d'entre eux. Dans la majorité des cas, les symptômes ont été rapidement résolus, les patients les plus affectés étant sortis d'hospitalisation le lendemain matin.

Pendant le repas, 3 plats de poisson ont été successivement servis : 130 portions de thon, 90 de requin et 40 de saumon. Le thon était le seul aliment associé positivement à la maladie ($p < 10^{-6}$; OR 36,3; IC95% [6,3-210,0]). Au contraire, le requin était négativement associé ($p < 0,001$; OR 0,1; IC95% [0,03-0,4]). Aucun autre aliment n'était retrouvé associé à la maladie (tableau 2). Parmi les 107 convives ayant choisi le thon, ceux qui en avaient mangé plus d'une part avaient un risque de maladie 3,6 fois plus élevé que ceux qui avaient consommé une part ou moins (analyse multivariée, $p = 0,003$).

Les analyses bactériologiques et parasitologiques des selles de patients diarrhéiques n'ont pas révélé la présence de micro-organismes pathogènes.

Les analyses bactériologiques des repas témoins n'ont pas montré d'écarts à la réglementation européenne. En revanche, la concentration en histamine dans le thon était de $4\,900 \pm 145$ mg/kg, soit près de 50 fois la limite fixée par la réglementation européenne (100 mg/kg) [6]. La concentration en putrescine était de 282 ± 1 mg/kg et celle de cadavérine de 300 ± 7 mg/kg.

Discussion

Cette étude a démontré que 71 membres des forces françaises stationnées à Dakar ont été intoxiqués à l'histamine suite à la consommation de thon le 26 novembre 2010. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande intoxication alimentaire collective de ce type jamais rapportée.

Le diagnostic de scombrototoxicité est généralement fondé sur la survenue de symptômes

immédiatement après la consommation d'aliments. Le diagnostic différentiel avec l'allergie est plus aisé si plusieurs personnes sont affectées simultanément dans un groupe ayant consommé le même aliment ou si les patients ont déjà consommé cet aliment précédemment sans réaction [7]. Si les symptômes correspondent au tableau clinique habituellement rencontré, que le délai entre la consommation et l'apparition des symptômes est court et que le patient a consommé un aliment connu pour provoquer ce type de pathologie, le diagnostic de scombrototoxicité est envisagé. Il peut être certifié par le dosage de l'histamine dans le plasma des patients en phase initiale ou dans l'aliment incriminé (restes du repas ou de matière première) [8].

Dans cet épisode, les symptômes classiques d'un scombrototoxicité ont été rapportés. Les manifestations cliniques sont connues pour apparaître dans l'heure qui suit l'ingestion de l'aliment incriminé et pour durer quelques heures [9]. Ce fut le cas dans l'épisode présent. La courbe épidémique a été marquée par deux pics consécutifs, probablement parce que certains convives ont dormi après le repas et ont découvert les symptômes seulement à leur réveil. L'intensité des symptômes était très variable, allant de formes pauci-symptomatiques jusqu'à des tableaux cliniques ayant nécessité une hospitalisation et une mise sous perfusion. Comme rapporté dans la littérature [2], la guérison était obtenue en moins de 24 heures, avec ou sans traitement. Dans l'épisode rapporté ici, le traitement de première intention était basé sur l'emploi d'antihistaminiques H_1 , conformément aux recommandations de la littérature [2;9]. D'autres auteurs proposent également l'utilisation d'antagonistes H_2 pour accélérer la guérison. Dans cet épisode, des corticoïdes ont été prescrits dans certains cas, bien que ces traitements, qui limitent la dégranulation des basophiles et donc la libération d'histamine, n'apportent rien puisque l'histamine est ici un xénobiotique ingéré. Dans la littérature, bien qu'une guérison spontanée soit rapportée pour la plupart des patients, des cas très sévères ont déjà été décrits. Plusieurs cas de chocs cardiovasculaires nécessitant des thérapeutiques lourdes suite à une intoxication à l'histamine ont été rapportés [10-13]. On peut raisonnablement penser que, dans une population en moins bonne santé ou d'âge extrême, l'ingestion du thon contaminé aurait pu avoir des conséquences plus graves que celles observées.

Les analyses bactériologiques effectuées sur l'échantillon de thon n'ont pas permis de mettre en évidence de contamination bactérienne, probablement parce qu'elles ont été effectuées sur un produit fini ayant subi une cuisson à $+150^\circ\text{C}$ sans recontamination ultérieure. En revanche, l'histamine étant thermostable, sa concentration n'est pas modifiée par la cuisson; ce qui explique l'intérêt de doser cette molécule même dans un aliment cuit. La réglementation européenne prévoit un seuil critique d'histamine pour les produits bruts de 100 mg/kg [6]. La réglementation américaine est plus restrictive avec une limite de 50 mg/kg [14]. Dans l'intoxication présente, la contamination par l'histamine a été confirmée avec une concentration bien au-delà des limites admises. Ici, comme rapporté dans une étude précédente [15], la quantité de poisson consommée a été corrélée au risque de développer des manifestations cliniques. Cette relation dose-réponse est un argument fort en faveur d'une relation de causalité entre la consommation de thon et la maladie. Bien que l'histamine soit reconnue comme l'agent responsable du scombrototoxicité [16], de nombreuses études n'ont pas permis de reproduire les manifestations cliniques suite à l'administration orale d'histamine à des volontaires. Sur la base d'expérimentations animales, certaines bioamines ont été considérées comme des potentialisateurs dans le sens où elles seraient capables de diminuer le catabolisme de l'histamine [8] ou d'augmenter la quantité d'histamine absorbée par le tractus gastro-intestinal [2;9]. Dans cette étude, la présence de cadavérine et de putrescine a été détectée dans le thon incriminé et a donc pu contribuer à la pathogénèse.

Le scombrototoxicité est une pathologie sous-diagnostiquée [7]. Des cas isolés peuvent facilement passer pour une allergie. Du point de vue sanitaire, cette pathologie peut être évitée par une approche fondée sur la maîtrise des risques. Le scombrototoxicité est fréquemment rencontré dans des pays à faible niveau de contrôle sanitaire mais également dans les pays disposant d'un système efficace de contrôle lors de comportements à risque des consommateurs (mauvaise conservation des denrées alimentaires après la pêche ou l'achat) [3]. Des données exhaustives manquent en France. Entre 1973 et 1996, 156 foyers, correspondant à 462 patients, ont été identifiés par le Centre antipoison et de toxicovigilance de Marseille [17]. De façon intéressante, 20 cas ont été rapportés en 1996 à Brest parmi des marins ayant consommé du poisson préalablement acheté lors

Tableau 2 Scombrototoxicité chez des militaires français à Dakar (Sénégal) en 2010 : nombre et pourcentage des cas et contrôles ayant rapporté la consommation des aliments suivants (n=149) / *Table 2* Scombroid fish poisoning in the French Armed Forces in Dakar (Senegal) in 2010: number and percentage of cases and controls reporting consumption of food items (n=149)

Aliment	Cas (n=71)		Contrôles (n=78)		P	OR	IC95%
	Nombre	%	Nombre	%			
Thon	69	97,2	38	48,7	<0,01	36,3	[6,3-210,0]
Carotte	44	62,0	47	60,2	0,83	1,1	[0,5-2,1]
Requin	4	5,6	27	34,6	<0,01	0,1	(0,03-0,4)
Riz	70	98,6	71	91,0	0,06 ^a	6,9	[0,8- 59,8]
Sauce	52	73,2	50	64,1	0,23	1,5	[0,8-3,1]
Saumon	1	1,4	5	6,4	0,21 ^a	0,2	[0,02-1,9]
Yaourt	64	90,1	69	88,5	0,74	1,2	[0,4-3,4]
Mousse au chocolat	1	1,4	1	1,3	1,0 ^a	1,1	[0,07-18,1]

^a Test exact de Fisher.

d'une escale à Dakar [18]. En France, les données récentes de surveillance des TIAC, établies par l'Institut de veille sanitaire, rapportent, entre 2005 et 2009, un total de 259 foyers d'intoxications à l'histamine déclarés aux autorités sanitaires [19-22]. Pour seulement 81 de ces foyers, le rôle causal de l'histamine a été confirmé. Le taux de confirmation des intoxications à l'histamine (31,2%) est inférieur à la moyenne des autres TIAC (41,5%), ce qui confirme les difficultés diagnostiques rencontrées. Avec une moyenne de 5,5 malades par foyer, 1 429 malades ont été enregistrés avec 513 cas confirmés (35,8% du total des patients). Parmi les patients, 185 (12,9%) ont été hospitalisés, dont 66 pour lesquels l'origine a été confirmée. Entre 1996 et 2005, en France, le décès d'un patient a été rapporté lors d'une intoxication ayant l'histamine comme agent suspecté [23]. Ainsi, le scombrotisme reste en France une cause importante d'intoxication alimentaire, probablement sous-estimée.

Conclusion

En conclusion, cet épisode de scombrotisme est un des plus importants jamais rapporté dans la littérature médicale, en termes de nombre de patients. La concentration en histamine dans l'aliment incriminé (thon) était très importante et des symptômes sévères ont été notés chez certains patients. Le scombrotisme doit être présent à l'esprit des médecins afin d'améliorer la prise en charge et la déclaration de cette pathologie d'apparition brutale.

Remerciements

À G. Duflos, Anses, Boulogne-sur-Mer ; C. Iacini, Centre médical interarmées des éléments français au Sénégal, Dakar ; F. de Laval, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées, antenne de Marseille ; E.M. Saware, Hôpital principal de Dakar, Sénégal.

Références

[1] De Haro L. Intoxications par organismes aquatiques. *Med Trop.* 2008;68(4):367-74. Disponible à : http://www.revuedemedecinetropicale.com/367-374_-_De_Haro_Conference.pdf

[2] Hungerford JM. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon.* 2010;56(2):231-43.

[3] Duflos G. Le risque histamine dans les produits de la pêche. *Bull Acad Vét France.* 2009;162(3):241-6.

Disponible à : <http://www.academie-veterinaire-defrance.org/bulletin/pdf/2009/numero03/241.pdf>

[4] Demoncheaux JP, Michel R, Mazenot C, Duflos G, Iacini C, Delaval F, *et al.* A large outbreak of scombroid fish poisoning associated with eating yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) at a military mass catering in Dakar, Senegal. *Epidemiol Infect.* 2011;5p. DOI:10.1017/S0950268811001701.

[5] Malle P, Vallé M, Bouquet S. Assay of biogenic amines involved in fish decomposition. *J AOAC Int.* 1996;79(1):43-9.

[6] Règlement (CE) n°1441/2007 de la Commission du 5 décembre 2007 modifiant le règlement (CE) n° 2073/2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. JOUE du 07/12/2007;L322:12-29. Disponible à : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2007/l_322/l_32220071207fr00120029.pdf

[7] Attaran RR, Probst F. Histamine fish poisoning: a common but frequently misdiagnosed condition. *Emerg Med J.* 2002;19(5):474-5.

[8] Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol.* 1986;17(2):91-128.

[9] Hughes JM, Merson MH. Current concepts fish and shellfish poisoning. *N Engl J Med.* 1976;295(20):1117-20.

[10] Borade PS, Ballary CC, Lee DK. A fishy cause of sudden near fatal hypotension. *Resuscitation.* 2007;72(1):158-60.

[11] Iannuzzi M, D'Ignazio N, Bressy L, De Sio A. Severe scombroid fish poisoning syndrome requiring aggressive fluid resuscitation in the emergency department: two case reports. *Minerva Anesthesiol.* 2007;73(9):481-3.

[12] Ascione A, Barresi LS, Sarullo FM, De Silvestre G. [Two cases of "scombroid syndrome" with severe cardiovascular compromise]. *Cardiologia.* 1997;42(12):1285-8. [en italien]

[13] Tursi A, Modeo ME, Cascella AM, Cuccorese G, Spinazzola AM, Miglietta A. [Scombroid syndrome with severe and prolonged cardiovascular involvement]. *Recenti Prog Med.* 2001;92(9):537-9. [en italien]

[14] U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Scombrotin (Histamine) Formation. In: *Fish and Fishery Products Hazards and Controls Guidance.* Fourth Edition; 2011. 468p. Disponible à : <http://www.fda.gov/Food/>

<http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/Seafood/FishandFisheriesProductsHazardsandControlsGuide/index.htm>

[15] Lavon O, Lurie Y, Bentur Y. Scombroid fish poisoning in Israel, 2005-2007. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(11):789-92. Disponible à : <http://www.ima.org.il/imag/ar08nov-10.pdf>

[16] Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ 2nd. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med.* 1991;324(11):716-20.

[17] De Haro L, Prost N, Arditti J, David JM, Jouglard J. Intoxications par scombridae. Expérience du Centre Anti-Poisons de Marseille. *Presse Med.* 1997;26(27):1294.

[18] Boutin JP, Puyhardy JM, Chianea D, Andreu P, Paez S, Fize L, *et al.* A propos d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à l'histamine survenue à Brest. *Bull Epidémiol Hebd.* 1997;25:116-7. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9725/beh_25_1997.pdf

[19] Institut de veille sanitaire. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2005 [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 5 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/tiac/donnees.pdf>

[20] Institut de veille sanitaire. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2006-2007 [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 8 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/surveillance/tiac/donnees_2007/Tiac_donnees_2006_2007.pdf

[21] Institut de veille sanitaire. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2008 [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2009. 6 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/surveillance/tiac/donnees_2008/tiac_donnees_2008.pdf

[22] Institut de veille sanitaire. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives. Données de la déclaration obligatoire, 2009 [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 6 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/surveillance/tiac/donnees_2009/tiac_donnees_2009.pdf

[23] Delmas G, Gallay A, Espié E, Haeghebaert S, Pihier N, Weill FX, *et al.* Les toxi-infections alimentaires collectives en France entre 1996 et 2005. *Bull Epidémiol Hebd.* 2006;(51-52):418-22. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/51_52/beh_51_52_2006.pdf

Les infections invasives à méningocoques en France en 2010

Isabelle Parent du Châtelet (i.parent@invs.sante.fr)¹, Muhamed-Kheir Taha², Agnès Lepoutre¹, Catherine Maine¹, Ala-Eddine Deghmane², Daniel Lévy-Bruhl¹

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

2/ Centre national de référence des méningocoques, Institut Pasteur, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – Le taux d'incidence annuel des infections invasives à méningocoque (IIM) se situe, depuis plus de vingt ans, entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. Les résultats de la surveillance épidémiologique pour l'année 2010 sont présentés ici.

Matériels et méthodes – Le suivi épidémiologique des IIM en France repose sur les données de déclaration obligatoire (DO) transmises à l'Institut de veille sanitaire et sur les résultats de typage des souches invasives par le Centre national de référence des méningocoques. Le taux estimé d'exhaustivité de la DO en France métropolitaine est estimé supérieur à 90% depuis 2005.

Résultats – L'incidence globale des IIM est en diminution depuis 2008. En 2010, 522 cas ont été déclarés dont 510 en France métropolitaine conduisant à un taux d'incidence corrigé pour la sous-notification de 0,89 pour 100 000 habitants. Les groupes d'âges les plus touchés sont les moins de 1 an, les 1-4 ans et les 15-19 ans. La baisse d'incidence entre 2009 et 2010 a été significative pour les IIM liées au sérotype C. Le sérotype B reste prédominant en France (74% des cas). L'incidence des IIM W135 est restée stable. Le sérotype Y a augmenté mais ne dépassait pas 5% des cas. La létalité des IIM en 2010 était de 10% (53 décès). La proportion des cas déclarés avec un *purpura fulminans* était de 26% (130 cas), la létalité étant de 23% pour ces cas contre 6% pour les autres ($p < 0,001$). En 2010, 55% des souches invasives circulantes appartenaient à trois complexes clonaux (ST-41/44, ST-32 et ST-11).

Conclusion – Les IIM restent en France majoritairement liées aux méningocoques de sérotype B ; la baisse de l'incidence des IIM C a débuté depuis 2003 et devrait se poursuivre du fait de l'introduction du vaccin conjugué méningococcique C dans le calendrier vaccinal en 2010.

Mots clés / Key words

Surveillance épidémiologique, infections invasives à méningocoques, France / Surveillance, invasive meningococcal disease, France

Introduction

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une bactérie exclusivement humaine. Les infections invasives à méningocoque (IIM) affectent surtout des sujets jeunes et la majorité des cas surviennent de manière sporadique en France. Les IIM se manifestent sous forme de méningite ou de méningococcémie, plus rarement d'arthrite ou de péricardite septique. La forme la plus sévère, reflétant le syndrome septique, est le *purpura fulminans*.

Parmi les 12 sérotypes décrits, les sérotypes A, B, C, Y et W135 sont les plus répandus parmi les souches invasives. La vaccination avec un vaccin polysaccharidique conjugué contre les méningocoques C a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2010 auprès des enfants âgés de 12 à 24 mois avec un schéma à une dose [1]. Une extension de cette vaccination a également été recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans.

La surveillance des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO). Elle permet notamment de détecter les situations épidémiques et les augmentations d'incidence et de décrire l'évolution annuelle de la maladie. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques (Institut Pasteur, Paris) contribue à la surveillance des clones épidémiques potentiels par les typages moléculaires de *N. meningitidis*.

Nous présentons ici l'évolution récente de l'épidémiologie des IIM en France et décrivons les cas survenus en 2010.

Matériel et méthodes

Tout cas suspect d'IIM doit être signalé immédiatement à l'équipe en charge de la veille sanitaire de l'Agence régionale de santé (ARS), qui évalue les mesures de prophylaxie pour les contacts proches (antibioprophylaxie et vaccination en cas de sérotype vaccinal A, C, W135 ou Y) et organise leur mise en œuvre [2]. Les critères de signalement et notification ainsi que la fiche de DO sont disponibles sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques>.

Le médecin déclarant, clinicien ou biologiste, remplit une fiche de déclaration qu'il adresse à l'ARS qui valide et regroupe les informations. Les fiches individuelles, complétées et validées, sont centralisées et analysées à l'InVS. Les cas déclarés à Mayotte sont inclus dans l'analyse depuis 2010 et, de ce fait, les données pour ce département sont exclues des analyses historiques.

Les souches sont envoyées par les laboratoires au CNR pour confirmation du diagnostic, du

sérotype, de l'antibiogramme et détermination du sérotype et du séro sous-type. En cas d'échec de la culture, l'isolat clinique peut être identifié par PCR révélant d'abord l'ADN génomique (gène *crgA*), puis déterminant le sérotype A, B, C, Y ou W135, par amplification des gènes de la capsule [3]. Les matériels positifs en PCR sont également envoyés au CNR. Un typage génétique est réalisé par MLST (*Multi Locus Sequence Typing*) systématiquement (souches ou PCR), par analyse des régions variables du gène *porA* (codant pour la protéine de membrane externe porine A) et *fetA* (codant pour la protéine de membrane externe FetA) [4].

Définitions

Classification des cas

Une méningite à méningocoque est définie par la présence de *N. meningitidis* dans le LCR (culture, PCR, examen direct) ou un LCR évocateur de méningite bactérienne associé à un *purpura* cutané ou à la présence d'antigènes solubles méningococciques (dans le LCR, le sang ou les urines).

Une méningococcémie est définie par la présence de méningocoque dans le sang ou au niveau d'une biopsie cutanée (culture ou PCR) ou par la notion de *purpura fulminans*.

Elles correspondent à la survenue de 2 cas ou plus parmi des personnes ayant eu des contacts proches ou appartenant à une même communauté ou collectivité. Pour chaque grappe, l'investigation cherche à identifier les cas coprimaires, les cas secondaires précoces, les cas secondaires tardifs et les cas liés sans contact direct selon les définitions de l'instruction de la Direction générale de la santé (DGS) [2].

Recueil de données et analyse

Les informations analysées sont basées sur les fiches de DO validées et les résultats transmis par le CNR. Du fait de l'anonymat des données transmises, les données de typage du CNR qui ne peuvent être mises en lien avec des données de DO (cas n'ayant pas fait l'objet d'une DO ou variables communes non renseignées) ne sont pas incluses dans l'analyse. Pour faciliter la présentation, le terme « séro-groupe » a été utilisé en remplacement de « génogroupe » lorsque le diagnostic a été fait par PCR. Le taux d'incidence (TI) national calculé est présenté brut et après correction pour la sous-notification. Le taux d'exhaustivité de la notification des IIM en France métropolitaine a été estimé par la méthode de capture-recapture à trois sources en 1996, 2000 et 2005. Pour 2010, les résultats issus de cette dernière étude de 2005 ont été utilisés pour corriger les taux d'incidence en France métropolitaine seulement (taux d'exhaustivité de 92% pour l'ensemble des IIM, de 94% pour les IIM B, de 95% pour les IIM C, et de 87% pour les IIM Y et W135) [5]. Les données démographiques utilisées sont issues des estimations localisées de population de 2009 et, pour le département de Mayotte, des données du recensement 2007 (source : Insee). Les proportions ont été comparées en utilisant le test du Chi2. Les taux d'incidence annuels ont été comparés par un test exact basé sur l'hypothèse d'une distribution de Poisson. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata® 11.0. La significativité statistique correspondait à un $p < 0,05$.

Résultats

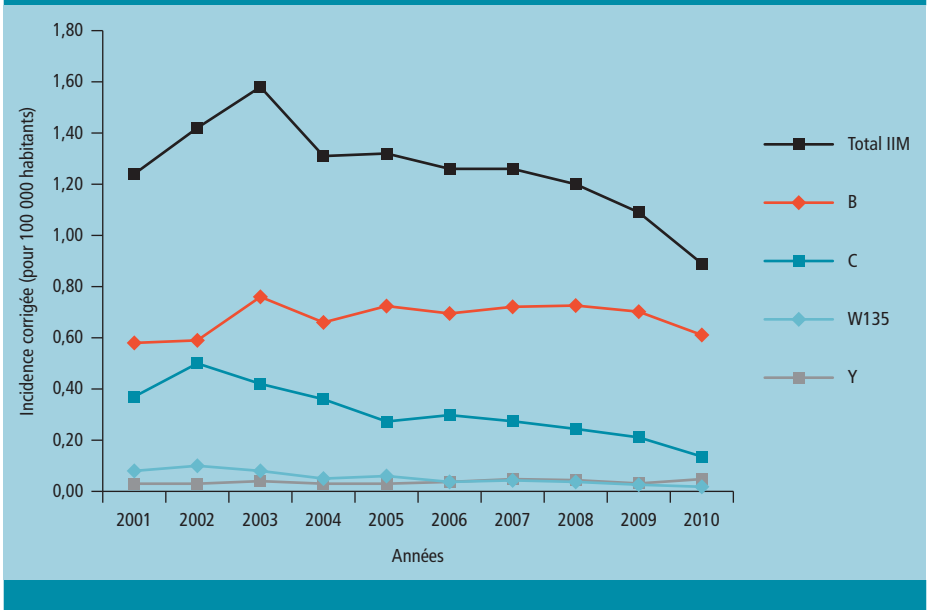
Évolution de l'incidence

Le nombre de cas d'IIM notifiés en 2010 a été de 522 dont 12 résidant dans les départements d'outre-mer (DOM). Le taux d'incidence (pour 100 000 habitants) des cas notifiés en France métropolitaine (FM) était de 0,81 et de 0,89 après correction pour la sous-notification. L'analyse faite sur les 10 dernières années montre qu'après un pic observé en 2003, en partie lié à l'élargissement de la définition de cas en 2002, le taux d'incidence des IIM est en baisse constante depuis 2008, cette baisse étant de 18% entre 2009 et 2010 ($p < 0,001$) (figure 1).

Incidence par séro-groupe

Parmi les 510 cas notifiés en FM en 2010, le séro-groupe était déterminé pour 483 cas (95%) : 359 étaient du séro-groupe B (74%), 81 du C (17%), 10 du W135 (2%), 26 du Y (5%) et 7 cas (1%) étaient soit de séro-groupe plus rares (1A, 3X), soit de séro-groupe indéterminé entre Y et W135 du fait de la détection d'antigènes solubles communs (1 cas), soit classé par le CNR comme non

Figure 1 Taux d'incidence annuels corrigés pour la sous-notification (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoque (IIM) et des IIM liées aux principaux sérogroupes, France métropolitaine, 2001-2010 | **Figure 1** Invasive meningococcal disease annual incidence rates (per 100,000 population) corrected for under-reporting, according to the main serogroups, metropolitan France, 2001-2010



groupables (2 cas). Parmi les 12 cas déclarés dans les DOM, 9 étaient du B, 1 du C, 1 du W135 et 1 du Y.

En France métropolitaine, le suivi de l'incidence corrigée pour la sous-notification pour les 4 principaux sérogroupes a montré que le taux d'incidence des IIM B avait été stable entre 2005 et 2009 et qu'il était passé de 0,70 en 2009 à 0,61/100 000 en 2010 (réduction non significative). Le taux d'incidence des IIM C est en diminution depuis 2002 et était en 2010 de 0,14/100 000, soit une baisse de 35% par rapport à 2009 ($p=0,002$). Le taux d'incidence des IIM W135 est resté stable (0,02/100 000 en 2010). Le seul séro-groupe non concerné par une baisse de l'incidence en 2010 est le séro-groupe Y, le taux d'incidence des IIM Y étant passé de 0,03 en 2009 à 0,05/100 000 (différence non significative).

Répartition géographique par départements de résidence des cas (taux bruts d'incidence) (figure 2)

En 2010, le département ayant le taux d'incidence le plus élevé était les Alpes-de-Haute-Provence (3,76/100 000 avec 6 cas). Trois autres départements avaient un taux d'incidence des IIM plus de 2 fois supérieur à la moyenne nationale non corrigée de 0,83/100 000 (France entière) : la Manche (3,21), la Somme (2,99) et les Pyrénées-Orientales (2,24). Treize départements n'ont pas déclaré de cas.

La répartition géographique des IIM B montre que les incidences plus élevées des IIM dans les Alpes-de-Haute-Provence, dans la Manche et dans la Somme étaient liées au méningocoque B, avec des taux respectifs de 3,13, 2,21 et 2,64/100 000. Trois autres départements avaient un taux d'incidence des IIM B plus de 2 fois supérieur à la moyenne nationale non corrigée de 0,59/100 000 (France entière) : Mayotte (1,61), les Ardennes (1,41), les Côtes-d'Armor (1,37) et le Nord (1,29). Dix-huit départements n'ont pas déclaré d'IIM B.

Pour les IIM C, 58 départements n'ont déclaré aucun cas et le taux d'incidence national était de 0,13/100 000. Le taux d'incidence le plus élevé a été observé dans la Meuse (1,03) et a dépassé les 0,5/100 000 dans 6 autres départements (Manche, Corse-du-Sud, Pyrénées-Orientales, Haute-Corse, Charente et Haut-Rhin).

Analyse par sexe et âge

Le sexe ratio H/F était de 1,24. Parmi les 522 IIM déclarées, le nombre de cas âgés de moins de 1 an était de 69 soit 13% des cas. Il était de 251 chez les moins de 15 ans soit 48% des cas et de 325 chez les moins de 20 ans soit 62% des cas.

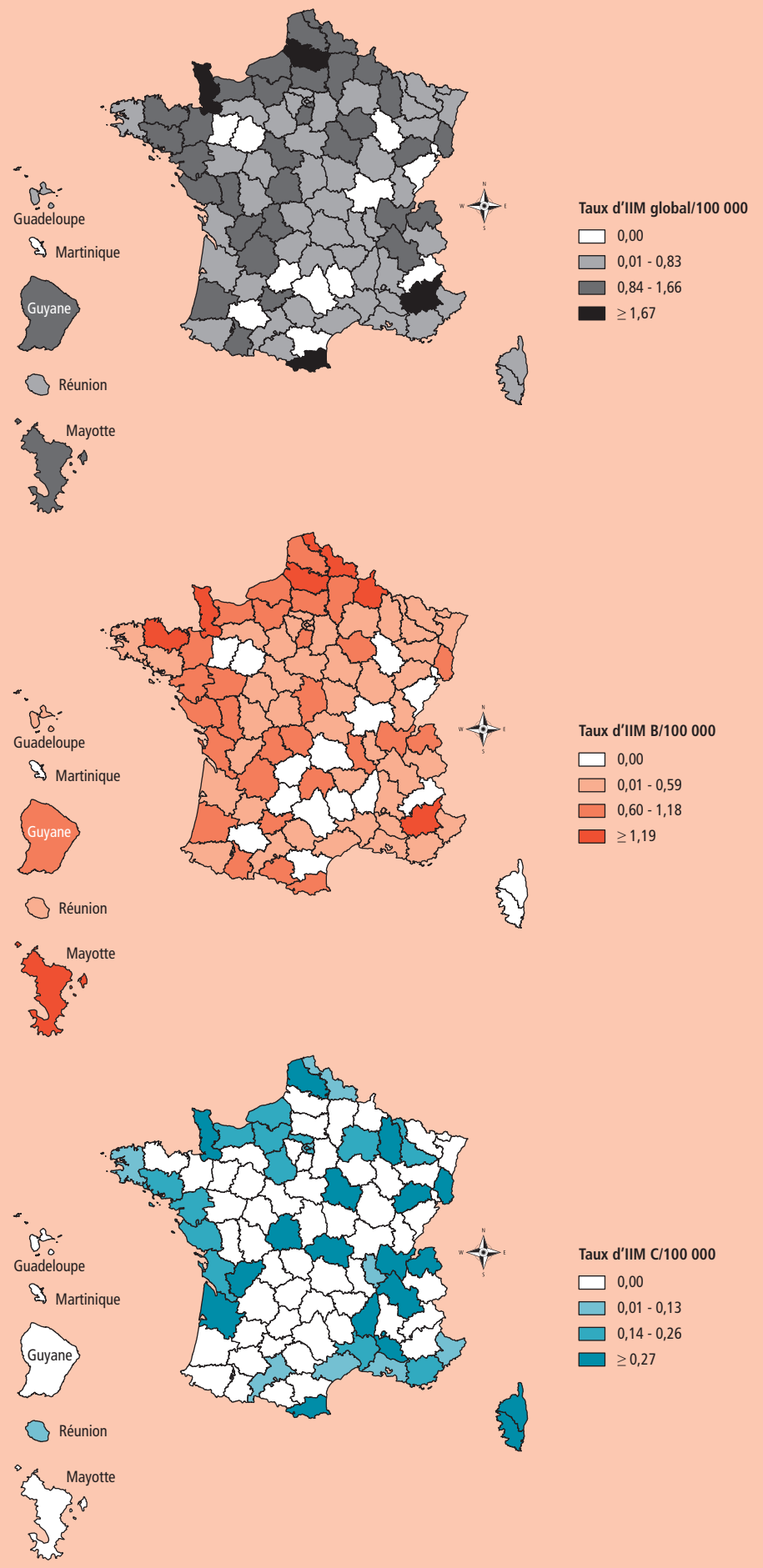
La baisse du taux d'incidence des IIM observée entre 2009 et 2010 (analyse sans les cas de Mayotte) a concerné essentiellement les enfants de moins de 1 an passant de 11,29 à 8,25 pour 100 000 (baisse de 27%, $p=0,05$) et les 15-19 ans passant de 2,56 à 1,82 pour 100 000 (baisse de 29%, $p=0,03$). Pour les autres groupes d'âges, le taux d'incidence en 2010 était de 3,60 chez les 1-4 ans, 0,97 chez les 5-9 ans, 0,69 chez les 10-14 ans, 1,42 chez les 20-24 ans et de 0,31 chez les sujets âgés de 25 ans ou plus, chiffres comparables à ceux observés en 2009 (figure 3).

Sérogroupes et âge

Le séro-groupe B était le séro-groupe prédominant dans toutes les classes d'âges en 2010 (figure 4). Parmi les cas pour lesquels le séro-groupe était connu, la proportion la plus élevée d'IIM dues au séro-groupe B s'observait chez les moins de 5 ans (85%).

Le séro-groupe C était impliqué en 2010 dans 31% des cas déclarés chez les 5-9 ans, 27% chez les 10-14 ans et 26% chez les 20-24 ans. La baisse de l'incidence des IIM C observée entre 2009 et 2010 a été plus marquée chez les 15-19 ans (baisse non significative de 48%, $p=0,08$) et les 25 ans et plus (baisse de 60%, $p < 0,001$), ces derniers n'étant pas ciblés par les recommandations vaccinales (figure 5). L'incidence annuelle des IIM C a diminué entre 2005-2008 et 2010 chez

Figure 2 Taux d'incidence bruts (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoques par département, tous sérogroupes et pour les sérogroupes B et C, France, 2010 / Figure 2 Crude incidence rates (per 100,000 population) of invasive meningococcal disease by district, all serogroups and serogroup B and C, France, 2010



Sources : données de la déclaration obligatoire.

Date de création de la carte : septembre 2011.

les moins de 1 an (baisse de 52%, $p < 0,001$) et les 1-4 ans (baisse de 66%, $p < 0,001$). Aucun cas d'IIM C n'est survenu en 2010 chez un sujet antérieurement vacciné par un vaccin polysidique conjugué anti-méningocoque C.

Les proportions les plus élevées de cas liés au W135 ont été observées en 2010 chez les 5-9 ans (6%) et les 50 ans et plus (9%).

La proportion du sérotype Y était en 2010 de 7,7% chez les 10-14 ans, de 8,5% chez les 15-19 ans et de 9% chez les 50 ans et plus. L'analyse des âges de survenue des IIM pour les 10 dernières années montre une baisse progressive des âges médian et moyen des IIM Y à partir de 2006, passant respectivement de 73 ans (IC95% [52-83]) et 62 ans (IC95% [49-75]) en 2006, à 20 ans (IC95% [17-28]) et 29 ans (IC 95% [18-40]) en 2010.

Gravité et pronostic de la maladie

Le nombre de patients avec *purpura fulminans* (PF) était de 130 cas, soit 25%. Cette proportion ne différait pas en fonction des principaux sérogroupes ; elle était de 23% pour les IIM B, stable depuis 2002 ; de 30% pour les IIM C et comparable à celle de 2009 ; de 26% pour les IIM Y, proportion la plus élevée observée sur les 10 dernières années ; et nulle pour les IIM W135.

L'évolution était connue pour 508 patients, soit 97% : 53 (10%) étaient décédés et 28 (6%) ont présenté des séquelles (précoces et rapportées sur la fiche de DO). Les séquelles les plus fréquemment citées sont les troubles neurologiques (12), les nécroses cutanées (11 dont 6 avec amputations).

Après avoir augmenté entre 1999 et 2002, passant de 10 à 16%, la létalité globale des IIM est stable depuis 2003 entre 10 et 12%. Comme pour les années antérieures, elle était en 2010 plus élevée en présence (30/129 soit 23%) qu'en l'absence (23/379 soit 6%) de *purpura fulminans* ($p < 0,001$).

En 2010, la létalité était de 11% pour le sérotype B, stable depuis 2005. Elle différait cependant avec l'âge, atteignant 41% chez les sujets de 60 ans et plus ($p < 0,001$) (tableau 1).

La létalité des IIM C déclarées était égale à 7% en 2010 (différence non significative avec la létalité des IIM B en 2010), ne différait pas selon le groupe d'âges et était comparable à celle observée en 2009 (10%) mais significativement plus basse qu'en 2008 (19%, $p = 0,02$). Cette différence restait significative après ajustement sur la présence de *purpura fulminans*.

Les létalités des IIM W135 et des IIM Y étaient respectivement de 10% et 18%, comparables à 2009 (7% et 18%).

Confirmation biologique et sites d'infections

Parmi les 522 cas notifiés en 2010, 510 (98%) ont été confirmés biologiquement. Si on classe les critères de confirmation biologique d'IIM par ordre de spécificité décroissante, ces critères étant mutuellement exclusifs, la répartition des cas d'IIM selon ces critères était la suivante :

Figure 3 Taux d'incidence annuels par groupes d'âges des infections invasives à méningocoque déclarées, France entière (hors Mayotte), 2009-2010 / Figure 3 Annual incidence rates of reported invasive meningococcal disease cases according to age groups, France (Mayotte not included), 2009-2010

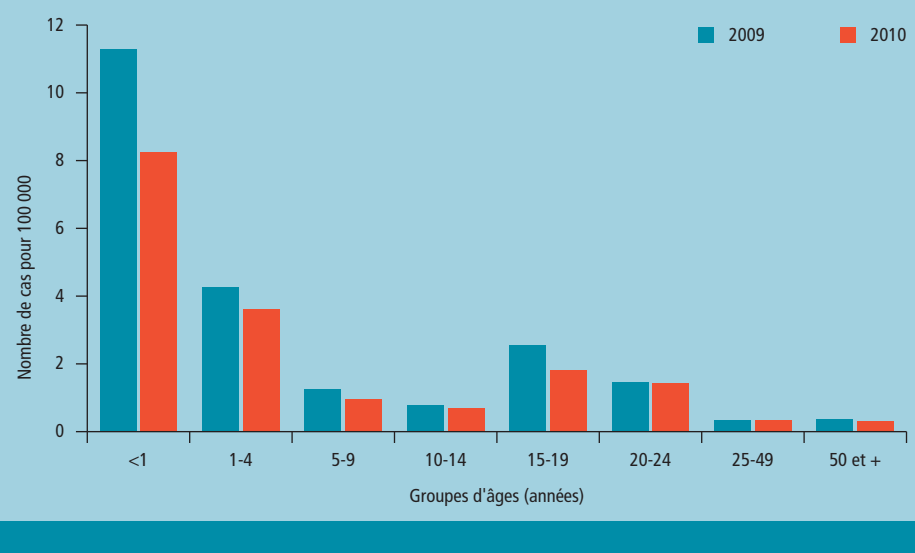


Figure 4 Distribution des cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupes et groupes d'âges, France entière, 2010 / Figure 4 Invasive meningococcal disease cases distribution according to the main serogroups and to age groups, France, 2010

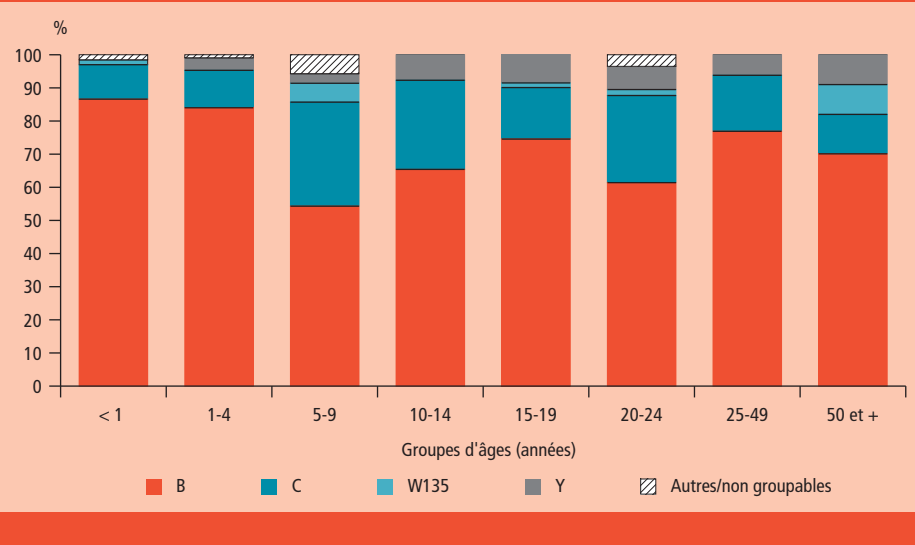
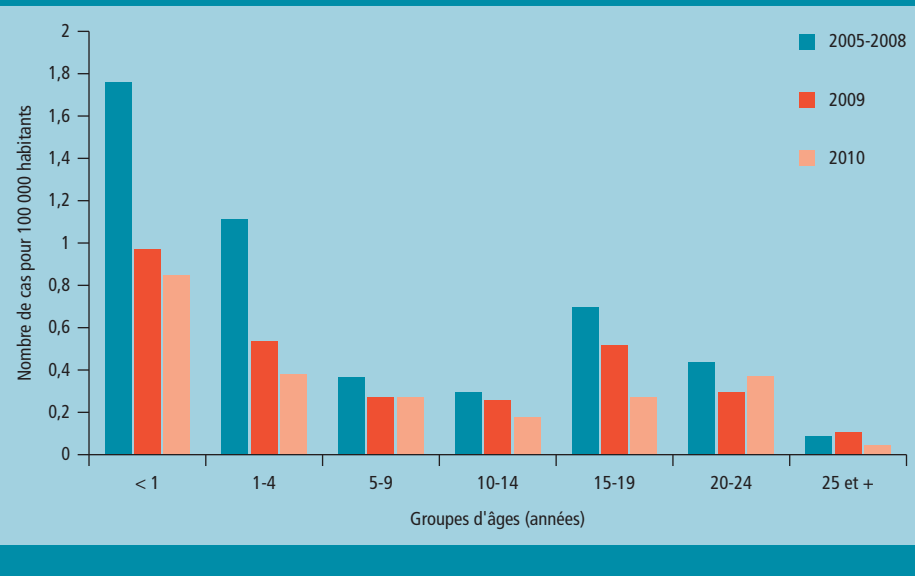


Figure 5 Taux d'incidence annuels des infections invasives à méningocoque C par groupes d'âges et par années, France entière (hors Mayotte), 2005-2008, 2009 et 2010 / Figure 5 Serogroup C invasive meningococcal disease annual incidence rates per age groups in 2005-2008, 2009 and 2010, France (Mayotte not included)



- isolement de *N. meningitidis*: 413 (80,9%) ;
- PCR positive : 86 (16,9%) ;
- présence de diplocoques Gram-négatif dans le LCR : 5 (1,0%) ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne associée à la détection d'antigènes solubles dans le sang, les urines ou le LCR : 4 (0,8%) ;
- pour 2 cas (0,4 %), la technique de confirmation biologique n'est pas précisée sur la fiche de DO alors que le sérotype a été identifié.

Parmi les 413 cas confirmés par culture, 132 ont également bénéficié d'un diagnostic par PCR.

Les 12 cas non confirmés biologiquement correspondaient à des cas notifiés devant la présence d'un *purpura fulminans* (7 cas) ou l'association de signes évocateurs de méningite bactérienne et de taches purpuriques (5 cas).

En prenant en considération les sites de confirmation biologique et les aspects cliniques, on a trouvé la notion concomitante de méningite et de méningococcémie chez 175 patients (33,5%), la notion de méningite seule chez 230 patients (44,1%) et la notion de méningococcémie seule pour 113 patients (21,6%). Pour les 4 cas (0,8%) ne répondant pas à ces définitions, la présence de méningocoque a été mise en évidence dans du liquide articulaire.

En 2010, le CNR a transmis à l'InVS des résultats de typage phénotypique et/ou génotypique pour 410 patients. Les typages ont été réalisés sur cultures (n=311), PCR (n=78) ou les deux (n=21). La mise en lien avec les données de DO a concerné 389 patients.

Le complexe clonal a été déterminé pour 368 malades. Les plus fréquents en 2010 étaient les complexes clonaux ST-41/44, ST-32 et ST-11 qui caractérisaient 55% des souches invasives circulantes. Les méningocoques B prédominaient au sein des CC ST-41/44, ST-32, ST-269, ST-213, ST-162 et ST-60. Le sérotype C prédominait parmi le CC ST-11, le sérotype Y parmi les ST-23 et ST-167 et le sérotype W135 parmi le CC ST-22 (figure 6). Les phénotypes émergents C:2a:P1.1,7 et C:NT:P1.1,7 du CC ST-11, qui représentaient 29% des souches de méningocoque C (24/85), représentaient encore 22% des souches en 2010 (15/66).

La surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques a montré que toutes les souches invasives isolées chez 346 malades et étudiées au CNR en 2010 étaient sensibles à la ceftriaxone, mais que 26% d'entre elles (n=89) présentaient une sensibilité réduite à la pénicilline G. Aucune souche résistante à la rifampicine ou à la ciprofloxacine n'a été détectée en 2010 en France (<http://www.pasteur.fr>).

Prévention dans l'entourage d'un cas

Pour 464 cas pour lesquels une chimioprophylaxie dans l'entourage proche a été rapportée sur la fiche de DO, le nombre moyen de personnes traitées était de 9,3 (écart-type=8,1) avec une médiane à 7. En collectivité, pour 247 cas concernés, il était de 20,3 (écart-type=24,2) avec une médiane à 12.

Dans l'entourage proche d'un cas de sérotype vaccinal (A, C, W135, Y), le nombre moyen de

Tableau 1 *Purpura fulminans* et létalité des infections invasives à méningocoque de séro groupe B et C par groupes d'âges, France entière, 2010 / **Table 1** *Haemorrhagic fulminant septicaemia (Purpura fulminans) and case fatality rates associated to serogroup B and C by age groups, France, 2010*

	Infections invasives à méningocoque B			Infections invasives à méningocoque C		
	Nombre de cas	% <i>Purpura fulminans</i>	Létalité en % ^a	Nombre de cas	% <i>Purpura fulminans</i>	Létalité en % ^a
<1 an	58	17	4	7	29	29
1-4 ans	89	34	9	12	25	0
5-14 ans	36	22	3	18	39	11
15-19 ans	53	23	13	11	36	9
20-24 ans	35	17	9	15	53	0
25-59 ans	64	23	8	14	7	8
>60 ans	33	15	41	5	0	0
Total	368	23	11	82	30	7

^a Létalité calculée pour l'ensemble des cas d'IIM B et C.

personnes vaccinées était, pour 72 cas, de 8,2 (écart-type=7,4) avec une médiane à 6. En collectivité, pour 29 cas, il était de 17,8 (écart-type=13,7) avec une médiane à 20.

Cas groupés

En 2010, 7 grappes de cas ont été identifiées et investiguées.

- Trois grappes d'IIM B :

- deux cas survenus à 2 jours d'intervalle chez un étudiant et un professeur d'un lycée en Ille-et-Vilaine, sans notion de contact direct entre eux, liés à des souches présentant des régions variables du gène *porA*, identiques (VR1=19-1 et VR22=15-11) et appartenant au complexe clonal ST-269 ;

- deux cas coprimaires chez deux frères dans le Nord (souche non caractérisée) ;

- deux cas survenus à 24 heures d'intervalle en Seine-Maritime chez des enfants appartenant à un même groupe familial élargi, sans notion de contact direct dans les jours précédents, liés à des souches de phénotype B:15:P1.16 du CC ST-32.

- Quatre grappes d'IIM C :

- deux cas coprimaires au sein d'une même fratrie dans l'Isère, liés à une souche de phénotype C:2a:P1.5 du CC ST-11 ;

- deux cas coprimaires survenus dans la même classe d'une école primaire dans le Morbihan ;

- deux cas survenus à 6 semaines d'intervalle dans un même groupe scolaire du Pas-de-Calais et liés à une souche de phénotype C:2a:P1.1,7 du CC ST-11, sans notion de contact direct entre les cas ;

- deux cas survenus dans la Manche à 11 jours d'intervalle chez des jeunes qui n'avaient pas eu de contact direct mais qui appartenaient au même groupe d'amis, liés à des souches C:2a:P1.5 du CC ST-11.

Par ailleurs, un regroupement temporel de 3 cas d'IIM C survenus dans un intervalle de 2 semaines et appartenant à un même groupe social estudiantin de la métropole lilloise, a conduit à la mise en œuvre par l'ARS Nord-Pas-de-Calais d'une campagne de vaccination antiméningococcique C auprès des étudiants exposés au sur-risque d'IIM C. Les cas étaient liés à des

souches du même CC ST-11 partageant les mêmes régions variables du gène *porA* (VR1=7-1 et VR2=1). Suite à la survenue, début 2011, de deux nouvelles IIM C liées directement et indirectement à la population d'étudiants, l'ARS a réalisé une campagne de promotion de la vaccination antiméningococcique C auprès des jeunes ciblés par les recommandations actuelles du rattrapage vaccinal.

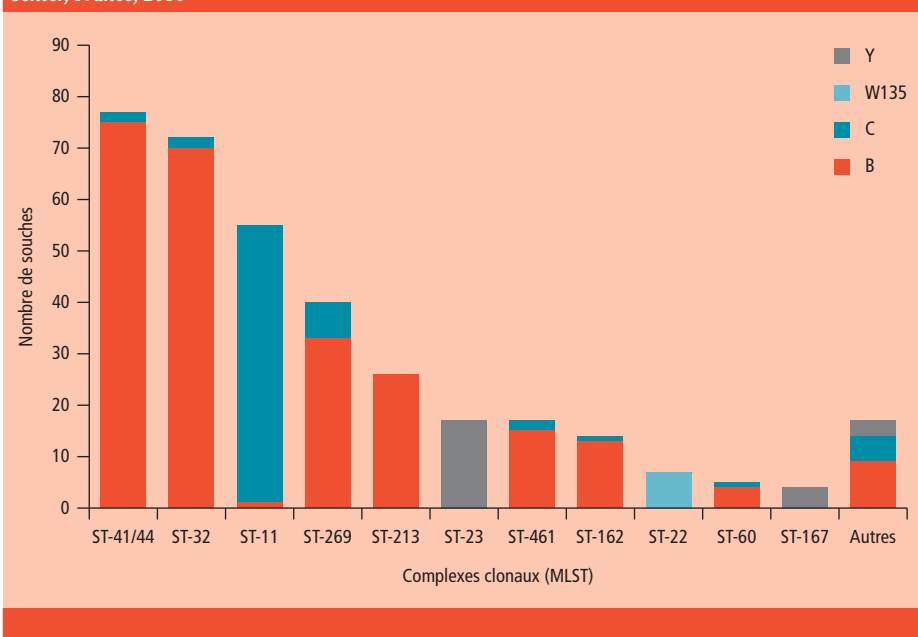
Discussion

Au cours des vingt dernières années, le taux d'incidence des IIM se situe entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. La diminution de l'incidence annuelle des IIM, observée depuis 2008, a été plus marquée en 2010 avec une baisse du nombre d'IIM de 18% entre 2009 et 2010. Cette tendance illustre le caractère cyclique de l'épidémiologie des IIM, la baisse pouvant être en partie liée à l'évolution de l'immunité de la population suite à la circulation de nouvelles souches [6]. Le dernier pic remonte à 2003. La diminution observée entre 2009 et 2010 concerne essentiellement les deux principaux sérogroupes B (baisse de 13%) et C (baisse de 35%). Le nombre annuel de cas d'IIM B déclarés se maintient cependant depuis 2005 entre 360 et 420 cas, alors que le nombre de cas déclarés d'IIM C est passé de 175 en 2006 à 82 en 2010, soit une baisse de 53%.

Les derniers pics d'incidence des IIM C, séro-groupe dont l'incidence annuelle apparaît plus cyclique que le B, datent de 1992 et 2002 [7]. La baisse notable des IIM C a débuté antérieurement aux recommandations vaccinales contre le méningocoque C parues en 2010 et préconisant une dose entre 12 et 24 mois et un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus [1]. Il est donc difficile d'évaluer la part de cette vaccination dans la baisse récente de l'incidence, d'autant que cette baisse a touché des groupes d'âges non ciblés (moins de 1 an et 25 ans et plus). Cependant, cette tendance devrait se poursuivre du fait de cette stratégie vaccinale. La couverture vaccinale issue de l'analyse des certificats de santé du 24^e mois pour les vaccins conjugués méningococciques C n'est pas encore disponible. Des données préliminaires issues de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires - EGB (CnamTS/InVS) estimaient, en juin 2011, une couverture vaccinale à près de 46% pour les enfants nés en 2009, ces chiffres étant supérieurs à des estimations préalables recueillies fin 2010 dans l'enquête « Vaccinoscopie » [8]. Les données de l'EGB sont cependant en faveur d'un rattrapage vaccinal au-delà de 24 mois très insuffisant (couverture vaccinale inférieure à 10% pour les adolescents nés avant 1998) pour entraîner une immunité de groupe protectrice des jeunes nourrissons de moins de 1 an non ciblés par le programme et chez lesquels l'incidence des IIM C reste la plus élevée.

Une autre caractéristique de l'épidémiologie des IIM en 2010 est la tendance à la hausse de l'incidence des IIM de séro-groupe Y. Cette augmentation se poursuit en 2011 où la proportion d'IIM Y est passée à 8% des cas de séro-groupe connu sur les 8 premiers mois de l'année 2011 (données préliminaires). Sur ces mêmes mois, en 2011, les âges médian et moyen des IIM Y, respectivement égaux à 18 ans (IC95% [11-22]) et à 28 ans (IC95% [16-40]) étaient comparables

Figure 6 Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque déclarés selon les principaux complexes clonaux (*Multi Locus Sequence Type*) et sérogroupes identifiés au Centre national de référence, France entière, 2010 / **Figure 6** *Distribution of invasive meningococcal disease cases reported by main clonal complex (Multi Locus Sequence Type) and serogroups identified at the National Reference Center, France, 2010*



à ceux observés en 2010. Le rajeunissement de l'âge des cas d'IIM Y pourrait s'expliquer par l'apparition de souches Y plus invasives que celles observées antérieurement. Une augmentation du nombre d'IIM Y a été décrite en Suède entre 2000 et 2010 et mise partiellement en lien avec l'émergence d'un clone spécifique (sous-type P1.5-2,10-1,36-2, ST-23, fetA allèle F4-1) appartenant au complexe clonal ST-23; ce clone représentait plus de la moitié des souches Y isolées en 2010 [9]. En France, les souches de séro groupe Y appartiennent en majorité au complexe clonal ST-23. Parmi les souches caractérisées au CNR et pour lesquelles l'ensemble des marqueurs est disponible (marqueurs identifiés en systématique depuis 2009), un clone ayant les mêmes caractéristiques que celui observé en Suède représentait 15% des souches Y en 2009, 21% en 2010 et 10% sur les premiers mois de 2011. Un suivi spécifique des souches Y a été mis en place par le CNR.

En ce qui concerne les mesures de prévention de la transmission du germe autour d'un cas d'IIM [2], le nombre moyen de personnes recevant une antibioprophyllaxie est stable depuis 2006 (entre 9 et 11 pour les contacts proches et entre 20 et 26 pour les contacts en collectivités). Depuis 2002, la proportion de cas secondaires est inférieure à 1,5% et était de 0,8% en 2010.

Depuis 2003, plus de 95% des fiches de DO apportent une information sur l'évolution. La létalité des IIM est stable depuis 2003 et située entre 10 et 12%. Elle était de 10% en 2010 et, comme les années antérieures, significativement plus élevée en présence de *purpura fulminans* (25% vs. 6%, $p < 0,001$). Elle a cependant significativement baissé en 2010 par rapport à 2008 pour les IIM C sans que cette baisse puisse être expliquée par l'évolution de la distribution par groupe d'âges ou en fonction des complexes clonaux.

Remerciements

Nous remercions tous les acteurs de la DO, cliniciens, biologistes et les professionnels des Agences régionales de santé, ainsi que Mireille Allemand (InVS) pour la cartographie.

Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(10-11):101-56.
- [2] Direction Générale de la Santé. Instruction N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/meningite-informations-a-destination-des-professionnels-de-sante.html>
- [3] Taha MK. Simultaneous approach for non-culture PCR-based identification and serogroup

prediction of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol. 2000;38(2):855-7.

[4] Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev. 2007;31(1):89-96.

[5] Berger F, Parent du Châtelet I, Bernillon P, Galley A. Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005: évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à trois sources. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 46 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2010/Surveillance-des-IIM-en-France-metropolitaine-en-2005-Methode-de-capture-recapture-a-3-sources>

[6] Deghmane AE, Parent du Châtelet I, Szatanik M, Hong E, Ruckly C, Giorgini D, et al. Emergence of new virulent *Neisseria meningitidis* serogroup C sequence type 11 isolates in France. J Infect Dis. 2010;202(2):247-50.

[7] Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Maine C, Deghmane AE, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2010;(31-32):339-43.

[8] Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H, Le Danvic M. Vaccinologie : couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C. Médecine & Enfance. 2011;31(5):205-8.

[9] Hedberg ST, Toros B, Fredlund H, Olcen P, Molling P. Genetic characterisation of the emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010. Euro Surveill. 2011;16(23):1-7.

Déterminants associés à la non-vaccination A(H1N1)2009 chez les femmes enceintes de l'étude Coflupreg, France

Romain Freund¹, Camille Le Ray^{1,2}, Caroline Charlier^{2,3}, Carolyn Avenell¹, Van Truster⁴, Jean-Marc Tréluyer⁵, Dounia Skalli⁶, Yves Ville⁷, Odile Launay^{2,4*}, François Goffinet (francois.goffinet@cch.aphp.fr)^{1,2*} pour le groupe d'étude Inserm Coflupreg**

1/ Inserm U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

2/ Université Paris Descartes, Faculté de médecine, Paris, France

3/ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Necker-Enfants malades, Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Paris, France

4/ Inserm CIC BT505 ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, Paris, France

5/ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker-Enfants malades, Unité de recherche clinique, Paris, France

6/ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Maternité de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France

7/ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Maternité de l'Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

* Les deux derniers auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.

** Membres du groupe d'étude Inserm Coflupreg : O. Launay, P. Loulergue, V. Truster, C. Villeret, M. Cervantes-Gonzales (Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, Hôpital Cochin) ; F. Goffinet, V. Tsatsaris, C. Le Ray, D. Cabrol (Maternité Port-Royal, Hôpital Cochin) ; C. Charlier, M. Lecuit, O. Lortholary (Service de maladies infectieuses, Hôpital Necker-Enfants malades) ; Y. Ville, S. Parat (Maternité Necker-Brune, Hôpital Necker-Enfants malades) ; J. Lepercq, C. Francoual (Maternité, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul) ; P.H. Jarreau (service de néonatalogie, Hôpital Cochin) ; F. Rozenberg, A. Krivine (service de virologie, Hôpital Cochin) ; M. Leruez-Ville (service de virologie, Hôpital Cochin) ; S. Van der Werf (Centre national de référence grippe, Institut Pasteur) ; J.M. Tréluyer (service de pharmacologie, Hôpital Cochin) ; F. Batteux (service d'immunologie biologique, Hôpital Cochin) ; M.L. Gougeon (Unité Immunité virale, biothérapie et vaccins, Institut Pasteur).

Résumé / Abstract

Contexte – En octobre 2009, le gouvernement français a organisé une campagne de vaccination nationale et gratuite contre la grippe pandémique A(H1N1), ciblant en particulier les femmes enceintes. Cette analyse a pour objectif d'étudier les déterminants associés à la non-vaccination des femmes enceintes.

Méthode – Entre le 12 octobre 2009 et le 3 février 2010, 882 femmes enceintes ont été aléatoirement incluses dans une cohorte prospective conduite dans 3 maternités parisiennes (cohorte Coflupreg).

Résultats – Parmi les 822 femmes incluses, 555 (62,9%) n'ont pas été vaccinées jusqu'à l'accouchement. Les déterminants associés à cette non-vaccination étaient : l'origine géographique (Afrique subsaharienne, $ORa=5,4$ [2,3-12,7], Afrique du Nord, $ORa=2,5$ [1,3-4,7] et Asie, $ORa=2,1$ [1,7-2,6] comparées à la France et à l'Europe) et la catégorie socioprofessionnelle (artisans, commerçants et chefs d'entreprise, $ORa=2,3$ [2,0-2,6], professions intermédiaires, $ORa=1,3$ [1,0-1,6], employés et ouvriers, $ORa=2,5$ [1,4-4,4] comparées aux cadres et professions intellectuelles supérieures).

La probabilité d'être vaccinée était plus élevée chez les femmes ayant été vaccinées contre la grippe saisonnière dans les cinq années précédentes ($ORa=0,6$ [0,4-0,8]) et chez celles ayant arrêté de fumer ($ORa=0,6$ [0,4-0,8]).

Conclusion – Dans cette cohorte, la couverture vaccinale antigrippale A(H1N1) était faible, particulièrement chez les femmes enceintes d'origine étrangère non-européenne et chez celles appartenant aux catégories socioprofessionnelles moins favorisées. Afin d'améliorer leur efficacité, les futures campagnes de vaccination pourraient être adaptées à ces populations.

Determinants of non-vaccination against A(H1N1)2009 influenza in pregnant women from COFLUPREG study, France

Introduction – In October 2009, the French government organized a nationwide, free of charge vaccination campaign against pandemic influenza A(H1N1), targeting mainly pregnant women. The study objective was to evaluate factors associated with non-vaccination in pregnant women.

Methods – Between 12 October 2009 and 3 February 2010, 882 pregnant women were randomly included in a prospective cohort conducted in three maternity hospitals in Paris (COFLUPREG cohort).

Results – Among the 822 women included, 555 (62.9%) did not get vaccinated until delivery. Determinants associated with non-vaccination were: geographic origin (Subsaharan African origin, adjusted Odds Ratio, $aOR=5.4$ [2.3-12.7], North African origin, $aOR=2.5$ [1.3-4.7] and Asian origin, $aOR=2.1$ [1.7-2.6] compared to French and European origins) and socio-professional categories (farmers, craftsmen and tradesmen, $aOR=2.3$ [2.0-2.6], intermediate professionals, $aOR=1.3$ [1.0-1.6], employees and manual workers, $aOR=2.5$ [1.4-4.4] compared to managers and intellectual professionals).

The probability of receiving pandemic influenza vaccine was higher among women vaccinated against seasonal flu in the five previous years ($aOR=0.6$ [0.4-0.8]) and among those who stopped smoking ($aOR=0.6$ [0.4-0.8]).

Conclusion – In this cohort, vaccine coverage against A(H1N1) influenza was low, in particular in pregnant women from non-European countries and those belonging to a less advantaged socio-economic status. To improve their effectiveness, future vaccination campaigns should be more specifically tailored for these populations.

Mots clés / Key words

Grippe, A(H1N1), vaccin, grossesse, promotion de la santé, disparités d'accès aux soins / Influenza, A(H1N1), vaccine, pregnancy, health promotion, healthcare disparities

Introduction

Même si la pandémie grippale liée au virus A(H1N1)2009 n'a pas eu la gravité redoutée par les services de santé publique, elle peut être utilisée comme exemple d'une mobilisation générale des systèmes de soins nationaux dans une campagne de vaccination globale d'une population [1]. Les femmes enceintes sont à haut risque de forme grave de grippe pandémique et étaient donc une cible prioritaire pour la vaccination A(H1N1) [2;3]. En France, il a été recommandé de vacciner toutes les femmes enceintes après le premier trimestre de grossesse par l'administration d'une dose de vaccin sans adjuvant (Panenza®) [4].

Le vaccin a été administré, gratuitement, dans des centres dédiés à la vaccination contre la grippe pandémique. Le 20 novembre 2009, le vaccin Panenza® était disponible et les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse ont été invitées à se faire vacciner. En France, la vaccination contre le virus A(H1N1) était proposée à l'ensemble de la population [5]. Au 18 janvier 2010, seulement 7,95% de la population française était vaccinée et seulement 22,7 % des femmes enceintes [6].

L'objectif de cette étude était d'analyser les déterminants liés à la non-vaccination contre le virus de la grippe pandémique dans une population de femmes enceintes. Les données d'une cohorte prospective conduite durant la campagne de

vaccination française de 2009 ont été utilisées pour répondre à cette question.

Méthode

Population de l'étude

L'étude Coflupreg (« Cohort on Flu during Pregnancy »), étude prospective conduite dans trois maternités de niveau 3 à Paris, avait pour objectifs de déterminer l'expression clinique, les caractéristiques biologiques et l'impact materno-fœtal de la grippe pandémique A(H1N1) durant la grossesse. Entre le 12 octobre 2009 et le 3 février 2010, 919 femmes enceintes ont été tirées au sort parmi les femmes enceintes suivies dans ces maternités, afin d'inclure 45 femmes chaque

jour et ainsi obtenir un échantillon représentatif des femmes enceintes de ces maternités. Les femmes enceintes de 12 à 35 semaines de grossesse étaient éligibles si elles étaient âgées de 18 ans ou plus et francophones. Les patientes ayant présenté une grippe A(H1N1), documentée sur le plan virologique ou déjà vaccinées contre le virus A(H1N1) n'étaient pas incluses. Au total, 919 femmes ont été incluses dans la cohorte Coflupreg. La méthodologie détaillée de ce travail et une analyse plus complète ont été publiées récemment [7].

Parmi ces 919 femmes, 37 ont été exclues pour l'analyse spécifique des déterminants associés à la non-vaccination (retrait de consentement [n=3], accouchement avant la date de disponibilité du vaccin [n=8], perdue de vue [n=26]). La population d'étude est donc constituée de 882 femmes ayant accouché entre octobre 2009 et août 2010.

Déroulement de l'étude

À l'inclusion étaient recueillies : les caractéristiques sociodémographiques (âge de la mère, origine géographique, style de vie (seule ou en couple), catégorie socioprofessionnelle, données médicales (co-morbidité associée, symptôme grippal avant l'inclusion, vaccination antigrippale au cours des cinq dernières années, consommation tabagique) et obstétricales (antécédent obstétrical au cours d'une grossesse précédente, gestité, parité, grossesse gémellaire, âge gestationnel à l'inclusion, complication de la grossesse en cours) et les facteurs associés à un risque d'exposition virale et de diffusion de la maladie (nombre d'enfants de moins de 18 ans à domicile, travail en contact avec des enfants, professionnel de santé et professionnel en contact répété avec le public).

La co-morbidité associée à un fort risque de survenue des formes grippales sévères a été définie par la présence d'au moins une des pathologies suivantes : maladie pulmonaire chronique (asthme inclus), cardiopathie sévère, néphropathie sévère chronique, neuropathie sévère, myopathie sévère, anémie falciforme, diabète, immunodéficience, obésité morbide et alcoolisme avec hépatite chronique.

Un antécédent obstétrical lors de la grossesse précédente était défini par la présence d'au moins un des événements suivants : fausse couche tardive (entre 14SA+0j et 21SA+6j), accouchement prématuré (entre 22SA + 0j et 36SA+6j) et antécédent de prééclampsie/hypertension artérielle (HTA) gravidique, retard de croissance intra-utérin (RCIU)/hypotrophie fœtale, malformation fœtale ou mort fœtale *in utero*.

Une complication de la grossesse était définie par la survenue d'au moins une des pathologies suivantes : *placenta prævia*, pyélonéphrite, HTA gravidique/prééclampsie, diabète gestationnel, suspicion de RCIU, malformation fœtale, menace d'accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes.

À chaque visite mensuelle de suivi de grossesse et à l'accouchement, les informations concernant le déroulement de la grossesse, la vaccination contre la grippe A(H1N1), les symptômes grippaux et une infection à virus A(H1N1) étaient

collectées. Pour cette étude, le consentement libre et éclairé de chaque patiente a été recueilli.

Méthodes statistiques

Afin de comparer les effectifs et les pourcentages, le test du Chi 2 a été utilisé, ou le test exact de Fisher si les effectifs (observés ou attendus) étaient inférieurs à 5. Les associations entre les déterminants et la non-vaccination contre la grippe pandémique ont été étudiées en utilisant une analyse univariée. Les déterminants avec une p-value inférieure à 0,20 en analyse univariée ont été inclus dans le modèle final de régression logistique. Les caractéristiques de la population différaient entre les trois maternités. C'est pourquoi un modèle de *cluster*, tenant compte de l'effet centre, a été utilisé en ajustant le modèle de régression logistique sur la maternité. Cet ajustement a été effectué en incluant l'estimation des variances Huber/White/Sandwich [8] dans le modèle de régression logistique. Une recherche systématique des interactions entre les déterminants avec une p-value inférieure à 0,20 en analyse univariée a été effectuée.

La gestion des données et l'analyse statistique ont été effectuées en utilisant Stata® pour Windows (Version 10.0 College Station, Texas, USA).

Résultats

Population d'étude

Les profils démographiques et les caractéristiques cliniques de la population d'étude sont décrits dans le tableau 1. À l'inclusion, 21% des patientes étaient au premier trimestre de grossesse, 46% au deuxième trimestre, et 32% au troisième. Parmi les 882 patientes incluses, 555 (62,9%) n'étaient pas vaccinées.

Facteurs associés à la non-vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)

Les déterminants associés de façon significative à la non-vaccination contre le virus de la grippe A(H1N1)2009 en analyse univariée sont présentés dans le tableau 1. En analyse multivariée, les déterminants associés à la non-vaccination étaient : l'origine géographique (Afrique subsaharienne, *odd ratio* ajusté ORa=5,4 [2,3-12,7], Afrique du Nord, ORa=2,5 [1,3-4,7] et Asie, ORa=2,1 [1,7-2,6] comparées à la France et à l'Europe), et la catégorie socioprofessionnelle (artisans, commerçants et chefs d'entreprise, ORa=2,3 [2,0-2,6], professions intermédiaires, ORa=1,3 [1,0-1,6], employés et ouvriers, ORa=2,5 [1,4-4,4] comparés aux cadres et professions intellectuelles supérieures) (tableau 2).

La probabilité d'être vaccinée était plus élevée chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe saisonnière au cours des cinq dernières années (ORa=0,6 [0,4-0,8]) et chez celles ayant arrêté de fumer avant ou tôt durant la grossesse (ORa=0,6 [0,4-0,8]) en comparaison avec les femmes non-fumeuses. Le taux de non-vaccination a augmenté significativement après novembre (décembre, ORa=7,5 [6,9-8,2], janvier ORa=35,4 [10,8-116], comparé à novembre). L'âge gestationnel à l'inclusion n'était pas associé à la non-vaccination (données non présentées).

Discussion

En dépit des recommandations, une large proportion (62,9%) des patientes de notre cohorte n'a pas été vaccinée contre la grippe pandémique, en particulier les femmes d'origine étrangère non-européenne et les femmes ayant une catégorie socioprofessionnelle moins favorisée.

Le pourcentage de femmes non vaccinées contre la grippe pandémique dans cette étude est de l'ordre de ceux estimés à partir, d'une part, des données de l'Assurance maladie par l'Institut de veille sanitaire (InVS) (77,3%) [6] et d'autre part, de l'Enquête périnatale 2010 (71%) [9]. Cependant, il faut signaler que les femmes préalablement vaccinées ne pouvaient être incluses dans la cohorte. En France, la vaccination a été effectuée dans des centres spécialement dédiés, facteur limitant la possibilité des médecins de famille à promouvoir la vaccination [5]. Aux États-Unis, le pourcentage de femmes enceintes vaccinées était supérieur lorsque la vaccination était proposée par le médecin de famille ou par des professionnels de santé [10]. Cependant, d'autres facteurs ont pu influencer la décision des femmes enceintes au regard de la vaccination et les résultats de Coflupreg apportent des informations complémentaires concernant les déterminants associés à la non-vaccination.

Dans notre étude, les femmes d'origine étrangère non-européenne étaient plus souvent non-vaccinées. Des études anciennes ont montré que la couverture vaccinale de la grippe saisonnière dépendait de l'origine géographique [11;12]. Cette disparité peut être expliquée par un défaut d'accès à l'information dans les populations d'origine étrangère non-européenne ou leur réticence face aux médecines occidentales. Il a aussi été montré qu'un déterminant clé de l'accès à la vaccination était le taux de remboursement du vaccin [13]. Cependant, en France, le vaccin étant gratuit et disponible pour tous, la barrière économique ne peut être invoquée. Or, les catégories socioprofessionnelles autres que les cadres et professions intellectuelles supérieures (à l'exception des personnes sans activité professionnelle) ne se sont pas fait autant vacciner que les autres groupes. Cette plus forte réticence envers la vaccination des femmes ayant une catégorie socioprofessionnelle moins favorisée pourrait refléter également un défaut d'accès à l'information médicale et une compréhension différente concernant les bénéfices et la sûreté du vaccin. On peut noter cependant que le vaccin utilisé pour la vaccination des femmes enceintes était un vaccin sans adjuvant pour lequel les réticences étaient moins fortes.

Les patients ayant des co-morbidités médicales et obstétricales sont connus pour être à fort risque de forme sévère de la grippe pandémique et constituent les cibles privilégiées de la vaccination. Or, les femmes enceintes avec une co-morbidité associée, un antécédent obstétrical au cours d'une grossesse précédente ou ayant eu des complications lors de la grossesse en cours n'ont pas été plus vaccinées que les autres. Il est néanmoins possible qu'une partie des femmes présentant ces facteurs de risque aient pu faire l'objet d'une vaccination préalable à l'inclusion et ainsi ne pas être incluses dans la cohorte. Cependant, cette tendance a également

Tableau 1 Caractéristiques de la population d'étude et déterminants associés à la non-vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 en analyse univariée, France, cohorte Coflupreg / *Table 1 Characteristics of the study population and determinants associated with non-vaccination against pandemic A(H1N1)2009 influenza: univariate analysis, France, COFLUPREG Cohort*

	Total N=882 (%)	Vaccinée N=327 (%)	Non vaccinée N=555 (%)	p-value ^a
Maternité				
Saint-Vincent-de-Paul	233 (26,4)	108 (46,4)	125 (53,7)	
Port-Royal	431 (48,9)	132 (30,6)	299 (69,4)	
Necker Brune	218 (24,7)	87 (39,9)	131 (60,1)	<0,01
Mois d'inclusion				
Octobre 2009	215 (24,4)	92 (42,8)	123 (57,2)	
Novembre 2009	338 (38,3)	189 (55,9)	149 (44,1)	
Décembre 2009	215 (24,4)	39 (18,1)	176 (81,9)	
Janvier 2010	111 (12,6)	7 (6,3)	104 (93,7)	
Février 2010	3 (0,3)	0	3 (100)	<0,01 ^b
Âge				
18-24 ans	40 (4,5)	7 (17,5)	33 (82,5)	
25-34 ans	547 (62,0)	206 (37,7)	341 (62,3)	
≥35 ans	295 (33,5)	114 (38,6)	181 (61,4)	0,03
Origine géographique				
France, Europe	657 (74,5)	281 (42,8)	376 (57,2)	
Afrique subsaharienne	49 (5,6)	6 (12,2)	43 (87,7)	
Afrique du Nord	89 (10,1)	17 (19,1)	72 (80,9)	
Asie et autres ^c	87 (9,9)	23 (26,4)	64 (73,6)	<0,01
Style de vie^d				
Seule	60 (6,8)	10 (16,7)	50 (83,3)	
En couple	821 (93,2)	317 (38,6)	504 (61,4)	<0,01
Catégorie socioprofessionnelle^e				
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	33 (3,8)	10 (30,3)	23 (69,7)	
Cadres et professions intellectuelles supérieures	371 (42,1)	168 (45,3)	203 (54,7)	
Professions intermédiaires	209 (23,7)	80 (38,3)	129 (61,7)	
Employés et ouvriers	158 (17,9)	44 (27,9)	114 (72,2)	
Personnes sans activité professionnelle	110 (12,5)	25 (22,7)	85 (77,3)	<0,01
Nombre d'enfants de moins de 18 ans à domicile				
0	429 (48,6)	157 (36,6)	272 (63,4)	
1	314 (35,6)	125 (39,8)	189 (60,2)	
>1	139 (15,8)	45 (32,4)	94 (67,6)	0,31
Caractéristiques du travail :				
Travail en contact avec des enfants				
Oui	88 (10,0)	32 (36,4)	56 (63,6)	
Non	794 (90,0)	295 (37,2)	499 (62,9)	0,88
Professionnel de santé				
Oui	89 (10,1)	36 (40,5)	53 (59,6)	
Non	793 (89,9)	291 (36,7)	502 (63,3)	0,49
Profession en contact répété avec le public				
Oui	403 (45,7)	146 (36,2)	257 (63,7)	
Non	479 (54,3)	181 (37,8)	298 (62,2)	0,63
Vaccination antigrippale au cours des 5 dernières années^f				
Oui	99 (11,3)	47 (47,5)	52 (52,5)	
Non	781 (88,8)	279 (35,7)	502 (64,3)	0,02
Consommation tabagique^g				
Non	671 (76,3)	243 (36,2)	428 (63,8)	
Arrêtée avant ou tôt durant la grossesse	115 (13,1)	52 (45,2)	63 (54,8)	
Oui ^h	94 (10,7)	32 (34,0)	62 (66,0)	0,15
<10 cigarettes/jour	71 (77,2)	24 (33,8)	47 (66,2)	
10-19 cigarettes/jour	14 (15,2)	4 (28,6)	10 (71,4)	
>19 cigarettes/jour	7 (7,6)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,90
Âge gestationnel à l'inclusion (semaine de grossesse)				
<22 semaines	515 (58,4)	193 (37,5)	322 (62,5)	
22-28 semaines	186 (21,1)	68 (36,6)	118 (63,4)	
>28 semaines	181 (20,5)	66 (36,5)	115 (63,5)	0,96
Gestité				
1	288 (32,7)	112 (38,9)	176 (61,1)	
>1	594 (67,4)	215 (36,2)	379 (63,8)	0,44
Grossesse gémellaire				
Oui	39 (4,4)	21 (53,9)	18 (46,2)	
Non	843 (95,6)	306 (36,3)	537 (63,7)	0,03
Parité				
0	419 (47,5)	155 (37,0)	264 (63,0)	
≥1	463 (52,5)	172 (37,2)	291 (62,9)	0,96
Co-morbidité associéeⁱ				
Oui	125 (14,2)	39 (31,2)	86 (68,8)	
Non	757 (85,8)	288 (38,0)	469 (62,0)	0,14
Antécédent obstétrique à risque obstétrical élevé^j				
Oui	97 (11,0)	27 (27,8)	70 (72,2)	
Non	785 (89,0)	300 (38,2)	485 (61,8)	0,05
Complication de la grossesse^k				
Oui	32 (3,6)	14 (43,8)	18 (56,3)	
Non	850 (96,4)	313 (36,8)	537 (63,2)	0,43
Symptôme grippal avant l'inclusion				
Oui	80 (9,1)	38 (47,5)	42 (52,5)	
Non	802 (90,9)	289 (36,0)	513 (64,0)	0,04

^a Chi 2, p-value <0,20, incluse dans le modèle de régression logistique final. ^b Test exact de Fisher. ^c Une valeur manquante. ^d Deux valeurs manquantes. ^e Maladie pulmonaire chronique (asthme inclus), cardiopathie sévère, néphropathie sévère chronique, neuropathie sévère, myopathie sévère, anémie falciforme, diabète, immunodéficience, obésité morbide et alcoolisme avec hépatite chronique. ^f Fausse couche tardive (entre 14 SA+0 j et 21 SA+6 j), accouchement prématuré (entre 22 SA+0 j et 36 SA+6 j) et antécédent de prééclampsie/hypertension artérielle (HTA) gravidique, retard de croissance intra-utérin (RCIU)/hypotrophie fœtale, malformation fœtale ou mort fœtale *in utero*. ^g *Placenta prævia*, pyélonéphrite, HTA gravidique/prééclampsie, diabète gestationnel, suspicion de RCIU, malformation fœtale, menace d'accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes.

Tableau 2 Déterminants associés à la non-vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 : analyse multivariée par cluster incluant tous les déterminants avec une p-value <0,20 en analyse univariée, France, cohorte Coflupreg | Table 2 Determinants associated with non-vaccination against pandemic A(H1N1)2009 influenza: multivariate cluster analysis including all determinants with a p-value<0.20 in the univariate analysis, France, COFLUPREG Cohort

Variables et effectifs (N)		OR brut IC95%	OR ajusté IC95% avec cluster
Mois d'inclusion			
Octobre 2009	(N=215)	1,7 [1,2-2,4]	2,0 [1,7-2,3]
Novembre 2009	(N=338)	1	1
Décembre 2009	(N=215)	5,7 [3,7-8,9]	7,5 [6,9-8,2]
Janvier 2010	(N=111)	18,8 [7,8-45,5]	35,4 [10,8-116]
Février 2010	(N=3)	.	.
Âge et effectif			
18-24 ans	(N=40)	2,8 [1,2-6,6]	1,6 [0,3-9,1]
25-34 ans	(N=547)	1	1
≥35 ans	(N=295)	1,0 [0,7-1,3]	0,9 [0,7-1,2]
Origine géographique			
France, Europe	(N=657)	1	1
Afrique subsaharienne	(N=49)	5,4 [2,2-12,9]	5,4 [2,3-12,7]
Afrique du Nord	(N=89)	3,2 [1,8-5,5]	2,5 [1,3-4,7]
Asie et autres	(N=87)	2,1 [1,3-3,4]	2,1 [1,7-2,6]
Style de vie^a			
Seule	(N=60)	3,1 [1,6-6,3]	2,2 [1,0-5,1]
En couple	(N=821)	1	1
Catégorie socio-professionnelle^a			
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	(N=33)	1,9 [0,9-4,1]	2,3 [2,0-2,6]
Cadres et professions intellectuelles supérieures	(N=371)	1	1
Professions intermédiaires	(N=209)	1,3 [0,9-1,9]	1,3 [1,0-1,6]
Employés et ouvriers	(N=158)	2,1 [1,4-3,2]	2,5 [1,4-4,4]
Personnes sans activité professionnelle	(N=110)	2,8 [1,7-4,6]	2,3 [0,8-6,6]
Vaccination antigrippale au cours des 5 dernières années^b			
Oui	(N=99)	0,6 [0,4-0,9]	0,6 [0,4-0,8]
Non	(N=781)	1	1
Consommation tabagique^b			
Non	(N=671)	1	1
Arrêtée avant ou tôt durant la grossesse	(N=115)	0,7 [0,5-1,0]	0,6 [0,4-0,8]
Oui ^b	(N=94)	1,1 [0,7-1,7]	1,2 [0,8-1,8]
Grossesse gémellaire			
Oui	(N=39)	0,5 [0,3-0,9]	0,5 [0,2-1,2]
Non	(N=843)	1	1
Co-morbidité associée			
Oui	(N=125)	1,4 [0,9-2,0]	1,2 [0,9-1,5]
Non	(N=757)	1	1
Antécédent obstétrique à risque obstétrical élevé			
Oui	(N=97)	1,6 [1,0-2,6]	1,7 [0,9-3,3]
Non	(N=785)	1	1
Symptôme grippal avant l'inclusion			
Oui	(N=80)	0,6 [0,4-1,0]	0,7 [0,3-1,5]
Non	(N=802)	1	1

^a Une valeur manquante.

^b Deux valeurs manquantes.

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

été mise en évidence dans une autre étude sur la vaccination contre la grippe saisonnière [14]. Cet échec pourrait ainsi refléter un manque de prise en compte de la part des professionnels de santé des risques de complications respiratoires de la grippe A(H1N1) chez les femmes enceintes ayant des co-morbidités médicales ou obstétricales.

De même, les femmes enceintes à fort risque d'exposition ou de diffusion de la maladie

auraient dû être plus vaccinées. Cependant, dans notre étude, les femmes travaillant avec le public et/ou des enfants et celles ayant des enfants à domicile, n'ont pas été plus vaccinées que celles à bas risque d'exposition et de diffusion de la maladie. Cela pourrait résulter d'une mauvaise information et de malentendus concernant la sécurité, l'efficacité et le bénéfice des vaccins, qui devraient être évités lors d'une nouvelle campagne de vaccination contre

la grippe pandémique. Cet échec de vaccination peut entraîner, à travers ce groupe, un risque d'augmentation de la diffusion virale à l'ensemble de la population. « *Plus d'exposition, plus de risques de développer une forme grave de la maladie pour soi. Plus d'exposition, plus de risque de diffuser la maladie* » : de tels messages devraient être plus largement diffusés à la population générale, incluant les professionnels de santé.

En revanche, les femmes ayant eu une vaccination antigrippale au cours des cinq dernières années ont été plus vaccinées que les autres. D'autres études ont observé que les personnes vaccinées contre la grippe saisonnière sont significativement plus vaccinées les années suivantes [14;15]. Ces paramètres révèlent qu'une fois vacciné, un patient est moins réticent à se faire vacciner une nouvelle fois. C'est pourquoi un effort de communication des médias une année pourrait avoir un impact positif sur les années suivantes.

Les femmes ayant arrêté de fumer avant ou tôt durant la grossesse ont été plus vaccinées que celles ne fumant pas. Ce résultat peut être expliqué par un comportement favorable à la prévention chez ces femmes dont la grossesse est peut-être plus planifiée et mieux préparée.

Le taux de non-vaccination des femmes enceintes a significativement augmenté chez les patientes incluses à partir du mois de décembre, correspondant à la fin du pic épidémique [16] et de la sensibilisation de la population et des médecins à cette vaccination.

À notre connaissance, seule une enquête turque conduite sur 314 femmes enceintes, avec un très faible taux de vaccination (8,9%), a étudié certains déterminants sociologiques, démographiques et médicaux associés à la vaccination contre la grippe pandémique [17]. Dans cette étude, le seul déterminant associé à la non-vaccination était la profession : les femmes enceintes travaillant étaient plus vaccinées que les femmes au foyer.

La principale limite de notre étude est son manque de représentativité nationale du fait de la non-inclusion des femmes vaccinées antérieurement à l'inclusion et parce que cette étude ne portait que sur trois maternités parisiennes de niveau 3, maternités spécialisées dans le suivi des grossesses pathologiques (hypertension sévère, diabète) ou multiples, et celles dont on sait, dès la conception, qu'elles présentent un risque pour l'enfant à naître. Par ailleurs, il est probable que les femmes enceintes qui ont accepté de participer à l'étude Coflupreg aient été influencées positivement à se faire vacciner. L'impact de ces différents biais sur les résultats est cependant difficilement évaluable. Il n'est donc pas possible d'extrapoler ces résultats à l'ensemble de la population des femmes

enceintes suivies en France. Cependant, le taux de vaccination observé dans cette étude, du même ordre que ceux estimés dans d'autres études françaises [6;9], pourrait suggérer que ces différents biais se compensent en partie. Il est également peu probable que cela remette en cause les associations observées entre les déterminants étudiés et la non-vaccination chez les femmes enceintes.

En conclusion, dans cette étude prospective conduite dans une population de femmes enceintes durant la pandémie grippale A(H1N1) de 2009, la couverture vaccinale contre la grippe A(H1N1) était faible (37%), particulièrement chez les femmes d'origine étrangère non-européenne et celles appartenant à une catégorie socioprofessionnelle moins favorisée.

Notre étude apporte des informations qui contribuent à expliquer les raisons de l'échec d'une campagne nationale de vaccination et donne des pistes en vue d'ultérieures campagnes de vaccination ciblant ces populations à haut risque.

Remerciements

Nous remercions toutes les patientes ayant accepté de participer à cette étude, toutes les personnes responsables de la collection des données et le Programme de recherche français sur la grippe pandémique A(H1N1) coordonné par l'Institut de microbiologie et maladies infectieuses (Immi), Inserm.

Références

- [1] Nicoll A, McKee M. Moderate pandemic, not many dead – learning the right lessons in Europe from the 2009 pandemic. *Eur J Public Health*. 2010;20(5):486-8.
- [2] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, *et al*; Novel Influenza A(H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451-8.
- [3] Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, Baugnon T, *et al*. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One*. 2010;5(10).
- [4] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis. Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v (2009). Séance extraordinaire du 7 septembre 2009. [Internet]. Disponible à : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090907_H1N1.pdf
- [5] Schwarzing M, Flicoteaux R, Cortaredona S, Obadia Y, Moatti JP. Déterminants de l'acceptation individuelle de la vaccination pandémique A(H1N1)2009 en population adulte française. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010;(24-25-26):267-71.

[6] Bone A, Guthmann JP, Nicolau J, Lévy-Bruhl D. Population and risk group uptake of H1N1 influenza vaccine in mainland France 2009-2010: results of a national vaccination campaign. *Vaccine*. 2010;28(51):8157-61.

[7] Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer JM, *et al*; Inserm COFLUPREG Study Group. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(6):e20900.

[8] Williams RL. A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics*. 2000;56(2):645-6.

[9] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La situation périnatale en France en 2010. *Études & Résultats*. 2011;775:1-8. Disponible à : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er775-2.pdf>

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal influenza and 2009 H1N1 influenza vaccination coverage among pregnant women - 10 States, 2009-10 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(47):1541-5. Disponible à : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5947a1.htm>

[11] Linn ST, Guralnik JM, Patel KV. Disparities in influenza vaccine coverage in the United States, 2008. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1333-40.

[12] Link MW, Ahluwalia IB, Euler GL, Bridges CB, Chu SY, Wortley PM. Racial and ethnic disparities in influenza vaccination coverage among adults during the 2004-2005 season. *Am J Epidemiol*. 2006;163(6):571-8.

[13] Endrich MM, Blank PR, Szucs TD. Influenza vaccination uptake and socioeconomic determinants in 11 European countries. *Vaccine*. 2009;27(30):4018-24.

[14] Rehmet S, Ammon A, Pfaff G, Bocter N, Petersen LR. Cross-sectional study on influenza vaccination, Germany, 1999-2000. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(12):1442-7.

[15] Schwarzing M, Verger P, Guerville MA, Aubry C, Rolland S, Obadia Y, *et al*. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine*. 2010;28(15):2743-8.

[16] Vaux S, Brouard C, Fuhrman C, Turbelin C, Cohen JM, Valette M, *et al*. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010;(24-25-26):259-64.

[17] Ozer A, Arıkan DC, Kirecci E, Ekerbicer HC. Status of pandemic influenza vaccination and factors affecting it in pregnant women in Kahramanmaraş, an eastern Mediterranean city of Turkey. *PLoS One*. 2010;5(12):e14177.



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Comité national des registres Appel à qualification 2012

Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. (Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres modifié).

Le texte intégral de l'appel à qualification des registres pour l'année 2012 est disponible sur les sites de l'Inserm <http://www.inserm.fr> et de l'InVS <http://www.invs.sante.fr> ; il concerne les registres non qualifiés et les registres qualifiés dont les qualifications arrivent à échéance le 31/12/2012.

Attention, pour les registres non qualifiés, une lettre d'intention doit être soumise au Comité national des registres préalablement à la demande de qualification. Cette lettre d'intention doit être adressée au Comité national des registres **au plus tard le 6 janvier 2012** (cf. pour plus de précisions le texte de l'appel à qualification).



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Cours IDEA 2012

XXVIII^e Cours international d'épidémiologie appliquée
(Rennes, 13 février – 3 mars 2012)

Date limite de candidature : 31 décembre 2011



EHESP

Le cours IDEA a pour but de permettre à des professionnels de santé publique d'utiliser les méthodes de l'épidémiologie d'intervention dans leur pratique quotidienne.

Le cours IDEA est organisé en partenariat par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'École des hautes études en santé publique (EHESP), en collaboration avec le Service de santé des armées et l'association Epiter. En 2012, le cours IDEA sera intégré dans le cursus du Mastère de Santé publique – parcours maladies infectieuses, proposé par l'EHESP et l'École Pasteur-Cnam, tout en restant accessible aux professionnels de santé publique dans le cadre de la formation continue.

La formation vise l'acquisition d'outils théoriques et de conduites pratiques dans les domaines de l'analyse des signaux sanitaires, de l'investigation d'épidémies, de la surveillance épidémiologique et de la résolution de problèmes de santé publique. Elle s'appuie sur des cours magistraux, sur des méthodes pédagogiques actives (études de cas, exercices pratiques de communication orale, réalisation d'une enquête de terrain), ainsi que sur les échanges entre les participants et avec l'équipe pédagogique.

Informations et formulaire d'inscription :

– sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/idea/>

– sur le site de l'EHESP : <http://www.ehesp.fr> (catalogue Formation continue 2012)

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/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

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 : Laetitia Gouffé-Benadiba

Secrétaires de rédaction : Farida Mihoub, Annie Cholin

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 ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Cécile Brouard, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothée Grange, ORS Île-de-France ; Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglu, Inserm CépiDc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.

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

Imprimerie : Bialec, 95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy

Préresse : Imprimerie Centrale, 15, rue du Commerce, L-1351 Luxembourg

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

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