

Euro surveillance

BULLETIN EUROPÉEN SUR LES MALADIES TRANSMISSIBLES / EUROPEAN COMMUNICABLE DISEASE BULLETIN

FINANCÉ PAR LA DG SANTÉ ET PROTECTION DU CONSOMMATEUR
DE LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNESFUNDED BY DG HEALTH AND CONSUMER PROTECTION OF THE COMMISSION
OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

RAPPORT DE SURVEILLANCE

Epidémiologie du tétanos en Italie de 1971 à 2000

B. Pedalino^{1,2}, B. Cotter^{1,3}, M. Ciofi degli Atti¹, D. Mandolini¹, S. Parroccini¹, S. Salmaso¹¹ Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Département des maladies infectieuses, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie² European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), au Communicable Disease Surveillance Centre-Northern Ireland (CDSC-NI), Belfast, Irlande du Nord³ European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), à l'Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie

L'incidence du tétanos en Italie a baissé de 0,5 cas pour 100 000 habitants dans les années 1970 à 0,2/100 000 dans les années 1990. Durant cette période, le taux de létalité a diminué de 68% à 39%. L'Italie possède actuellement le plus grand nombre de cas déclarés de tétanos parmi les pays européens. Les femmes âgées sont les plus touchées : la proportion des femmes de plus de 64 ans parmi les cas a augmenté de 60% dans les années 1970 à 76% dans les années 1990. Des campagnes de vaccination doivent être menées pour cibler ce groupe et la surveillance du tétanos doit être améliorée pour identifier d'autres groupes de population à risque.

Introduction

Le tétanos est une maladie infectieuse grave existant à l'échelle mondiale, car l'agent causal, *Clostridium tetani*, est ubiquitaire dans l'environnement. Les bactéries sous forme sporulées pénètrent dans l'organisme par une plaie souillée par de la terre, de la poussière extérieure ou des selles animales ou humaines. Les spores peuvent également entrer via des lacerations, des brûlures ou des ➤

SURVEILLANCE REPORT

Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971-2000

B. Pedalino^{1,2}, B. Cotter^{1,3}, M. Ciofi degli Atti¹, D. Mandolini¹, S. Parroccini¹, S. Salmaso¹¹ Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Reparto di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy² European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), hosted by the Communicable Disease Surveillance Centre-Northern Ireland (CDSC-NI), Belfast, Northern Ireland³ European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), hosted by Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

The incidence of reported tetanus in Italy decreased from 0.5/100 000 in the 1970s to 0.2/100 000 in the 1990's. During this period of time, the case-fatality ratio decreased from 68% to 39%. Italy has the highest reported number of tetanus cases in European countries. Elderly women are the most affected: the proportion of women aged over 64 years among cases has increased from 60% in the 1970s to 76% in the 1990s. Vaccination campaigns need to be conducted to target this group, and the surveillance of tetanus has to be improved to identify additional groups of population at risk.

Introduction

Tetanus is a severe infectious disease that occurs world wide, as its causal agent, *Clostridium tetani*, is ubiquitous in the environment. Tetanus spores are introduced into the body through a wound contaminated with soil, street dust, or animal or human faeces. Spores can also enter via lacerations, burns or minor scratches (1); injection drug use is also known to be ➤

S O M M A I R E / C O N T E N T S

Rapport de surveillance /
Surveillance report

- Epidémiologie du tétanos en Italie de 1971 à 2000 / Epidemiology of tetanus in Italy, 1971-2000

Brèves /
Short report

- Deux cas sévères de tétanos au Royaume Uni / Two cases of severe tetanus in UK

Rapport de surveillance /
Surveillance report

- Profil et évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation en France en 2000 / Chemosusceptibility of falciparum imported malaria in France, 2000.

Dans les bulletins nationaux... / In the national bulletins...

Contacts / Contacts

"Ni la Commission européenne, ni aucune personne agissant en son nom n'est responsable de l'usage qui pourrait être fait des informations ci-après."

"Neither the European Commission nor any person acting on behalf of the Commission is responsible for the use which might be made of the following information."

► égratignures mineures (1) ; l'utilisation de drogues injectables est aussi un facteur de risque connu, et parfois, le tétanos survient à la suite d'interventions chirurgicales (2).

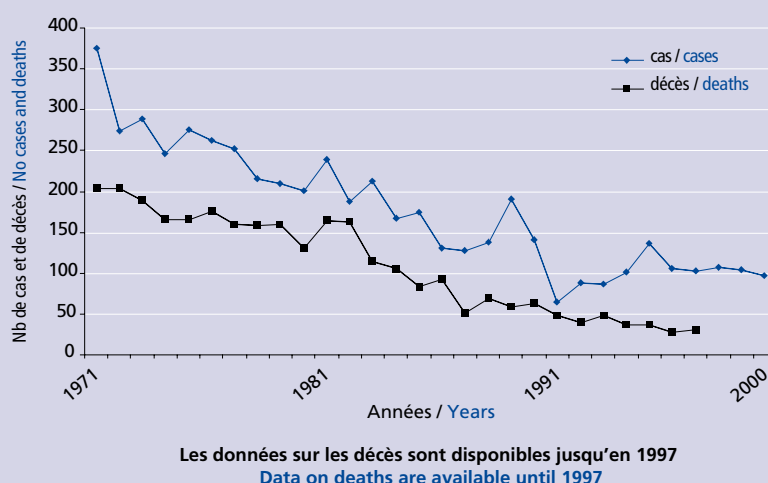
Le tétanos demeure un problème de santé publique important dans les pays en voie de développement, mais des cas surviennent également dans les pays développés, bien que rarement (3-6). Durant les 50 dernières années, la vaccination antitétanique à grande échelle et l'amélioration des soins des plaies ont changé l'épidémiologie du tétanos dans les pays industrialisés : le tétanos néonatal a disparu, et dans les autres tranches d'âge, une réduction considérable de l'incidence de la maladie a été observée (3). Pour les années 1990, on estime l'incidence du tétanos à 0,15 et 0,8 cas par million d'habitants aux États-Unis et dans la région Europe de l'OMS respectivement (3,6).

En Italie, la vaccination antitétanique est obligatoire depuis 1938 pour les personnels militaires, depuis 1963 pour tous les enfants, les travailleurs à haut risque et les athlètes, et depuis 1968, la vaccination des enfants a été avancée à l'âge d'un an (7). Le protocole actuel pour la vaccination primaire consiste en l'administration de trois doses au cours de la première année de vie, suivies d'un rappel à l'âge de 5-6 ans. Selon les recommandations de l'OMS, l'administration de doses supplémentaires de rappel est ensuite préconisée tous les dix ans (8). Pour la vaccination primaire, le taux de couverture vaccinale est de 95 % chez les nourrissons (9) ; les données sur la couverture vaccinale des adolescents et des adultes ne sont pas recueillies en routine, mais on suspecte que ce taux est faible. La vaccination est également recommandée en prophylaxie post-exposition, avec l'administration simultanée d'immunoglobulines, pour les personnes dont les antécédents de vaccination sont inconnus ou remontent à plus de dix ans (10).

Entre 1955 et 1963, avant l'introduction de la vaccination antitétanique systématique chez les enfants, l'incidence du tétanos en Italie était évaluée à 1,4 cas pour 100 000 habitants. À la fin des années 1960, elle a commencé à diminuer pour atteindre un taux de 0,2/100 000 dans les années 1990 (5,7).

Au cours d'une évaluation du système de déclaration du tétanos en Italie, et pour décrire l'épidémiologie actuelle de la maladie dans ce pays, une revue des données nationales disponibles en routine sur environ 30 ans, de 1971 à 2000, a été menée. Les données disponibles sur les cas de tétanos de 1971 à 2000 et sur les décès par tétanos de 1971 à 1997 ont également été analysées en détail.

Figure 1
Nombre de cas de tétanos et de décès par tétanos par an, Italie 1971-2000
Number of tetanus cases and deaths by year, Italy 1971-2000



► a risk factor, and occasionally, tetanus follows surgical procedures (2).

Tetanus remains an important public health problem in developing countries, but cases also occur, although rarely, in developed countries (3-6). Over the last 50 years, large-scale use of tetanus vaccination and improved wound care have changed the epidemiology of tetanus in industrialised countries: neonatal cases have disappeared and a huge reduction in the inci-

dence of the disease in the other age groups has been observed (3). The estimated incidence of tetanus in the United States and the WHO European Region in the 1990s was of 0.15 and 0.8 per million inhabitants respectively (3,6).

In Italy, tetanus vaccination has been mandatory since 1938 for military personnel, since 1963 for all children, for high-risk workers and athletes, and since 1968 the childhood immunisation was brought forward to the age of 1 year (7). The current vaccination schedule for primary immunisation consists of three doses in the first year of life followed by a booster dose at 5-6 years of age. Administration of additional booster doses is recommended for every subsequent ten years according to the WHO recommendations (8). The vaccination coverage for infant primary vaccination is 95% (9); data on vaccination coverage among adolescents and adults are not routinely collected and coverage is suspected to be low. Vaccination is also recommended as post-exposure prophylaxis, together with simultaneous immunoglobulin administration, for individuals with unknown vaccination history or with history of previous vaccination more than 10 years previously (10).

In the time period 1955-63, prior to the introduction of routine childhood vaccination for tetanus, tetanus incidence in Italy was estimated at 1.4/100 000. By the late 1960s it started decreasing, reaching an incidence rate of 0.2/100 000 in the 1990s (5,7).

During the evaluation of the reporting system of tetanus cases in Italy, and in order to describe the current epidemiology of tetanus in Italy, a review of available national routine data over approximately 30 years, from 1971 to 2000, was conducted. Available data on tetanus cases for the years 1971 to 2000, and on tetanus deaths for the years 1971 to 1997, were also analysed in detail.

Méthodes

Source d'information sur les cas

En Italie, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1955 (11). Le diagnostic repose sur des critères cliniques (survenue rapide d'hypertonie, et/ou de contractions musculaires douloureuses et spasmes musculaires généralisés après exclusion de toute autre cause possible), et ne requiert aucune confirmation biologique ou bactériologique spécifique. Le médecin qui pose le diagnostic est tenu de déclarer le cas immédiatement (dans les 12 heures) au service de santé local, qui à son tour en informe les autorités sanitaires régionales compétentes (*Regional health authority, RHA*). Les RHA notifient alors le ministère de la Santé (*Ministry of health, MoH*), l'Institut national de santé publique (*National institute of public health, ISS*) et l'Institut national des statistiques (*National institute of statistics, ISTAT*) (12). Les séries temporelles de données sont conservées par l'ISTAT, comme pour toutes les maladies à déclaration obligatoire.

Notre analyse est basée sur des registres informatisés de déclarations individuelles fournis par l'ISTAT pour la période 1976-96, le ministère de la santé pour 1997-98, et les formulaires de déclarations individuelles disponibles pour 1999-2000. Les bases de données nationales de l'ISTAT et du MoH ne fournissent que des informations sur la date de déclaration, le lieu et la date d'apparition des symptômes, l'âge et le sexe.

Source d'information sur les décès

En Italie, les données sur la mortalité sont disponibles dans la base de données nationale de l'ISTAT pour les années 1971-97. Les données sur les décès par tétanos ont été collectées en utilisant le code international de classification des maladies ICD 9 (037).

Analyse des données

Les nombres de cas et de décès déclarés chaque année ont été considérés. Les taux de létalité ont été calculés par décennie de déclaration de 1971 à 1997 (1971-80, 1981-90, et 1991-97) et par tranche d'âge.

Les taux d'incidence nationale du tétanos ont été calculés par décennie de déclaration (1971-80, 1981-90, et 1991-2000), et par groupe d'âge (0-14, 15-24, 25-64, et > 64 ans). Les données de l'ISTAT sur le recensement de la population italienne en 1971, 1981 et 1991 ont été utilisées comme dénominateurs. Les taux spécifiques par sexe et par âge ont également été calculés pour chaque zone géographique (Italie du nord, du centre et du sud) et par décennie de déclaration. La standardisation directe a été appliquée en utilisant ➤

Methods

Source of information on cases

In Italy, tetanus has been a statutory reportable disease since 1955 (11). Diagnosis is based on clinical grounds (e.g. acute onset of hypertonia, and/or painful muscular contractions and generalised muscle spasms after excluding all other possible causes), and does not require specific laboratory or bacteriological confirmation. The diagnosing physician is requested to report the case immediately (within 12 hours) to the local health unit which has to notify the competent regional health authority (RHA). The RHA in turn notifies the Ministry of health (MoH), the National institute of public health (ISS) and the National institute of statistics (ISTAT) (12). Historical data sets are kept, as for all notifiable diseases, by the ISTAT.

The present analysis was based on computerised records of individual notifications of cases provided by ISTAT for the years 1976-96, by the Ministry of Health for the years 1997-98 and on the individual notification forms available at ISS for the years 1999-2000. In the national databases at ISTAT and MoH only information on the date of notification, place and date of onset of symptoms, age and sex was available.

Source of information on deaths

In Italy, mortality data are available from the ISTAT national database, and available for the years 1971-97. Data on tetanus deaths were collected with the international classification of disease code ICD 9 code 037.

Data analysis

The numbers of cases and deaths reported per year were considered. Case fatality ratios were calculated for the period 1971-1997 by decade of notification (i.e., 1971-80, 1981-90, and 1991-97), and by age group.

National incidence rates of tetanus cases were computed by decade of notification (i.e., 1971-80, 1981-90, and 1991-2000), and age group (i.e., 0-14, 15-24, 25-64, and >64 years). ISTAT Italian population census data for 1971, 1981 and 1991 were used as denominators. Gender and age-specific rates were also computed by geographical area (Northern, Central, and Southern Italy) and decade of notification.

Direct standardisation was applied, using the 1971, 1981, and 1991 national population census data as the standard population.

For the tetanus cases occurring in 1998-2000, the distribution by exposure, type, and site of injury, location where ➤

Tableau 1 / Table 1

Létalité du tétanos selon l'âge et les décennies, Italie, 1971-1997
Tetanus case fatality rate by age-group and by decade, Italy, 1971-1997

Classes d'âge / age groups	0-24	25-64	>64	Total
1971-80 (Nb de morts / Nb de cas) (No. of deaths / No. of cases)	25% (102/404)	60% (679/1 133)	90% (930/1 028)	68% (1 711/2 565)
1981-90 (Nb de morts / Nb de cas) (No. of deaths / No. of cases)	2% (5/237)	44% (284/639)	85% (676/796)	58% (965/1 672)
1991-97 (Nb de morts / Nb de cas) (No. of deaths / No. of cases)	0% (0/10)	32% (58/183)	43% (210/492)	39% (268/685)

► les données des recensements nationaux de la population de 1971, 1981 et 1991 comme population standard.

Pour les cas de tétanos survenus entre 1998 et 2000, la répartition par exposition, type et localisation de la blessure, lieu où elle s'est produite et statut vaccinal ont également été calculés à partir d'informations tirées des formulaires de déclaration individuelle.

L'analyse a été réalisée avec le logiciel Epi-Info version 6.04 (13).

Résultats

Trois-cent-soixante-quinze cas de tétanos ont été déclarés en 1971, et depuis, une baisse continue a été observée jusqu'en 1991, année du record historique minimum de 65 cas rapportés. Ensuite, on observe une légère augmentation du nombre de cas, avec une moyenne de 102 cas par an entre 1992 et 2000 (figure 1).

Sur toute la période étudiée, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en été, 37 % des cas en moyenne survenant entre les mois de juin et août (données non montrées). Le nombre annuel de décès par tétanos a baissé de façon continue dans le temps, de 171 décès en moyenne dans les années 1970 à 38 décès entre 1991 et 1997.

Le taux de létalité a baissé de 68 % dans les années 1971-80 à 39 % entre 1991-97. Pour toutes les décades étudiées, le taux de létalité augmentait avec l'âge, et en 1991-97, aucun décès n'a été déclaré dans le groupe des 0-24 ans, alors que le taux de létalité était de 43 % chez les plus de 64 ans (tableau 1).

Au niveau national, le taux d'incidence du tétanos pour 100 000 habitants a baissé de 0,5 cas pour 100 000 habitants en moyenne dans les années 1970 à 0,3/100 000 dans les années 1980 et 0,2/100 000 dans les années 1990. La baisse de l'incidence par décennie a été observée dans toutes les régions du pays : de 0,63 à 0,18/100 000 dans le nord, de 0,60 à 0,24/100 000 dans le centre, et de 0,36 à 0,11/100 000 dans le sud (figure 2).

Pour toutes les périodes étudiées, on constate une variation de l'incidence selon la zone géographique, l'incidence étant plus élevée dans le nord et le centre comparé au sud de l'Italie. L'incidence du tétanos au nord et au centre de l'Italie était, dans les années 1970, 1,66 et 1,75 fois plus élevée qu'au sud du pays, et dans les années 1990, de 1,63 et 2,18 fois plus élevée.

► injury occurred and vaccination status was also calculated from individual notification forms with available information.

Analysis was performed using Epi-Info version 6.04 (13).

Results

Three hundred and seventy five tetanus cases were reported in 1971, then a continuous decrease was observed until 1991 when a historical minimum of 65 cases was recorded. A slight increase in the number of cases was observed afterwards, with an average number of 102 cases per year over the years 1992-2000 (figure 1).

Over the whole 30 year period observed, the highest incidence rates were observed during the summer, with an average of 37% of the cases occurring between June and August (data not shown). The annual number of tetanus deaths decreased steadily over the time, from a mean of 171 in the 1970s to a mean of 38 for the years 1991 to 1997.

Case-fatality ratio decreased from 68% in the period 1971-1980 to 39% in 1991-1997. For all the time intervals considered, the case fatality ratio increased with age, and in 1991-1997 no deaths were reported in the 0-24 years age group but the case-fatality ratio was 43% in individuals >64 years of age (table 1).

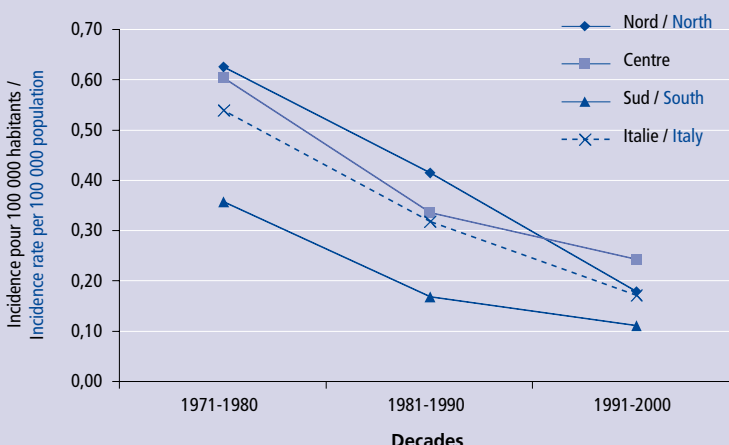
At the national level, the tetanus incidence rate per 100 000 population decreased from a mean value of 0.5/100 000 in the 1970s, to 0.3/100 000 in the 1980s, and to 0.2/100 000 in the 1990s. The decrease in incidence by decade was observed in all areas of the country, ranging from 0.63 to 0.18/100 000 in Northern Italy, from 0.60 to 0.24 in Central Italy, and from 0.36 to 0.11/100 000 in Southern Italy (figure 2).

In all periods considered, a varied pattern of incidence by geographical area was visible, with a higher incidence in northern and central Italy compared with southern Italy. Incidence in Northern and Central Italy was 1.66 and 1.75 times higher than the incidence in southern Italy in the 1970s, and 1.63 and 2.18 times higher in the 1990s.

A reduction in the incidence rate over time was observed in all age groups, and especially for those aged 15-24 years, for whom a 95% decrease was observed between the 1970s and the 1990s (139 cases in the 1970s, 13 cases in the 1990s). In contrast, the lowest decrease in incidence was

Figure 2

Incidence du tétanos rapportée à l'âge par zone géographique et par décade, Italie, 1971-2000 / Age standardised incidence of tetanus by geographical area and by decade, Italy, 1971-2000



Une réduction du taux d'incidence dans le temps a été observée pour toutes les classes d'âge, et particulièrement chez les 15-24 ans, chez qui une baisse de 95 % a été observée (139 cas dans les années 1970, 13 cas dans les années 1990). En revanche, la baisse la plus faible a été observée chez les plus de 64 ans, soit une réduction de 52 % entre les années 1970 et 1990 (930 cas dans les années 1970, 778 cas dans les années 1990) (figure 3). Le taux d'incidence du tétanos dans le groupe des plus de 64 ans a baissé de 1,71 dans les années 1970 à 0,81 dans les années 1990. Pour toute la période examinée, la majorité des cas déclarés dans les tranches d'âge plus jeunes (< 25 ans) sont survenus chez les hommes, alors que la proportion de femmes était plus élevée à partir de 25 ans (tableau 2).

Au cours des années 1998 à 2000, 292 cas ont été déclarés et analysés selon l'exposition et le statut vaccinal. L'origine du tétanos était indiquée sur les formulaires de déclaration dans 125 cas sur 292 (43 %). Pour 121 cas (97 %), il s'agissait d'une blessure, et 4 cas (3 %) avaient utilisé des drogues injectables.

En ne tenant compte que des cas liés à des blessures, le lieu où la blessure est survenue était précisé pour 35 des 112 cas (31 %), le type de blessure pour 94 cas (84 %) et la localisation pour 92 cas (82 %). La plupart des blessures associées à une infection se sont produites à l'extérieur (champs agricoles dans 55 % des cas), ont été décrites comme des lacerations ou des coups (55 %), et étaient localisées sur les membres inférieurs (68 %) (tableau 3). La période moyenne d'incubation était de 10 jours.

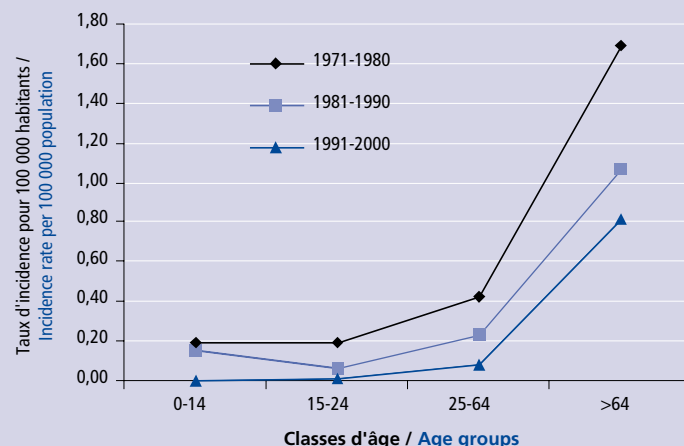
Le statut vaccinal était décrit pour 181 des 292 cas (62 %). Parmi les 181 cas dont le statut vaccinal était connu, 163 (90 %) n'étaient pas vaccinés, et 18 avaient reçu au moins une dose vaccinale. Ces 18 personnes avaient plus de 24 ans, et le nombre de doses administrées était connu pour 13 d'entre elles. Deux cas avaient reçu au moins trois doses : une femme de 72 ans avait eu quatre doses, la dernière datant de sept ans avant l'apparition des symptômes, et un homme de 32 ans avait reçu cinq doses, la dernière administrée 18 ans avant l'apparition des symptômes. Deux cas avaient reçu deux doses et neuf n'avaient eu qu'une seule dose. Sept de ces 11 cas avaient été vaccinés 30 jours avant la date de déclaration, probablement pour une prophylaxie post-exposition.

Discussion

La vaccination antitétanique systématique pour tous les nouveaux-nés a été mise en place en Italie en 1968. Dans les années 1970, ➤

Figure 3

Incidence du tétanos selon les classes d'âge et les décennies, Italie, 1971-2000 /
Incidence of tetanus by age-group and decade, Italy, 1971-2000



observed in individuals aged over 64 years, which represents a 52% reduction from the 1970s to the 1990s (930 cases in the 1970s vs 778 cases in the 1990s) (figure 3). The incidence rate of tetanus in the age group over 64 decreased from 1.71 in the 1970s to 0.81 in the 1990s. Over the whole period considered, the majority of cases reported in the younger age group (i.e. < 25 years of age) occurred among men, while the proportion of women was higher from 25 years of age onwards (table 2).

During the years 1998-2000, 292 cases were reported and analysed according to exposure and vaccination status. Exposure was indicated on the case report forms in 125/292 (43%) cases. Of these 125 cases, an injury had occurred in 121 cases (97%), and four (3%) had a history of intravenous drug use.

When considering only cases associated with injuries, the place where injury occurred was reported in 35 of 112 cases (31%), the type and site of injury were reported in 94 of 112 cases (84%), and in 92 of 112 cases (82%), respectively. Most of the injuries associated with infection occurred outdoors (agricultural field: 55%), were described as lacerations/bruises (55%) and affected the lower limbs (68%) (table 3). The median incubation period was 10 days.

The vaccination status was reported in 181 of 292 cases (62%). Among the 181 cases with known vaccination status, 163 (90%) were unvaccinated, and 18 were reported to have received at least one vaccine dose. All these 18 individuals were over 24 years old. The number of doses given was known for 13 of the 18 vaccinated people. Two patients had received at least three doses: one was a 72 years old woman who had received four doses with the last dose received seven years before the onset of symptoms, and the second case was a 32 year old man who had received five doses with the last dose given 18 years before the onset of symptoms. Two patients were given two doses, and nine were given one dose only. Seven out of 11 of these patients were vaccinated 30 days prior to date of notification, probably as a post-exposure prophylaxis.

Discussion

Routine vaccination against tetanus was introduced in Italy for all new-borns in 1968, and in the 1970s, the incidence showed a 2.8-fold decrease compared to the pre-vaccination period, the mean being 0.5 cases/100 000. During the following 20 years of observation, we observed a further ➤

Tableau 2 / Table 2

Nombre de cas de tétanos et taux d'incidence / 100 000 selon l'âge, le sexe et les décennies, Italie, 1971-2000
Number of tetanus cases and incidence rate per 100 000 population by age-group, gender and decade, Italy, 1971-2000

Classes d'âge / Age groups		0-24		25-64		> 64		Total	
		Nb cas No. of cases	Taux Rate	Nb cas No. of cases	Taux Rate	Nb cas No. of cases	Taux Rate	Nb cas No. of cases	Taux Rate
1971-79	Hommes / men	251	0.26	407	0.35	378	1.68	1 036	0.44
	Femmes / women	129	0.14	655	0.53	552	1.74	1 336	0.54
	Total	380	0.20	1 062	0.44	930	1.71	2 372	0.49
1980-89	Hommes / men	127	0.12	265	0.19	226	0.74	618	0.22
	Femmes / women	104	0.10	410	0.29	599	1.36	1 113	0.38
	Total	231	0.11	675	0.24	825	1.10	1 731	0.31
1990-00	Hommes / men	25	0.02	142	0.09	185	0.48	352	0.12
	Femmes / women	19	0.02	145	0.09	593	1.04	757	0.24
	Total	44	0.02	287	0.09	778	0.81	1 109	0.18
Total	Hommes / men	403	0.13	814	0.19	789	0.86	2 006	0.25
	Femmes / women	252	0.09	1 210	0.28	1 744	1.31	3 206	0.37
	Total	655	0.11	2 024	0.24	2 533	1.13	5 212	0.31

► l'incidence a baissé de 2,8 fois par rapport à la période de pré-vaccination, la moyenne étant de 0,5 cas pour 100 000. Pendant les 20 années d'observation suivantes, l'incidence a encore baissé de 2,5 fois, et dans les années 1990, elle était estimée à 0,2 cas/100 000. Cependant, au cours des années 1990, on observe un plateau, et il n'y a plus eu de réduction d'incidence pour la période 1991-2000, avec environ 100 cas rapportés chaque année. A ce jour, c'est le nombre le plus élevé de cas déclarés dans les pays de l'Union européenne. Par exemple, dans les années 1990, la France et le Royaume-Uni, qui ont à peu près la même population que l'Italie, ont déclaré en moyenne entre 40 et 12 cas par an, soit une incidence de 0,07 et 0,01 pour 100 000 (5). De plus, l'incidence du tétanos observée en Italie dans les années 1990 était de 2,5 à 13,3 fois supérieure à la moyenne rapportée aux États-Unis et dans la région Europe de l'OMS, respectivement de 0,02 et 0,08 cas pour 100 000 (3,6).

Notre étude étant basée sur des informations répertoriées dans les formulaires de déclaration, elle souffre donc des limites des données de la surveillance passive en routine. En particulier, la sensibilité du système de surveillance et la qualité des données recueillies devraient être prises en compte pour l'interprétation des résultats. Une différence de sensibilité selon les zones géographiques pourrait expliquer l'incidence plus élevée du tétanos et la létalité observées au nord et au centre de l'Italie comparé au sud. Comme le nord et le centre de l'Italie ont une couverture vaccinale en routine plus importante que dans le reste du pays, il est peu probable que l'incidence plus élevée dans ces régions puisse être liée à une proportion supérieure de personnes susceptibles. Par contre, le niveau de sous-déclaration plus élevé dans le sud est bien connu et documenté pour d'autres maladies à prévention vaccinale, comme la rougeole et la coqueluche (14,15). Bien que la sous-déclaration soit probablement inférieure pour le tétanos par rapport à d'autres maladies moins graves, une étude antérieure a montré que dans la plupart des régions du sud, le taux de létalité dépassait 100% dans les années 1990. Or dans notre étude, le taux de létalité a été calculé en utilisant deux sources d'informations indépendantes pour les cas et les décès, donc un taux dépassant 100% indique

► 2.5 fold decrease, and in the 1990s the estimated incidence was of 0.2/100 000. However, in the 1990s a plateau became apparent, and no further reduction in incidence was observed over the years 1991-2000, with approximately 100 cases reported each year. To date, this is the highest reported number of cases in any European Union country. For example, in the 1990s, both France and the United Kingdom, which have approximately the same population than Italy, reported a mean of 40 and 12 cases per year, corresponding to an incidence of 0.07 and 0.01 per 100 000 (5). In addition, the tetanus incidence observed in Italy in the 1990s is 2.5 to 13.3 times higher than the average reported in the United States and the WHO European Region, reaching 0.02 and 0.08 cases per 100 000 respectively (3, 6).

Our study was based on information recorded on statutory notifications, therefore it suffered from limitations of routinely passive surveillance data. In particular, the sensitivity of the surveillance system and the quality of the data collected should be considered in interpreting the results. A difference in the sensitivity by geographical area could explain the higher incidence of tetanus and case-fatality ratio observed in northern and central Italy compared to southern Italy. Since northern and central Italy have higher routine vaccination coverage than the rest of the country, it is unlikely that the higher incidence of tetanus in these areas could be related to a higher proportion of susceptible individuals. In contrast, the higher degree of underreporting in southern Italy is well known and documented for other preventable diseases, such as measles and pertussis (14,15). Despite the fact that underreporting is probably lower for tetanus than for other milder diseases, a previous study highlighted that in most of the southern regions tetanus case-fatality ratio in the 1990s was exceeding 100%. As in our study, case-fatality ratio was computed using two independent sources of information on cases and deaths, a ratio exceeding 100% indicates a poorer reporting of cases compared to deaths (6). Differences in the sensitivity of the surveillance system should also be considered in interpreting the decrease

une déclaration plus faible des cas par rapport aux décès (6). Les différences de sensibilité du système de surveillance doivent également être considérées dans l'interprétation de la baisse du taux de létalité du tétanos observée entre les années 1970 et 1990. Cette baisse est en fait probablement liée à l'amélioration du traitement des blessures, mais elle peut aussi s'expliquer par une augmentation des déclarations, du moins pour le nord et le centre de l'Italie.

Concernant la qualité des données, nous avons observé un taux élevé d'informations manquantes pour certaines variables. Par exemple, entre 1998 et 2000, des données sur le statut vaccinal n'étaient disponibles que pour 63 % des cas et sur le mode d'acquisition de l'infection pour 43 % des cas seulement. Des blessures relativement mineures peuvent être à l'origine de tétanos, mais ne sont pas reconnues ou rapportées. Cependant, le taux élevé d'informations manquantes souligne à nouveau la nécessité d'améliorer le système de déclaration. Malgré ces lacunes dans la déclaration, l'Italie présente l'incidence la plus élevée en Europe, et comme *Clostridium tetani* est largement répandu dans l'environnement, le nombre de cas et la répartition par âge reflètent une couverture vaccinale incomplète (16).

Comme dans les autres pays occidentaux, le tétanos en Italie est surtout une maladie d'adultes non vaccinés, en particulier les personnes âgées (3,17). Le pic d'incidence saisonnier en été et le fait que la plupart des cas de tétanos soient associés à des blessures survenant à l'extérieur, montrent que les activités de jardinage ou les travaux agricoles sont les principaux facteurs de risque du tétanos, comme le montrent d'autres études (16, 18). Le taux de couverture de la vaccination antitétanique chez les enfants est élevé (9), mais les personnes nées avant 1968 (date de l'instauration de la vaccination systématique chez les enfants) ont pu échapper à la vaccination. Il est recommandé de faire des rappels tous les dix ans chez les adultes afin de maintenir des niveaux d'immunité adéquats, mais aucune donnée sur l'administration des doses de rappel n'est disponible, même si on suspecte un faible taux. Sur les 975 cas déclarés entre 1991-2000, 98 % étaient des adultes de plus de 24 ans, et 73 % avaient plus de 64 ans. Dans notre étude, 90 % des cas de tétanos ayant un statut vaccinal connu déclarés entre 1998 et 2000 n'ont pas été pas vaccinés. Des données plus précises sur les antécédents vaccinaux des cas et sur les vaccinations administrées aux adultes fourniraient des arguments démontrant la nécessité de faire un rappel tous les dix ans. La situation épidémiologique

in the tetanus case fatality ratio observed from the 1970's to the 1990's. This decrease was actually probably related to improved treatment of injuries, but could also be explained by an increase in case reporting, at least in northern and central Italy.

Regarding the quality of data, we observed a high ratio of missing information for some variables. For example, between 1998-2000, data on the vaccination status were available for 63% of the cases, and data on the acquisition mode of the infection for 43% of cases. Relatively minor injuries may cause tetanus disease and go unrecognised or unreported. However, this high ratio of missing information is another evidence of the need to improve the reporting system. Despite the incompleteness of reporting, Italy shows the highest incidence in Europe, and since *Clostridium tetani* is widely present in the environment, the number of cases and the age distribution reflect an incomplete vaccination coverage (16).

As in other western countries, tetanus in Italy is mainly a disease of unvaccinated adults, particularly the elderly (3,17). The incidence peak in the summer season, and the fact most tetanus cases were associated with injuries occurring in an outdoor setting indicate that gardening or farm work are the main risk factors for acquiring tetanus, as documented in other studies (16,18). Tetanus vaccination coverage in childhood is high (9), but individuals born before 1968 (when universal childhood vaccination was introduced) may never have been vaccinated. Booster doses are recommended every ten years in adults in order to maintain adequate immunity levels, but no records of the uptake of booster doses are available and it is

suspected to be low. Of the 975 cases notified during the years 1991-2000, 98% occurred in adults older than 24 years of age, and 73% in individuals older than 64 years. In our study, 90% of cases with known vaccination status reported between 1998 and 2000 occurred in unvaccinated individuals. More precise data on vaccination history of cases and on the vaccinations administered to adults would provide some evidence about the need of repeating booster administration every 10 years. The epidemiological picture obtained in Italy clearly demonstrates the need to improve primary vaccination coverage among unvaccinated adults.

Elderly women are most affected, and elderly women >64 years represented the majority of cases reported in the 1990s (i.e. 53%).➤

Tableau 3 / Table 3 Répartition des cas de tétanos selon l'endroit, le type et le site de la blessure, Italie, 1998-2000 Distribution of tetanus cases by place, type and site of injury, Italy 1998-2000		
	Nb de cas No. of cases	%
Lieu où s'est produite la blessure/ Place where injury occurred		
Champs agricoles / Agricultural field	40	55
Jardin / Garden	18	26
Maison / Home	5	7
Rue / Street	4	6
Autres / Other	4	6
Total	35	100
Type de blessures / Type of injury		
Lacérations / Contusions / Laceration / bruises	52	55
Coupures / Cut	20	21
Acupuncture / Acupuncture	22	24
Total	94	100
Site de la blessure / Site of injury		
Tête et tronc / Trunk and head	2	2
Membres supérieurs / Upper limb	27	30
Membres inférieurs / Lower limb	63	68
Total	92	100

► logique en Italie indique clairement le besoin d'améliorer la couverture de la vaccination primaire chez les adultes non vaccinés.

Les femmes âgées sont les plus touchées, et les femmes de plus de 64 ans représentent la majorité des cas déclarés dans les années 1990 (53 %). La probabilité que les femmes de cette tranche d'âge soient vaccinées est plus faible, car elles sont nées avant l'introduction de la vaccination systématique des enfants. Elles ont eu moins d'opportunités de recevoir un vaccin par rapport aux hommes du même âge qui ont été vaccinés en raison de leurs activités professionnelles ou militaires (service obligatoire en Italie pour tous les hommes).

Des études sérologiques basées sur la population et menées dans différentes régions d'Italie dans les années 1980 révèlent que les plus de 50 ans ont plus de risque d'avoir des taux insuffisants d'anticorps protecteurs antitétaniques, comparées aux plus jeunes, et que les femmes sont moins protégées que les hommes (7, 19, 20). En particulier, il a été estimé qu'entre 21 et 55 % des femmes âgées de 61 à 70 ans sont sensibles au tétanos, cette proportion atteignant 75-90 % chez celles de plus de 69 ans. Des campagnes de vaccination doivent donc cibler cette classe d'âge.

Contrairement à la répartition par sexe observée dans les tranches d'âge plus élevées, l'incidence du tétanos chez les jeunes (< 25 ans) était plus élevée chez les hommes. Comme il n'existe pas de différence entre les sexes dans la couverture vaccinale des enfants, cela peut être lié à une augmentation du risque de blessures chez les hommes jeunes par rapport aux femmes de la même classe d'âge. Cette hypothèse est également étayée par l'incidence supérieure des accidents de la route chez les hommes de moins de 25 ans comparés aux femmes (21). Cela peut être associé à des différences de comportements, comme le port du casque et de la ceinture de sécurité (21).

Le tétanos est la seule maladie à prévention vaccinale qui soit infectieuse, mais non contagieuse. Elle n'est pas transmissible de personne à personne, les stratégies vaccinales ne peuvent donc pas bénéficier de l'impact des vaccinations collectives. La prophylaxie post-exposition administrée dans les hôpitaux pouvant être inadaptée (19,20,22) et inefficace pour éviter la maladie clinique, la priorité, en Italie, devrait être de rappeler aux adultes les rappels de vaccination recommandés, et de proposer activement la vaccination aux femmes de plus de 65 ans. ■

► Women of this age are less likely to have received vaccination as they were born prior to the introduction of routine childhood vaccination, and had fewer opportunities to receive vaccine compared to men of the same age group who were vaccinated because of professional or military duties (compulsory in Italy for all men).

Population based serological surveys carried out in various parts of Italy in the 1980s indicate that people aged >50 years are more likely than younger people to lack protective levels of tetanus antibodies and that women are less protected than men (7, 19, 20). In particular, it is estimated that between 21 to 55% of women aged 61-70 years of age are susceptible to tetanus, and that this proportion reaches 75-90% in women over aged > 69 years of age. Vaccination campaigns therefore need to be conducted to target this group.

In contrast to the gender distribution observed in older age groups, in the younger age groups (<25 years old), there was a higher incidence among males. Since no differences in childhood vaccination coverage among sex are observed, this may be due to an increased risk of injuries in young men compared to women of the same age-group. This hypothesis is supported also by the higher incidence of road accidents in males aged less than 25 years old compared to women (21). This may be due to differences in behaviour, such as different use of crash helmets and safety belts (21).

Tetanus is the only vaccine preventable disease that is infectious but not contagious. It is non-transmissible from person to person, so vaccination strategies cannot take advantage of the herd immunity effect. As the post-exposure prophylaxis administered in hospitals may be inappropriate (19,20,22), and not efficacious in preventing the clinical disease, the priority in Italy should be reminding adults about the recommended booster doses and actively offering the vaccination to women older than 65 year of age. ■

References

1. Chin J. Control of communicable diseases manual. 17th Edition, 2000, American Public Health Association.
2. O'Malley CD, White E, Schechter R, Smith NJ. Tetanus among injecting-drug users, California, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**(08):149-51.
3. Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Wharton M. Tetanus surveillance-United States, 1995-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**(SS-2):1-13.
4. Izurieta HS, Sutter WR, Strebel PM, Bardenheier B, Prevots DR, Wharton M, Hadler SC. Tetanus Surveillance-United States, 1991-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;**46**(SS-2):15-25.
5. Strofollini T, Russo P, Parlato A, Siccardi PL. Epidemiologia del tetano in Italia [Epidemiology of tetanus in Italy]. *Igiene Moderna* 1991;**96**:622-8.
6. Health for all statistical database [On line]. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Copenhagen December 1999 Available from: URL: <http://www.who.dk/country/country.htm>.
7. Prospero E, Apignanesi R, D'Errico MM, Carle F. Epidemiology of tetanus in the Marches Region of Italy, 1992-1995. *Bull World Health Organ* 1998;**76**(1):47-54.
8. Decreto del Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, no. 464. G.U. 9 gennaio 2002, no. 7.
9. Salmasso S, Rota MC, Ciofi Degli Atti M, Tozzi AE, Kreidl P & ICONA Study Group. Infant immunization coverage in Italy by cluster survey estimates. *Bull World Health Organ* 1999;**77**(10):843-851.
10. Circolare Ministeriale 11 novembre 1996, no. 16. Tetano: misure di profilassi. Prot. 1.400.2/19/6367.
11. Decreto dell'alto commissario per l'igiene e la sanità pubblica 14 gennaio 1995. G.U. 9 marzo 1995, no. 56.
12. Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990. Sistema informativo sulle malattie infettive e diffuse. G.U. 8 gennaio 1991, no. 6.
13. Epiinfo software [computer program]. Version 6.04. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/epiinfo/ei6.htm>
14. Santoro R et al. Measles epidemiology in Italy. *Int J Epidemiol* 1984;**13**(2):201-209.
15. Binkin NJ et al. Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:653-60.
16. Wassilak SGF, Orestein WA, Sutter RW. Tetanus toxoid. In: Plotkin , Orestein WA. *Vaccines*. W.B.Saunders Company, 3rd edition, 1999. p 441-74
17. Simonsen O. Epidemiology of tetanus in Denmark 1920-1982. *Scand J Infect Dis* 1987;**19**(4):437-44.
18. Edsall G, Evans AS and Feldman HA (Eds.). *Bacterial infections of Humans*. Plenum Medical Book New York 1983. p 589-603.
19. Tarsitani G, Barillaro S, Gagliardi C, D'Alessandro A, Pietrantoni P, Fara GM. Profilassi immunitaria del tetano nei servizi di pronto-soccorso: indagine preliminare in due strutture laziali ed abruzzesi. *Ann Ig* 1992;**4**:81-8.
20. Comodo N, Crocetti E, Tiscione E, Roller S, Checchagnini G. Valutazione dei trattamenti di immunoprofilassi antitetanica in traumatizzati. *Igiene e Sanità Pubblica* 1988;(1-2):3-14.
21. Taggi F, Giustizi M, Fondi G, Macchia T, Chiaretti M. L'epidemiologia degli incidenti stradali (I): i dati di base ed i fattori di rischio. Proceedings of 53a conferenza del traffico e della circolazione; 1997 Oct 1-4.
22. Mastroeni I, Palmas F, Pompa MG, Vescia N, Meloni V. Servizi di Pronto-Soccorso e prevenzione del tetano. Indagine relativa a due presidi ospedalieri di Cagliari. *Ann Ig* 1993;**5**:5-14.

Deux cas sévères de tétanos diagnostiqués au Royaume-Uni

Deux cas sévères de tétanos ont été diagnostiqués en Avril 2002 au Royaume-Uni, chez des femmes de 61 ans qui n'avaient pas reçu une vaccination complète. Il s'agissait des premiers cas de tétanos rapportés en 2002 (1).

Pour le premier cas résidant au West Yorkshire, les symptômes se sont manifestés huit jours après une blessure à la tête consécutive à une chute dans un escalier. Aucune toxine tétanique ou immunoglobuline n'a été administrée au moment de la blessure, qui a nécessité des points. La patiente a été admise en soins intensifs quatre jours après, en raison d'un arrêt respiratoire et cardiaque, d'un trismus sévère. Elle est décédée deux semaines et demie plus tard. Son dossier médical n'indiquait qu'une seule dose vaccinale contre le tétanos.

Le second cas diagnostiqué dans le Suffolk s'est présenté à son médecin généraliste avec des symptômes classiques de rigidité de la mâchoire et des spasmes faciaux. Trois jours auparavant, la patiente s'était profondément coupée en jardinant. Elle a déclaré avoir souffert d'un épisode modéré de tétanos lorsqu'elle était adolescente, plus de 40 ans auparavant. Les symptômes ressentis étant similaires, elle avait établi un auto-diagnostic correct avant de consulter son médecin. Après son admission en soins intensifs, la patiente a eu des spasmes musculaires prolongés et des symptômes autonomes, et des perfusions intraveineuses répétées d'immunoglobulines tétaniques ont été nécessaires. Les taux d'antitoxines tétaniques, recherchées dans les échantillons de sang au laboratoire des infections respiratoires et systémiques du PHLS, étaient en dessous des taux protecteurs. L'identification de *Clostridium tetani* par culture à partir des frottis réalisés sur la blessure a été confirmée par l'Unité de référence des anaérobies à Cardiff.

Après la première infection, la patiente avait reçu un vaccin dans le milieu des années 1970, mais ayant eu des effets secondaires modérés, elle n'avait plus eu d'autres doses vaccinales. L'état de la patiente s'est amélioré, et la seule contre-indication au vaccin anti-tétanique étant le choc anaphylactique, un protocole de vaccination primaire a été initié. En effet, l'immunité n'est pas forcément acquise après un tétanos, et la seule protection contre de futures infections reste la vaccination. Les patients ayant eu un tétanos devraient être vaccinés lorsqu'ils sont suffisamment guéris.

L'immunité collective n'a aucun impact sur la lutte contre le tétanos. Un taux de couverture élevé des programmes de vaccination infantile ou ciblant des personnes ayant des antécédents vaccinaux incomplets sont nécessaires pour assurer des taux de protection élevés dans la population générale (2). Des campagnes de vaccination bien ciblées devraient inclure des groupes comme ceux nés avant l'instauration des programmes de vaccination, et les nouveaux arrivants présentant des antécédents vaccinaux incertains ou incomplets. Le taux de couverture de la vaccination antitétanique est correct dans la plupart des pays de l'Union européenne, y compris au Royaume-Uni. Cinq doses de vaccin contenant des toxines tétaniques sont censées donner une protection à vie, les doses de rappel tous les dix ans n'étant plus recommandées au Royaume-Uni. Une ➤

Two recent cases of severe tetanus

Two cases of severe tetanus in women aged 61 years with histories of incomplete vaccination were notified in April 2002, the first cases reported so far this year (1).

The first case from West Yorkshire developed symptoms eight days after sustaining a head injury from a fall down stairs. Neither tetanus toxoid nor immunoglobulin was given at the time of her injury, which required stitches. She was admitted to intensive care four days later with respiratory and cardiac arrest, and severe trismus, and died two and a half weeks later. Only one dose of tetanus toxoid given eight years ago was shown in her medical records.

The second case from Suffolk presented to her general practitioner (GP) with classical symptoms of jaw stiffness and facial spasms. Three days prior to this she suffered a deep scratch on her forearm while gardening. The patient reported that she had suffered a mild episode of tetanus as a teenager, over 40 years ago, and her symptoms with this episode were so similar that she had correctly self-diagnosed tetanus before seeing her GP. Following admission to intensive care she had protracted muscular spasms and autonomic symptoms, and required repeated intravenous infusions of tetanus immunoglobulin. Tetanus antitoxin levels were tested in an admission blood sample at the PHLS Respiratory and Systemic Infection Laboratory, and were below protective levels. Cultures of swabs taken from the wound grew *Clostridium tetani* were confirmed by the Anaerobe Reference Unit in Cardiff.

Following the first infection the patient had received one vaccination in the mid-1970s, but had a mild adverse reaction to the vaccination and so had not received further doses. The patient is now improving and, as the only contraindication to vaccination against tetanus is anaphylaxis, has been started on a primary course of vaccination. Immunity does not necessarily develop following tetanus disease and so the only protection against future infections is by vaccination. Patients who have had tetanus should be vaccinated when they have recovered sufficiently.

Herd immunity plays no part in tetanus control. High vaccination coverage in the childhood vaccination programme and opportunistic vaccination of those with histories of incomplete vaccination are required to ensure high levels of immunity in the whole population (2). Opportunistic vaccination should include groups such as those born before vaccination programmes were implemented and new arrivals with uncertain or incomplete vaccination histories. Tetanus vaccination coverage in most European Union member states including the UK, is good. Five doses of tetanus toxoid-containing vaccine are thought to give life-long protection – routine ten-yearly boosters are no longer recommended in the United Kingdom. Prompt and appropriate post-exposure prophylaxis is an important control measure. Doctors working in accident and emergency medicine need to maintain systems for providing post-exposure prophylaxis for tetanus and should preferably provide a vaccine that also includes an appropriate dose of diphtheria toxoid. ➤

➤ prophylaxie post-exposition rapide et appropriée correspond à une mesure de contrôle importante. Les médecins exerçant dans des services d'urgence doivent maintenir des procédures pour donner une prophylaxie post-exposition antitétanique, et de préférence un vaccin incluant une dose appropriée de toxine diphtérique. Les consultations dans les services d'urgences ou d'accident constituent de bonnes opportunités pour vérifier le statut vaccinal : des relations avec le médecin généraliste seront nécessaires pour vérifier que le protocole vaccinal est entièrement suivi chez les personnes non vaccinées. Ceci serait un bon point d'évaluation des pratiques locales.

Depuis 1930, la majorité des cas de tétanos étaient des personnes âgées, principalement des femmes, qui n'ont jamais été vaccinées (2-4). Chaque année en Angleterre et au Pays de Galles, on compte entre 2 et 7 cas de tétanos. Les médecins de famille devraient vérifier que leurs patients sont complètement vaccinés, et cibler ceux qui sont nés avant 1961. ■

➤ Attendance at accident and emergency offers a good opportunity to check vaccination status: liaison with GPs will be required to ensure the completion of a vaccination course in unvaccinated individuals. This should be a good topic for audit of local practice.

Since 1930, most tetanus cases in the United Kingdom have occurred in older people, mainly women, who had never been vaccinated (3-5). Between two and seven tetanus cases per year occur in England and Wales. Family doctors should ensure that all their patients are fully vaccinated, targeting those born before 1961. ■

Reprinted from *CDR Weekly*, 2002; **12** (18): 2-3

References

1. Department of Health. *Immunisation against infectious disease*. London: HMSO, 1996.
2. PHLS CDSC. Tetanus surveillance: England and Wales, 1981-3. *BMJ* 1985; **290**: 696-7.
3. Galbraith NS, Forbes P, Tillett H. National surveillance of tetanus in England and Wales 1930-79. *J Infect* 1981; **3**: 181-91.
4. CDSC. Tetanus surveillance in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1982; (07): 3-5.

Profil et évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 2000

P. Ralaimazava¹, R. Durand¹, N. Godineau², A. Keundjian⁴, Z. Jezic¹, B. Pradines⁴, O. Bouchaud³, J. Le Bras¹

¹ Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris

² Unité de parasitologie, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

³ Service des maladies infectieuses et tropicales A, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris

⁴ Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille

En 2000, la chimiosensibilité du paludisme d'importation est restée stable en France. Tous pays d'infection confondus, la bi-résistance à la chloroquine et au cycloguanil n'a pas évolué de 1996 à 2000. La monothérapie par quinine ou méfloquine reste le traitement de première intention au paludisme à *P. falciparum*. Pour ces antipaludiques, la résistance est rare en Afrique et sans évolution au cours des 15 dernières années.

Introduction

Pour des raisons professionnelles ou d'agrément, le voyage vers les régions impaludées tend à s'accroître et à se banaliser. Le paludisme d'importation observé en France est en hausse, avec environ 5 000 cas rapportés en 1999 et 7 000 pour l'année 2000 (1). Actuellement, les recommandations aux voyageurs sur la prévention du paludisme reposent en partie sur la connaissance de la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques. Le rôle du Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) et de l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA) est d'assurer la surveillance de l'évolution de la chimiosensibilité du paludisme afin d'optimiser sa prévention et son traitement.

Matériels et méthodes

Isolats

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux français métropolitains et parviennent au CNRCP ou à l'IMTSSA qui contrôlent l'espèce et la parasitémie de chaque isolat. Un recueil des informations épidémiologiques est effectué à l'aide d'une fiche incluant le nom, le prénom, la date de naissance, le pays de résidence, le pays d'infestation, la date de retour de zone d'endémie palustre. L'usage ou non d'une chimioprophylaxie, et son observance sont indiqués par le clinicien. Le clinicien renseigne sur un éventuel traitement antérieur et sur le traitement prescrit et son évolution. D'un point de vue d'épidémiologie générale, il a été étudié l'intégralité des isolats de *Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax*, *ovale* avec confirmation du diagnostic d'espèce.

Nous considérons comme échecs prophylactiques les cas de *P. falciparum* malgré une chimioprophylaxie jugée correcte par les cliniciens. Sont considérés comme échecs vrais ceux de sujets sous prophylaxie confirmée par la présence de concentrations plasmatiques efficaces d'antipaludiques. L'absence dans le plasma d'un sujet sous chimioprophylaxie d'un antipaludique à concentration efficace est considéré comme un faux échec chimioprophylactique. Sont considérés comme douteux les sujets dont les données ne sont pas conclusives.

Les isolats provenant soit de malades n'ayant pas pris de chimioprophylaxie, soit de malades ayant pris une chimioprophylaxie ➤

Profile and evolution of the chemosusceptibility of *falciparum* malaria imported into France in 2000

P. Ralaimazava¹, R. Durand¹, N. Godineau², A. Keundjian⁴, Z. Jezic¹, B. Pradines⁴, O. Bouchaud³, J. Le Bras¹

¹ National reference centre for malaria chemosusceptibility, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris

² Parasitology Unit, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis

³ Infectious and tropical diseases Unit A, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris

⁴ Institute for tropical medicine of the Army health services, Marseille

In 2000, the chemosusceptibility of imported malaria was stable in France. All countries of infection considered, the bi-resistance to chloroquine and cycloguanil has not changed from 1996 to 2000. The monotherapy using quinine or mefloquine remains the first-line treatment to *falciparum* malaria. Resistance to these two antimalarials is rare in Africa and has not evolved over the past 15 years.

Introduction

Whether for professional or recreational reasons, travel to areas where malaria is endemic tend to increase and become commonplace. In France, imported malaria is increasing, with nearly 5000 cases reported in 1999, and 7000 in 2000 (1). Currently, the recommendations on malaria prevention for travellers are based on the knowledge of *P. falciparum* chemosusceptibility to antimalaria drugs. The roles of the National reference centre for malaria chemosusceptibility (CNRCP), and the Institute for tropical medicine of the Army health services (IMTSSA) are to ensure the surveillance of the development of malaria chemosusceptibility in order to optimise its prevention and treatment.

Material and methods

Isolates

Plasmodium isolates come from French metropolitan hospitals, and are sent to the CNRCP or the IMTSSA where the species and the parasitemia are determined for each isolate. Epidemiological data are collected from a form including the name, surname, birth date, country of residence, country of infection, and return date from the area where malaria is endemic. The use or non-use of a chemoprophylaxis and its compliance are mentioned by the clinician, who informs on a possible previous treatment, the treatment prescribed and its outcome. From an overall epidemiological aspect, all the isolates of *Plasmodium falciparum*, *malariae*, *vivax*, and *ovale* have been studied with the confirmation of the species diagnosis.

Cases of *P. falciparum* occurring despite a chemoprophylaxis judged correct by clinicians are considered as prophylactic failures. True failures are cases occurring under a prophylaxis confirmed by efficient plasmatic concentrations of antimalaria drugs. Patients under chemoprophylaxis without efficient anti-malaria drug plasmatic concentration are considered as false failures. Patients whose data are not conclusive are considered to be uncertain.

Isolates from patients with no chemoprophylaxis or with a known chemoprophylaxis, have been analysed for the ➤

► connue, ont été analysés en vue de déterminer la chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques. Dans le cas des isolats soumis à une chimioprophylaxie connue, la chimiosensibilité n'est déterminée que pour les antipaludiques non impliqués dans la chimioprophylaxie utilisée. Ont été exclus les isolats pour lesquels l'information sur la chimioprophylaxie est incomplète ou manquante.

La chimiosensibilité aux antipaludiques des isolats provenant de cas d'échec thérapeutique est déterminée par des tests isotopiques et/ou génomiques. Nous considérons comme échec thérapeutique, la réapparition ou la persistance de formes asexuées de *plasmodium* sur le frottis-goutte épaisse malgré un traitement prescrit à l'hôpital.

Tests de laboratoire

1. Le diagnostic d'espèce et la densité parasitaire sont confirmés microscopiquement. Les divergences ou difficultés diagnostiques font l'objet d'une confirmation par étude antigénique (Parasight®, ICT®, Optimal®) ou génomique par PCR (PfDHFR, PfrRNA (2)).
2. La chimiosensibilité du *P. falciparum* à la chloroquine (CQ), au métabolite actif de l'amodiaquine (AQm), la quinine (Q), l'halofantrine (H), le cycloguanil (CG) et la pyriméthamine (P) est mesurée par des tests isotopiques (3). Sur la base de l'expérience préalable, les valeurs qui ont été définies comme seuil sont, respectivement, 80 nM (CQ), 6 nM(H), 800 nM (Q), 50 nM (CG) et 100 nM (P).
3. Un test génomique est employé pour les antifoliques (cycloguanil et pyriméthamine). La présence de la mutation ponctuelle S108N dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la pyriméthamine et à une diminution de sensibilité au cycloguanil (4). La présence de mutations additionnelles N51I et C59R, associée à des hauts niveaux de résistance au cycloguanil, a été recherchée par PCR suivie de séquençage sur une série d'échecs prophylactiques vrais à l'association chloroquine plus proguanil.
4. Un nouveau test génomique portant sur *pfcr*t, gène central à la résistance à la chloroquine de *P. falciparum*, a été initié au cours de l'année 2000 (5). L'allèle mutant *pfcr*t K76T a été détecté par PCR suivie de séquençage.
5. Un dosage par chromatographie liquide haute pression des antipaludiques a été effectué sur le plasma des isolats présentant un échec prophylactique ou thérapeutique. Les molécules étudiées sont la chloroquine (CQ), la monodéséthyl-chloroquine (CQm) qui est le métabolite actif de la CQ, le proguanil (PG) qui est un précurseur peu actif, le cycloguanil qui est le métabolite actif du proguanil, la méfloquine (MQ). Elles sont détectables à des concentrations inférieures ou égales à 5 ng/ml de plasma (6).

Tests statistiques

Les résultats sont recueillis sur Excel 97. Le test de Fischer-Snedecor est utilisé pour le calcul des intervalles de confiance à 95 % (IC95). Les distributions d'effectifs sont analysées avec le test de χ^2 corrigé selon Yates.

► détermination de *P. falciparum* chemosusceptibilité to anti-malaria drugs. For the isolates submitted to a known chemoprophylaxis, chemosusceptibility is determined only for antimalaria drugs not involved in the treatment used. Isolates for which chemoprophylaxis is incomplete or missing were taken into account.

The chemosusceptibility to antimalaria drugs of isolates from therapeutic failure cases is determined by isotopic and/or genomic tests. The re-appearance or persistence of asexual forms of *plasmodium* on the thick smear despite the prescription of a treatment in hospital are considered to be therapeutic failures.

Laboratory tests

1. The species diagnosis and the parasitic density are confirmed microscopically. Diagnosis divergences or difficulties go through confirmation by antigenic tests (Parasight®, ICT®, Optimal®) or genomic tests by PCR (PfDHFR, PfrRNA (2)).
2. *P. falciparum* chemosusceptibility to chloroquine (CQ), to the active metabolite of amodiaquine (AQm), quinine (Q), halofantrine (H), cycloguanil (CG) and pyrimethamine (P) is measured by isotopic tests (3). On the basis of the initial experience, threshold values are respectively 80 nM (CQ), 6 nM(H), 800 nM (Q), 50 nM (CG) and 100 nM (P).
3. A genomic test is used for antifolins (CG and P). The presence of the point mutation S108N in the dihydrofolate reductase gene is correlated to the in vitro resistance of *P. falciparum* isolates to pyrimethamine and to a decreased sensitivity to cycloguanil (4). The presence of additional mutations N51I and C59R, associated with high resistance levels to cycloguanil, has been searched by PCR followed by sequencing on a series of true prophylactic failures to the combination of chloroquine plus proguanil.
4. A new genomic test on the *pfcr*t gene, essential for the resistance of *P. falciparum* to chloroquine, has been implemented during 2000 (5). The mutant allele *pfcr*t K76T was detected by PCR followed by sequencing.
5. A dosage of anti-malaria drugs by high pressure liquid chromatography was carried out on the plasma of isolates presenting a prophylactic or therapeutic failure. The studied molecules are chloroquine (CQ), monodesethyl-chloroquine (CQm) which is the CQ active metabolite, proguanil (PG) which is a less active precursor, cycloguanil (CG) which is the proguanil active metabolite, mefloquine (MQ). They are detectable at concentrations under or equal to 5 ng/ml of plasma (6).

Statistic tests

The results are collected in Excel 97. The Fischer-Snedecor test is used to calculate 95% confidence intervals (CI95). The distributions of samples are analysed using the χ^2 test amended according to Yates.

Résultats

Description des cas

En 2000, 596 isolats provenant de 46 hôpitaux de la métropole sont parvenus au CNRCP (544 soit 91 %) ou à l'IMTSSA (52). *P. falciparum* a été identifié pour 543 souches (91 %) (dont quatre associés : 1 avec *P. ovale* et 3 avec *P. malariae*), les autres espèces ont été *P. ovale* : 40 souches, *P. malariae* : 7 souches et *P. vivax* : 6 souches. 588 isolats ont été identifiés par frottis-goutte épaisse, 2 ont été identifiés par PCR PfDHFR et 6 ont nécessité une confirmation par PCR PfRNA.

Patients

Il s'agit de personnes dont la résidence principale est en France dans la majorité des cas (90 %, n=567). L'âge moyen est de 33 ans [8 mois-72 ans] avec dans 72 cas (12 %), un âge inférieur ou égal à 15 ans.

Le sex-ratio (H/F) est de 1,6. Dans 99 % des cas (n=577) le pays de contamination est en Afrique, dans 6 cas le pays n'a pas été déterminé du fait d'un séjour consécutif dans deux ou trois pays différents. Les pays les plus représentés sont la Côte d'Ivoire : 145 isolats (25,3 %), le Sénégal : 89 isolats (15,6 %), le Cameroun : 76 isolats (13,3 %), le Mali : 70 isolats (12,2 %) et les Comores : 43 isolats (7,5 %).

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est, dans 539 cas de *P. falciparum*, de 10 jours [0-196]. Pour 40 cas de *P. ovale*, le délai médian est de 56 jours [0-402]. Pour 6 cas de *P. vivax* le délai médian est de 102 jours [22-183]. Dans 7 cas de *P. malariae* le délai médian est de 36 jours [8-92].

Chimioprophylaxie et traitement

Sur les 505 dossiers médicaux renseignés, 274 (54 %) notent l'absence de prise chimioprophylactique et 231 (46 %) une prise plus ou moins régulière. L'association proguanil-chloroquine est citée par 130 patients (56 % des patients ayant pris une chimioprophylaxie), la chloroquine seule dans 74 cas (32 % des cas). Les autres prophylaxies utilisées seules sont la méfloquine (n=11), le proguanil (n=10), la pyriméthamine (n=6). Ces deux derniers composés ne sont pas des prophylaxies recommandées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) (7).

Échecs chimioprophylactiques

Les accès palustres sous chimioprophylaxie chloroquine-proguanil ont correspondu à 20 échecs vrais, 18 faux échecs, 5 douteux et 4 non documentés. Dans 38 cas, l'échec est survenu en cours de prise de chimioprophylaxie, dans 4 cas à 10 jours de l'arrêt de la chimioprophylaxie et dans 3 cas à plus de 10 jours. Pour 2 patients le délai n'est pas connu. Entre 1997 et 2000, on a rapporté 62 vrais échecs à l'association chloroquine-proguanil à l'Hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) (8).

Parmi les 25 cas d'accès palustre sous chimioprophylaxie à la chloroquine signalés, on compte 11 faux échecs, 8 échecs vrais et 6 douteux ou sans données, dont 13 cas d'échecs cliniques survenus en cours de prise de la chimioprophylaxie et 3 après l'arrêt de celle-ci. Parmi les 11 cas d'accès palustre sous méfloquine, seuls 3 cas ont été retenus comme échecs prophylactiques vrais, provenant du Cameroun, du Bénin et de Zambie. ➤

Result

Case description

In 2000, 596 isolates from 46 metropolitan hospitals were received at the CNRCP (544, 91 %) or at the IMTSSA (52). *P. falciparum* was identified for 543 strains (91 %) (of which four were associated: 1 with *P. ovale* and 3 with *P. malariae*), the other species were *P. ovale*: 40 strains, *P. malariae*: 7 strains, and *P. vivax*: 6 strains. Five hundred and eighty eight isolates were identified by thick smear, 2 were identified by PfDHFR PCR, and for 6, confirmation by PfRNA PCR was needed.

Patients

Patients are individuals whose main residence is in France in most cases (90 %, n=567). The mean age was 33 years [8 months-72 years], and in 72 cases (12 %) the age was less than or equal to 15 years.

The sex-ratio (M/F) is 1.6. In 99% of cases (n=577), the country of contamination was in Africa, in 6 cases, the country was not determined because of a stay in two or three different countries. The most represented countries were the Ivory Coast: 145 isolates (25,3 %), Senegal: 89 isolates (15,6 %), Cameroon : 76 isolates (13,3%), Mali: 70 isolates (12,2 %), and Les Comores: 43 isolates (7,5 %).

The median delay between the return from the endemic area and the diagnosis was 10 days [0-196] for 539 cases of *P. falciparum*. For 40 cases of *P. ovale*, the mean delay was 56 days [0-402]. For 6 cases of *P. vivax*, the mean delay was 102 days [22-183]. In seven cases of *P. malariae* it was 36 days [8-92].

Chemoprophylaxis and treatment

Out of the 505 documented medical files, 274 (54%) showed no chemoprophylactic treatment and 231 (46%) included a treatment that was more or less regular. The combination proguanil-chloroquine is mentioned for 130 patients (56% of the patients who had a chemioprophylaxis), chloroquine alone for 74 cases (32% of cases). The other prophylaxis used alone were mefloquine (n=11), proguanil (n=10), pyrimethamine (n=6). The latter two drugs are not recommended by the French council of public hygiene (Conseil supérieur d'hygiène publique de France, CSHPF) (7).

Chemoprophylactic failures

Malaria cases under a chloroquine-proguanil chemoprophylaxis corresponded to 20 authentic failures, 18 false failures, 5 uncertain and 4 non documented. In 38 cases, failure occurred during chemoprophylaxis, in 4 cases 10 days before the end of the treatment, and in 3 cases, more than 10 days before. The delay was not known for 2 cases. Between 1997 and 2000, 62 authentic failures to the combination chloroquine-proguanil were reported by the Hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) (8).

Among the 25 malaria cases reported under chloroquine chemoprophylaxis, 11 were false failures, 8 were authentic failures, 6 were uncertain or without any data. Thirteen clinical failures occurred during the treatment, and 3 after the end of the treatment. Among the 11 malaria cases under mefloquine, only 3 cases were classified as authentic prophylactic failures, coming from Cameroon, Benin and Zambia. ➤

► Traitement des cas

Traitement antérieur à l'hospitalisation

Le traitement est connu pour 478 cas (80 % des cas signalés) (n=596) dont 99 l'ont commencé avant la prise en charge à l'hôpital. Les antipaludiques utilisés sont : la quinine (n=43), la chloroquine (n=23), l'halofantrine (n=18), la méfloquine (n=10) ou l'association sulfadoxinepyriméthamine (n=5).

Traitement lors de l'hospitalisation

Le traitement du paludisme à *P. falciparum* prescrit à l'hôpital (n=455) a été, dans 71 % des cas, une monothérapie par quinine (n=321). Les autres traitements ont été : halofantrine dans 71 cas (16 %), méfloquine dans 44 cas (10 %), chloroquine dans 3 cas, un dérivé de l'artémisinine dans 2 cas et doxycycline (n=1). Deux associations ont été utilisées en première intention : quinine + doxycycline (1cas), proguanil + atovaquone (Malarone) (1cas). Pour intolérance ou d'autres raisons non-mentionnées, 4 traitements par la quinine ont été relayés par un traitement par l'halofantrine et 6 par la méfloquine. Un traitement par l'halofantrine a été remplacé par l'association quinine + tétracycline.

Deux échecs cliniques dus à un sous-dosage de la quinine ont été rapportés. Les rechutes sont survenues, respectivement à 20 jours et à 15 jours. Par ailleurs, sur 96 patients dosés en quinine, 13 présentaient des traces de quinine dans le plasma alors qu'ils n'ont signalé aucune prise.

Pour l'halofantrine, dans un cas originaire de Côte d'Ivoire, le traitement a été considéré comme un échec clinique, la sensibilité à l'halofantrine n'a pas été mesurée. Dans 6 cas (dont 2 enfants), une cure unique d'halofantrine a entraîné une rechute, suivie de guérison après traitement secondaire par l'halofantrine (3 cas) ou la quinine (3 cas). Le traitement prescrit à l'hôpital après diagnostic pour les espèces autres que *P. falciparum* (n=46) a été la chloroquine dans 24 cas, la quinine dans 13 cas, l'halofantrine dans 5 cas et la méfloquine dans 4 cas.

Chimiosensibilité des isolats sans chimioprophylaxie ou traitement avant prélèvement

Cent soixante trois tests de chimiosensibilité (152 à Paris, 11 à Marseille) ont été réalisés. La moitié (47 %) de ces tests a présenté un échec de culture lié à la présence de médicament ou à une altération du parasite. La sensibilité à la quinine a été déterminée sur 11 isolats, aucune résistance in vitro n'a été décelée.

La sensibilité à l'halofantrine a été mesurée sur 11 isolats dont 10 interprétables. 2 isolats ont montré une résistance in vitro. La sensibilité à la chloroquine a été mesurée sur 57 isolats : 27 isolats (47 %) ont montré une résistance in vitro à la chloroquine, toutes régions confondues. En 2000, en fonction des groupes de pays définis par le CSHPF, il n'est pas mis en évidence de différence significative de la proportion de chloroquino-résistance entre le groupe 2 et le groupe 3. En agrégeant les données concernant la chimiorésistance à la chloroquine de 1996 à 2000, il existe une différence significative entre la proportion de chloroquino-résistance des pays du groupe 2 (39 %) et du groupe 3 (70 %) (9).

La sensibilité à l'amodiaquine (AQm) a été mesurée sur 76 isolats, 5 isolats ont montré une résistance in vitro (CI50 63 à 88 nM). Les CI50 de la CQ et de l'AQm sont corrélées (r=0,8).

► Treatment of cases

Treatment prior to hospitalisation

The treatment is known for 478 cases (80 % of reported cases) (n=596) of whom 99 started it before being admitted in hospital. The antimalarials used were quinine (n=43), chloroquine (n=23), halofantrine (n=18), mefloquine (n=10) or the combination sulfadoxine + pyrimethamine (n=5).

Treatment during hospitalisation

Falciparum malaria treatment prescribed in hospital (n=455) was in 71 % of cases a quinine monotherapy (n=321). The other treatments were: halofantrine for 71 cases (16 %), mefloquine for 44 cases (10 %), chloroquine for 3 cases, a derived drug from artemisinin for 2 cases and doxycycline (n=1). Two combinations were used as first-line treatments: quinine + doxycycline (1 case), proguanil + atovaquone (Malarone) (1case). Due to intolerance or other reasons not mentioned, 4 quinine treatments were replaced by a halofantrine treatment, and 6 by mefloquine. One halofantrine treatment was replaced by the combination quinine + tetracycline.

Two clinical failures due to under dosage were reported. Relapses occurred respectively after 20 days and 15 days. Moreover, out of 96 patients tested for quinine, 13 had traces of quinine in plasma although they had not reported taking any dose.

For a case from the Ivory Coast, the treatment was considered as a clinical failure for halofantrine, although the susceptibility to halofantrine was not assessed. In 6 cases (of whom 2 children), a unique halofantrine cure caused a relapse followed by recovery after a secondary treatment with halofantrine (3 cases) or quinine (3 cases). For species other than *P. falciparum* (n=46), the treatment prescribed in hospital after the diagnosis was chloroquine in 24 cases, quinine in 13 cases, halofantrine in 5 cases and mefloquine in 4 cases.

Chemosusceptibility of isolates without chemoprophylaxis or treatment before sampling

One hundred and sixty three tests of chemosusceptibility (152 in Paris, 11 in Marseille) were carried out. Half of them (47%) were culture failures linked to the presence of a drug or a parasitic alteration. Susceptibility to quinine was determined for 11 isolates, no in vitro resistance was detected.

Susceptibility to halofantrine was measured for 11 isolates, of which 10 were interpretable, two isolates yielded in vitro resistance. Susceptibility to chloroquine was measured for 57 isolates: 27 isolates (47%) yielded in vitro resistance to chloroquine, for all areas. In 2000, depending on the groups of countries defined by the CSHPF, no significant difference was observed in the chloroquine resistance proportion between group 2 and group 3. Aggregated data on chloroquine chemoresistance from 1996 to 2000 show a significant difference between the proportion of chloroquine resistance in the group 2 countries (39 %) and group 3 (70 %) (9).

Susceptibility to amodiaquine (AQm) was measured for 76 isolates, 5 isolates showed in vitro resistance (IC50 63 to 88

La sensibilité au cycloguanil (CG) a été mesurée sur 270 isolats par détermination du codon DHFR 108 et 27 par test *in vitro*. Toutes régions confondues, en 2000, le pourcentage d'isolats présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène DHFR est de 53 %. Il n'existe pas de différence significative entre 1996 et 2000, sauf en comparant les pays du groupe 2 et 3 (9).

La sensibilité à la fois à la chloroquine et au cycloguanil a été mesurée sur 53 isolats. En 2000, toutes régions confondues, la proportion observée de bi-résistance est de 27 % et calculée (produit de la proportion de chloroquine-résistance et de celle de cycloguanil-résistance) de 26 % (IC95 = 14–34 %). Quels que soient les groupes considérés, cette proportion est stable entre 1996 et 2000 : il n'existe pas de différence significative. En 2000, il existe une différence significative de la proportion de bi-résistance calculée entre le groupe 2 et le groupe 3 ($p < 0,001$). Pour les cinq années écoulées, la proportion de bi-résistance observée est de 15 % [IC95 8,1–22] dans les pays du groupe 2 et de 39 % [IC95 21–45] dans les pays du groupe 3 (9).

Discussion

L'évaluation de la chimiosensibilité du paludisme nécessite des études dans les pays d'endémie ainsi que l'étude des souches d'importation. Faute de données sur le nombre de sujets pour lesquels la chimioprophylaxie a prévenu le paludisme, cette évaluation n'est qu'une estimation.

La disponibilité à partir de l'an 2000 d'un nouveau marqueur génomique, *pfcr*t, associé à la résistance à la chloroquine, et ce de manière plus importante que *Pfcr*g2 (5), pourrait constituer un progrès important pour la surveillance de la sensibilité à cette molécule. Pour l'instant cet outil reste en phase d'évaluation. La présence à 100 % de l'allèle mutant de *pfcr*t observée dans une série d'échecs prophylactiques vrais à l'association chloroquine plus proguanil confirme l'intérêt de ce marqueur (8).

La différence significative entre la proportion de souches présentant la mutation ponctuelle S108N dans le gène DHFR dans la population non soumise à chimioprophylaxie ou à un traitement antérieur (52 %) et celle ayant reçu une prophylaxie par proguanil ou chloroquine plus proguanil (98 %) (8) confirme l'intérêt de ce marqueur. La fréquence importante de triple mutants DHFR observée parmi les échecs prophylactiques chloroquine plus proguanil (8) plaide pour l'emploi de l'étude des codons 51 et 59 de la DHFR dans la surveillance de la résistance aux antifoliques.

Les taux de résistance par pays sont généralement similaires dans le paludisme d'importation et dans l'analyse des échantillons de terrain que nous avons effectuée à l'IMTSSA ou au CNRCP entre 1996 et 2000 (9).

Depuis 1996, il n'a pas été mis en évidence d'évolution de la bi-résistance (chloroquine et cycloguanil) entre les années. L'efficacité attendue de la prophylaxie chloroquine plus proguanil est de 85 % pour les voyageurs effectuant un séjour similaire aux malades de cette étude dans les pays du groupe 2 contre 61 % pour les pays du groupe 3.

L'efficacité attendue de la prophylaxie par la méfloquine que nous avons déterminée de façon similaire en 1995-97 était de ➤

nM). The IC50 of the chloroquine and of the amodiaquine are correlated ($r=0,8$).

Susceptibility to cycloguanil (CG) was measured for 270 isolates by determination of the codons DHFR 108 and 27 by *in vitro* test. For all areas considered in 2000, the percentage of isolates with point mutation S108N in the DHFR gene was 53%. There is no significant difference between 1996 and 2000, except when comparing countries from groups 2 and 3 (9).

Susceptibility to both chloroquine and cycloguanil was measured for 53 isolates. In 2000, all areas considered, the proportion of bi-resistance observed was 27%, and calculated (from the proportion of chloroquine resistance and cycloguanil resistance) to 26% (CI95 = 14–34 %). Whatever group was considered, the proportion was stable between 1996 and 2000: there is no significant difference. In 2000, there is a significant difference in the proportion of bi-resistance calculated between group 2 and group 3 ($p<0.001$). For those five years, the proportion of bi-resistance observed was 15% [CI 95% = 8,1–22] in countries from group 2 and 39% [CI 95% = 21–45] in countries from group 3 (9).

Discussion

The evaluation of malaria chemosusceptibility calls for studies in endemic countries as well as the study of imported strains. In the absence of data on the number of patients for whom chemoprophylaxis prevented malaria, this evaluation is only an estimate.

The availability of a new genomic marker from 2000, *pfcr*t, associated to chloroquine resistance, in a more important way than *Pfcr*g2 (5), could constitute an important progress for the surveillance of the susceptibility to this molecule. For now, this tool is still in the process of evaluation. The presence at 100% of the mutant allele *pfcr*t observed in a series of authentic prophylactic failures in the association chloroquine plus proguanil confirms the interest for this marker (8).

The significant difference between the proportion of strains with point mutation S108N in the DHFR gene in the population not having chemoprophylaxis or previous treatment (52 %), and the population having followed a prophylaxis by proguanil or chloroquine plus proguanil (98%) (8) confirms the interest of this marker. The important frequency of triple mutants DHFR observed in prophylactic failures including chloroquine plus proguanil (8) is in favour for the use of the study of DHFR codons 51 and 59 in the surveillance of antifolonic resistance.

Resistance rates by country are generally similar in imported malaria and in the analysis of site samples that have been carried out at the IMTSSA or CNRCP between 1996 and 2000 (9).

Since 1996, no progression of bi-resistance (chloroquine and cycloguanil) has been observed over the years. The expected efficiency of the chloroquine plus proguanil prophylaxis is 85% for travellers who had a similar stay in the group 2 countries than the patients in this study versus 61% in the group 3 countries. ➤

➤ 91,5 % en Afrique (10). Il a été précédemment montré que la résistance à la méfloquine était sporadique et sans regroupement géographique (10).

Conclusion

Les données du CNRCP indiquent, en 2000, une stabilité de la chimiorésistance du paludisme d'importation dans les zones d'où proviennent en plus grand nombre les isolats reçus. La bi-résistance (chloroquine plus cycloguanil) est stable, toutes zones confondues, entre 1996 et 2000. Le traitement de première intention de l'accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum*, en 2000, est la monothérapie par la quinine ou la méfloquine. Pour ces molécules, la résistance est rare en Afrique et sans évolution au cours des 15 dernières années. L'autorisation de mise sur le marché de la Malarone en prophylaxie comme en curatif nécessite la surveillance de la chimiosensibilité des souches d'importation à l'atovaquone et au cycloguanil dans les années à venir. Nous confirmons que la principale origine du paludisme d'importation est le défaut d'observance de la chimioprophylaxie et que les échecs thérapeutiques sont le plus souvent dus à un défaut d'observance du traitement. Une meilleure connaissance des risques du paludisme nous semble importante pour éviter les prises en charge retardées. Un suivi clinique et biologique rigoureux s'impose pour renforcer nos connaissances sur les antipaludiques utilisés en France. ■

➤ The expected efficiency of the mefloquine prophylaxis that we had determined the same way in 1995-97 was 91.5% in Africa (10). It has been shown previously that resistance to mefloquine was sporadic and without geographical cluster (10).

Conclusion

Data from the CNRCP indicate for 2000 stability of chemoresistance of imported malaria in areas where most of the isolates received come from. Bi-resistance (chloroquine plus cycloguanil) is stable, all areas considered, between 1996 and 2000. The first-line treatment for a simple episode of *Plasmodium falciparum* malaria in 2000 was monotherapy with quinine or mefloquine. For these molecules, resistance is rare in Africa and without evolution over the last 15 years. The licensing authorisation of Malarone as prophylaxis and cure requires the surveillance of the chemosusceptibility of imported strains to atovaquone and cycloguanil in the years to come. We confirm that the main origin of imported malaria is the compliance failure to the chemoprophylaxis, and that therapeutic failures are mostly caused by failures to comply to treatments. A better knowledge of risks induced by malaria is important to avoid delayed health care. A strict clinical and biological follow-up is necessary to reinforce knowledge on antimalaria drugs used in France. ■

Reprinted from *Bulletin Épidémiologique hebdomadaire*. 2002, **26**: 127-9.

References

1. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandation sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 2000, 28.
2. Qari SH, Shi YP, Pieniazek NJ, Collins WE, Lal AA. Phylogenetic relationship among the malaria parasites based on small subunit rRNA gene sequences: monophyletic nature of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *Mol Phylogenet Evol* 1996, **6**: 157-65.
3. Le Bras J, Ringwald P. Situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique en 1989. *Med. Trop.*, 1990, **50**: 11-16.
4. Durand R, Ramilariisoa O, Sécardin Y, de Pécoules PE, Basco LK, Le Bras J. DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. *Trans. R. Soc. Trop. Med Hyg.* 1997, **91**, 460-461.
5. Durand R, Sayeh J, Vauzelle J, Delabre F, Jesic Z, Le Bras J. Analysis of pfprt point mutation and chloroquine susceptibility in isolates of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*, 2001, **114**: 95-102.
6. Touze JE, Keudjian A, Fusai T, Doury JC. Human pharmacokinetics of chloroquine and proguanil delivered in a single capsule for malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Parasitol*, 1995, **46**: 158-160.
7. XII^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*. *Méd. Mal. Infect.* 1999, **29**: 375-379.
8. Durand R, Sayeh J, Bouchaud O, Ralaimazava P, Keudjian A, Le Bras J. *Plasmodium falciparum*: pfprt and DHFR mutations are associated with Chloroquine plus Proguanil Prophylaxis failures in travelers. *J Inf Disease* 2001, **184**: 1633-1634.
9. Le Bras J, Ralaimazava P, Godineau N, Keudjian A, Zorica J, Bouchaud O, Pradines B, Durand R. Chimiosensibilité du paludisme importé en France en 2000. Rapport d'activité 2000, Centre national de référence pour la chimiosensibilité du paludisme CHU Bichat-Claude-Bernard.
10. Le Bras J, Durand R, Di Piazza JP, Pradines B, Longuet C, Parzy D. Prise en compte des disparités de résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique dans la décision chimioprophylactique. *Presse Med* 1998, **27**: 1419-1423.

La liste des contacts nationaux est disponible dans les numéros précédents ou sur le site web
The list of national contacts is available in the previous issues or on the web site

WWW.EUROSURVEILLANCE.ORG

Les articles publiés dans *Eurosurveillance* sont indexés par Medline/Index medicus.

Eurosurveillance est un bulletin européen sur la surveillance, la prévention et la lutte contre les maladies transmissibles soumis à un comité de lecture. Des traductions en italien, portugais et espagnol sont disponibles sur le site internet.

Articles published in *Eurosurveillance* are indexed by Medline/Index Medicus.

Eurosurveillance is a European peer-reviewed bulletin on communicable disease surveillance, prevention and control. Translations in Italian, Portuguese and Spanish are accessible at the website.

EUROSURVEILLANCE
Institut de Veille Sanitaire (InVS)
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex France
Tel. 33 (0) 1 41 79 68 00
Fax. 33 (0) 1 55 12 53 35
ISSN: 1025 - 496X
eurosurveillance@invs.sante.fr

MANAGING EDITOR
• G. Brückner (InVS)

PROJECT LEADER
• A. Moren (InVS)

COORDINATORS/EDITORS
Eurosurveillance
• M. Vilayleck
InVS France
m.vilayleck@invs.sante.fr
Eurosurveillance Weekly
• E. Hoile
P.H.L.S - CDSC - U.K.
ehoile@phls.org.uk

ASSISTANT EDITORS
• A. Goldschmidt (InVS)
• F. Mihoub (InVS)
• L. Prichard (PHLS - CDSC)

SCIENTIFIC EDITORS
• J.C. Desenclos
Institut de Veille Sanitaire - France
• N. Gill
P.H.L.S - Communicable Disease
Surveillance Centre - United Kingdom
• S. Salmaso
Istituto Superiore di Sanità - Italy

EDITORIAL BOARD
• P. Aavitsland
MSIS-rapport - Norway
• J. Catarino
Saúde em Números - Portugal
• K. Ekdahl
Smittskydd - Sweden
• H. Heine
PHLS - CDSC
England and Wales
• R. Hemmer
National Service of Infectious
Diseases, Centre Hospitalier
de Luxembourg - Luxembourg
• A. Karataniou-Velonaki
Ministry of Health and Welfare - Greece
• W. Kiehle
Epidemiologisches Bulletin -
Germany
• K. Kutsar
Health Inspection Inspectorate -
Estonia
• N. Mac Donald
SCIEH Weekly Report - Scotland
• J. F. Martinez Navarro
Boletín Epidemiológico Semanal -
Spain
• P. Nuorti
Kansanterveys - Finland
• F. Rossolin
Bulletin Épidémiologique
Hebdomadaire - France
• S. Samuelsson
EPHNEWS - Denmark
• R. Strauss
Bundesministerium für Soziale
Sicherheit und Generationen - Austria
• L. Thornton
EPH Insight - Ireland
• F. Van Loock
Institut Scientifique de la Santé
Publique Louis Pasteur - Belgium
• H. van Vliet
Infectieziekten Bulletin - Netherlands

Euro surveillance

Vol. 7 N° 7/8 JUILLET-AOÛT / JULY-AUGUST 2002

INDEX

DANS LES BULLETINS NATIONAUX Une sélection dans les derniers numéros parus

IN THE NATIONAL BULLETINS A selection from current issues



BIOTERRORISME / BIOTERRORISM

BICHAT: an EU initiative to improve preparedness and response to bioterrorism. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020711. <http://www.eurosurv.org/2002/020711.html>

The microbiological laboratory for the war against terrorism: what are the expectations? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2002; **15**(6). [June. Italy] <http://www.iss.it/scientifica/pubblica/notiziario/notiziario.htm>

Applications of molecular biology in the diagnosis of *Bacillus anthracis* and other bacteria. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2002; **15**(6). [June. Italy] <http://www.iss.it/scientifica/pubblica/notiziario/notiziario.htm>

Revised guidance: Deliberate release of biological and chemical agents in Scotland. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(25): 165. [25 June. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

CAMPYLOBACTER

Campylobacteriosis in the Netherlands. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

COQUELUCHE / PERTUSSIS

An outbreak of pertussis at a school in Leicestershire. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(24): news. [13 June. England and Wales] <http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Pertussis bacterium changed since start nationwide immunisation. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 226-7. [June. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

FIÈVRE HÉMORRAGIQUE / HAEMORRHAGIC FEVER

Diagnoses of infections of class A viral agents: smallpox and viral haemorrhagic fevers. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2002; **15**(6). [June. Italy] <http://www.iss.it/scientifica/pubblica/notiziario/notiziario.htm>

Haemorrhagic fevers caused by Arenavirus. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2002; **15**(6). [June. Italy] <http://www.iss.it/scientifica/pubblica/notiziario/notiziario.htm>

GRIPPE / INFLUENZA

Enhanced surveillance of influenza in Northern Ireland (ESINI) summary 2001-2. *Communicable Diseases Monthly Report* 2002; **11**(4): 1-2 [June. Northern Ireland]

Influenza vaccine programme: winter 2001/2. *Communicable Diseases Monthly Report* 2002; **11**(4): 3-4. [June. Northern Ireland]

CMO's letter on influenza immunization. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(24): 157. [18 June. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

HAEMOPHILUS

Continuing surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(26): news. [27 June. England and Wales] <http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

HÉPATITE / HEPATITIS

Financial compensation for people infected by hepatitis C through medical products. *EPI-aktuell* 2002; **1**(27) [4 July. Sweden] <http://www.ltkalmar.se/smittskyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Hepatitis B virus infection on foreign travel. *EPI-NEWS* 2002; (25): 1. [19 June. Denmark] <http://www.ssi.dk/en>

Immunisation coverage for hepatitis B among health care workers unacceptably low. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 227-8. [June. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

INFECTION À MENINGOCOQUE / MENINGOCOCCAL DISEASE

Invasive meningococcal infections in France, development in 2000-1. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2002; (25): 123-5. [18 June. France] <http://www.invs.sante.fr/beh/>

Epidemic of meningococcal infection serogroup B in the Jura, January-February 2000. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2002; (26): 129-31. [25 June. France] <http://www.invs.sante.fr/beh/>

Rapid reporting EU surveillance system for Neisseria meningitidis W135: 2a: P1.2, 5 – update. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020620. <http://www.eurosurv.org/2002/020620.html>

Preliminary conclusions of the meeting of the working group of the Network Committee on invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020718. <http://www.eurosurv.org/2002/020718.html>

The current vaccination campaign against meningococcal group C in the Netherlands: Background and implementation. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 219-23. [June. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Meningococcal disease: update. *News on outbreaks and infectious diseases* 2002; **16** July: 1-2. [16 July. IPH, Belgium] http://www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/indnews/index_en.htm

Viral meningitis in Sivry. *News on outbreaks and infectious diseases* 2002; **9** July: 1. [9 July. IPH, Belgium] http://www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/indnews/index_en.htm

INFECTIONS NOSOCOMIALES / HOSPITAL ACQUIRED INFECTIONS

HAI national convention. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(26): 169. [2 July. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

INFECTIONS RESPIRATOIRES / RESPIRATORY INFECTIONS

Respiratory syncytial virus. *EPI-NEWS* 2002; (24): 1. [12 June. Denmark] <http://www.ssi.dk/en>

Respiratory infections. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(24): 158-9. [18 June. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

LEGIONELLOSE / LEGIONELLOSIS

Schooltrip to a farm: Schoolchildren ill after drinking unpasteurised milk. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 219-23. [June. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Infant botulism in a baby in the region southeast Drenthe. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 225. [June. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Yersiniosis in Norway 2001. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 23. [12 June. Norway] <http://www.folkhelsen.no/nyhetsbrev/msis/>

EHEC infections Norway 2001. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 23. [12 June. Norway] <http://www.folkhelsen.no/nyhetsbrev/msis/>

Gastrointestinal illness linked to holiday cottage. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(23): 149. [11 June. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

Gastrointestinal infections. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(25): 166-8. [25 June. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB / CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

Creutzfeldt-Jakob Disease, and illnesses seen in France, 1998-2000. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2002; (28): 141-3. [9 July. France] <http://www.invs.sante.fr/beh/>

Rising incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020718. <http://www.eurosurv.org/2002/020718.html>

Incidence trends and short term predictions for variant Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom – update. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020725. <http://www.eurosurv.org/2002/020725.html>

Monthly figures for Creutzfeldt-Jakob disease. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(26): 169. [2 July. Scotland] http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

MALADIE DE LYME / LYME DISEASE

Lyme disease in Estonia. *EpiNorth* 2002; **3**(2): 23-5. [Northern Europe] <http://www.epinorth.org/>

INTOXICATIONS ALIMENTAIRES / FOOD POISONING

Foodborne and gastrointestinal outbreaks: 2001. *Communicable Diseases Monthly Report* 2002; **11**(4): 5. [June. Northern Ireland]

Case report: enteritis caused by *Yersinia enterocolitica* serogroup O:8, biovar 1B. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (27): 221-2. [5 July. Germany] <http://www.rki.de/INFECT/EPIDBULL/EPIHTM>

The role of nerves in rotavirus diarrhoea. *EpiNorth* 2002; **3**(2): 19-20. [Northern Europe] <http://www.epinorth.org/>

Infections caused by viruses in food. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Studying outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands: a pilot. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 253-60. [July. Netherlands] http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

MST / STIs

Update on syphilis outbreak. *Communicable Diseases Monthly Report* 2002; **11**(4): 4. [June. Northern Ireland]

Half-year statistics for chlamydia infection. *EPI-aktuell* 2002; **1**(29) [18 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Syphilis in Sweden, January-June 2002. *EPI-aktuell* 2002; **1**(30). [18 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Gonorrhoea in the Nordic countries, Baltic states and Northwest-Russia. *EPI-aktuell* 2002; **1**(31). [1 August. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Advanced surveillance of syphilis. *Epi-Insight* 2002; **3**(7): 2-3. [July. Republic of Ireland]
<http://www.ndsc.ie/Publications/EPIInsight/>

Shigellosis: sexual route of transmission must be borne in mind - results of an outbreak among men in Berlin. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (29): 243-7. [19 July. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

Sexually transmitted infections may assume an increasingly important role in the evolution of HIV transmission in Europe. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020718. <http://www.eurosurv.org/2002/020718.html>

Gonorrhoea in Norway, January-June 2002. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 29. [23 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

HIV, gonorrhoea, and syphilis in Europe. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(23): 149. [11 June. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

MALADIES TRANSMISSIBLES / INFECTIOUS DISEASES

Health recommendations for travellers 2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2002; (24): 111-7. [11 June. France]
<http://www.invs.sante.fr/beh/>

Consultation starts on new Health Protection Agency. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(25): news. [20 June. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Rickettsia in Karlstad. *EPI-aktuell* 2002; **1**(29) [18 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Risk areas for early summer meningococcal cephalitis. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (26): 212-5. [28 June. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

Tetanus. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (27): 219-21. [5 July. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

Fifth disease every four years: Parvovirus B19. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 215-9. [June. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Preventive medical examination of asylum seekers in the Netherlands. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(6): 207-14. [June. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Registration of "Dent-O-Sept" mouth swabs (pseudomonas outbreak). *MSIS-rapport* 2002; **30**: 25. [15 June. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Pseudomonas screening of patients in intensive care units. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 25. [15 June. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Communicable diseases in the Barents and Baltic Sea region. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 28. [16 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Zoonoses in Norway, 2001. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 28. [16 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

PALUDISME / MALARIA

Malaria in Italy, 2000-2001. *Bollettino Epidemiologico Nazionale* 2002; **15**(7-8). [July/August. Italy]
<http://www.ben.iss.it/>

Malaria in military personnel returning from Afghanistan. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(27): news. [4 July. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Recommendations for malaria prophylaxis, 2002. *EPI-aktuell* 2002; **1**(29) [18 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

New national guidelines for prevention of malaria. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 28. [16 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

POLIOMYELITIS / POLIO

Recombinant polio vaccine strains: a threat to the poliovirus eradication? *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

RÉSISTANCE ANTIMICROBIENNE / ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Extended-spectrum β -lactamases in Scotland - a timely reminder. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(23): news. [7 June. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Identical nomenclature of epidemic MRSA, newly introduced internationally. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (27): 222-3. [5 July. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

New recommendations against antimicrobial resistance. *EpiNorth* 2002; **3**(2): 25-9. [Northern Europe]
<http://www.epinorth.org/>

ESBL: super bug or red herring? *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

MRSA infection Norway 2001. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 26. [2 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Scottish Antimicrobial Resistance Surveillance (SARS). *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(23): 150-4. [11 June. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

ROUGEOLE / MEASLES

Epidemic measles in the Campania region of Italy, leads to 13 cases of encephalitis and 3 deaths. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020627. <http://www.eurosurv.org/2002/020627.html>

SALMONELLA

Low incidence of salmonellosis in animals, but increase in number of salmonella positive tests in food. *EPI-aktuell* 2002; **1**(27) [4 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Resistance of *Salmonella typhi* to quinolones. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (25): 207. [21 June. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

Supraregional outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella* Muenchen. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (25): 203-6. [21 June. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

Salmonella outbreak in Girona, Spain. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020711. <http://www.eurosurv.org/2002/020711.html>

An explosive increase of *Salmonella* Java in poultry in the Netherlands: is it a public health threat? *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 260-5. [July. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Salmonellosis among tourists in Greece. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 23. [12 June. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

STREPTOCOCCUS

Fatal invasive group A streptococcal disease should be notifiable. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

TUBERCULOSE / TUBERCULOSIS

Drug resistant tuberculosis outbreak in north London - update. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(31): news. [1 August. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Reduced incidence of tuberculosis in Estonia. *EPI-aktuell* 2002; **1**(24). [13 June. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Tuberculosis in Denmark, 2000. *EpiNorth* 2002; **3**(2): 21-3. [Northern Europe]
<http://www.epinorth.org/>

New legal regulations for control of tuberculosis. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 26. [2 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Tuberculosis resistance in Norway, 2001. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 27. [9 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Central tuberculosis register moved to Norwegian Institute of Public Health. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 30. [30 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

VACCINATION / IMMUNISATION

Advice from the upper health council of France on various vaccines (including meningococcal, hepatitis B and pneumococcal). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2002; (24): 118-21. [11 June. France]
<http://www.invs.sante.fr/beh/>

Recommendations of the permanent immunisation commission at RKI. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (28): [12 July. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

National Vaccination Register (SYSVAK) on internet. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 24. [18 June. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

Vaccine preventable and childhood diseases. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(24): 160-1. [18 June. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

Transmissible spongiform encephalopathy agents and vaccine safety. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(27): 173. [9 July. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

VIH-SIDA / HIV/AIDS

AIDS surveillance in France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2002; (27): 133-8. [2 July. France]
<http://www.invs.sante.fr/beh/>

HIV awareness campaign in Mansfield. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(25): news. [20 June. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

UK HIV diagnoses top 50 000. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(30): news. [25 July. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Occupationally acquired HIV - UK update. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(31): news. [1 August. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Declining HIV incidence in Estonia and Latvia. *EPI-aktuell* 2002; **1**(28) [11 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Half-year statistics for HIV infection. *EPI-aktuell* 2002; **1**(29) [18 July. Sweden]
<http://www.ltkalmar.se/smittyddet/Ny%20information/epiaktuell.htm>

Indigenous infection of HIV - case report. *Epidemiologisches Bulletin* 2002; (25): 206-7. [21 June. Germany]
<http://www.rki.de/INFECT/EPIDULL/EPI.HTM>

HIV infection in Europe: endemic in the west, epidemic in the east. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020704. <http://www.eurosurv.org/2002/020704.html>

Substantial impact of the HIV pandemic on migrant populations in Europe. *Eurosurveillance Weekly* 2002; **6**: 020718. <http://www.eurosurv.org/2002/020718.html>

Austrian AIDS statistics at 30 April 2002. *Mitteilungen der Sanitätsverwaltung* 2002; **103**(5): 46-7. [May. Austria]

HIV infection and AIDS in Norway, 2002. *MSIS-rapport* 2002; **30**: 29. [23 July. Norway]
<http://www.folkehelsa.no/nyhetsbrev/msis/>

HIV/AIDS - the risk during medical electives. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(24): 160-3. [18 June. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf

VIRUS DE NORWALK / NORWALK-LIKE VIRUSES

Norwalk-like viruses and an oyster-associated outbreak in Sheffield. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2002; **12**(24): news. [13 June. England and Wales]
<http://www.phls.org.uk/publications/cdr/index.html>

Outbreak of NLV in a care home. *Infectieziekten Bulletin* 2002; **13**(7): 247-52. [July. Netherlands]
http://www.isis.rivm.nl/inf_bul/

Norwalk-like virus infection in Scottish hotels and coach parties. *SCIEH Weekly Report* 2002; **36**(29): 185. [23 July. Scotland]
http://www.show.scot.nhs.uk/SCIEH/PDF/weekly_report.pdf