

Migrations, voyages et infections émergentes

Olivier Bouchaud
Société de Médecine des Voyages
CHU Avicenne-Université Paris 13
Bobigny

infections émergentes

- “diseases that have appeared recently or that have recently increased in frequency, geographical distribution or both”
 - agents nouveaux (?) : coronavirus-SRAS, (VIH)
 - zone géographique en extension : *West Nile*, dengue, Chik, Zika, ...
 - incidence augmentée : VIH, *M tuberculosis*, (*peste*)
 - virulence modifiée : *Neisseria meningitidis*
 - acquisition de résistance

Maladies infectieuses émergentes depuis 1975

Tableau 1

Liste de quelques nouveaux agents responsables de maladies récentes chez l'humain, identifiés de 1976 à 2005

D'après Guégan et Choisy (2008), modifié de Woolhouse et Antia (2007)

Agent étiologique	Pathologies	Année
Bocavirus humain	Infections des voies respiratoires	2005
Coronavirus du SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère	2003
<i>Cryptosporidium hominis</i>	Cryptosporidiose	2002
Métapneumovirus humain	Broncho-alvéolites	2001
Virus Nipah	Encéphalites	1999
Virus Menangle	Syndrome grippal	1998
Virus Laguna Negra	Syndrome pulmonaire à hantavirus	1997
Virus Andes	Syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus	1996
Lyssavirus des chauves-souris australiennes	Rage à Lyssavirus	1996
Prion infectieux	Encéphalopathie spongiforme	1996
<i>Trachipleistophora hominis</i>	Microsporidiose	1996
<i>Metorchis conjunctus</i>	Infection à trématode	1996
Virus de l'herpès humain de type 8	Sarcome de Kaposi	1995
Virus de l'hépatite G	Hépatites à transmission parentérale	1995
Virus Bagaza	Fièvre de Spondweni	1994
Virus Hendra	Syndrome grippal, encéphalites	1994

Tableau 1 (suite)

Agent étiologique	Pathologies	Année
Virus Sabiá	Fièvre hémorragique brésilienne	1994
Virus Sin Nombre	Syndrome pulmonaire à hantavirus	1993
<i>Encephalitozoon intestinalis</i>	Microsporidioses	1993
<i>Bartonella henselae</i>	Maladie des griffes du chat	1992
Virus Guararito	Fièvre hémorragique du Venezuela	1991
<i>Encephalitozoon hellem</i>	Microsporidioses	1991
Virus de l'hépatite C	Hépatites	1989
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	Endocardite infectieuse nosocomiale	1989
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiose monocytique humaine	1989
Virus de la forêt de Barmah	Arthralgies, myalgies, nausées	1988
Virus de l'herpès humain de type 6	Roséole de l'enfant	1988
<i>Picobirnavirus</i>	Gastro-entérites	1988
Virus Banna	Maladie de Banna	1987
Virus de l'immunodéficience humaine 2	Sida	1986
Rotavirus C	Diarrhées à rotavirus	1986
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	Cyclospore humaine intestinale	1986
<i>Enterocytozoon bienersi</i>	Microsporidiose humaine intestinale	1985
<i>Scedosporium prolificans</i>	Infections fongiques à <i>Scedosporium</i>	1984
Virus de l'hépatite E (VHE)	Hépatites aiguës	1983
Virus de l'immunodéficience humaine 1	Sida	1983
Rotavirus B	Diarrhées à rotavirus	1983
<i>Helicobacter pylori</i>	Ulcères gastro-duodénaux	1983
Virus T-lymphotropique humain 2	Pas de pathologies clairement associées	1982
Virus Séoul	Fièvres hémorragiques	1982
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Maladie de Lyme	1982
Virus Puumala	Fièvres hémorragiques	1981
Virus T-lymphotropique humain 1	Leucémie aiguë à cellules T	1980
<i>Campylobacter jejuni</i>	Infection entérique	1977
<i>Legionella pneumophila</i>	Légionellose	1977
Virus Hantaan	Fièvres hémorragiques	1977
Virus Ebola	Fièvres hémorragiques	1977
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Diarrhées profuses et aqueuses	1976

épidémies émergentes : à l'origine de l'OMS (et des Nations Unies)

- 1851: première conférence sanitaire internationale : réponse aux épidémies de choléra, peste et fièvre jaune
- 1892: première convention sanitaire internationale
- 1907: Office international d'hygiène publique
- 1948: naissance de l'OMS



rôle du « voyage »

- infections importées
- (re)apparition infections autochtones
 - dengue, chikungunya : France, Italie
 - paludisme : Grèce

Le voyageur :
sentinelle des « grandes » épidémies ?

l'inconscient collectif et le mythe du complot



Les voyageurs...

à chacun ses risques

- France : ~ 20 M / an
 - ⇒ 4,5 M en zone à « risque sanitaire élevé »
- qui ?
 - touristes :
 - voyage « club » →...→ routard
 - voyageur « extrême »
 - professionnels
 - Grandes villes
 - Sites exposés
 - migrants
- durée : 1 → 365 ! moyenne : 10 j

risques...pour 1 mois d'exposition tropicale : infections émergentes ?

- Turista : 50 %
- Palu AFR : 0,5 à 3,5 % / Asie-Am tropicale : < 0,01
(Asie (2010) : 2/ 100 000 : 0,002 %)
- Dengue & Grippe : 1 %
- Hépatite A : 3/10 000
- Typhoïde : 2 / 10 000 à 2/100 000
- Accident mortel : 1/100 000
- Méningite : < 1/1 000 000

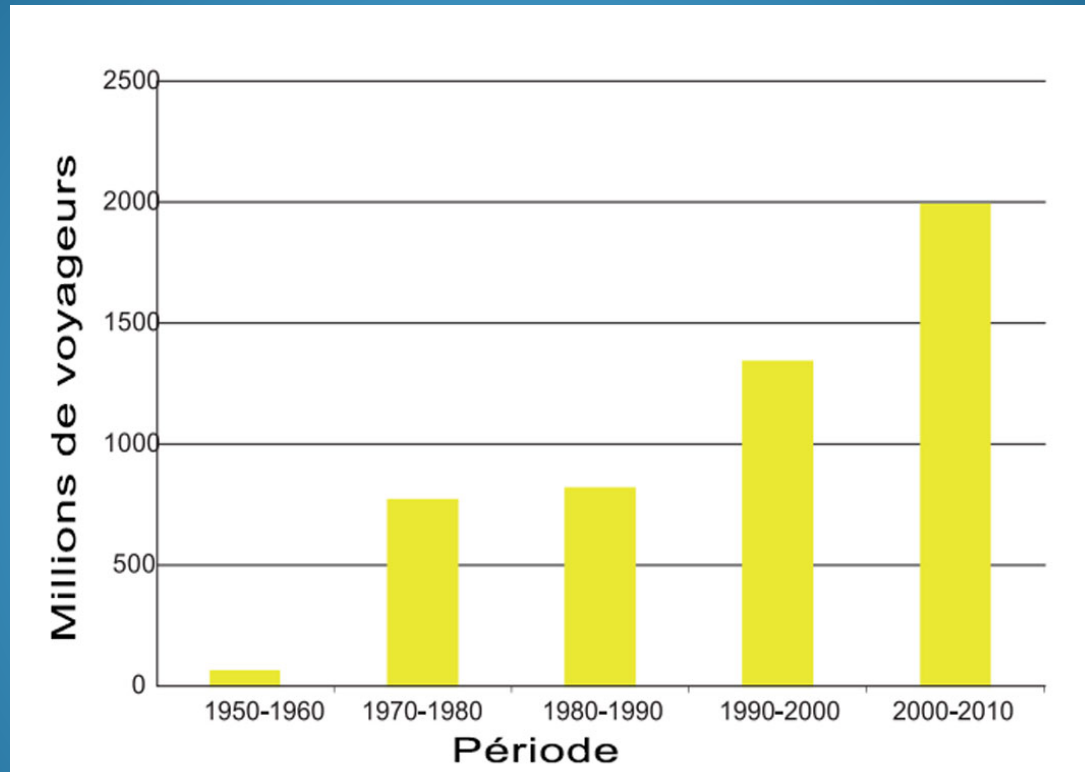
Mortalité des voyageurs américains en 1975 et 1984

(d'après Hargarten et al ; Ann Emerg Med 1991;20:622-626)

		Décès
Cardiovasculaire	1 231	49 %
Accident	601	25 %
. Voie publique	163	(26 %)*
. Noyade	96	(16 %)*
. Avion	43	(7 %)*
. Homicide	52	(8 %)*
. Empoisonnement	39	(6 %)*
. Suicide	20	(3 %)*
. Brûlures	21	(3 %)*
. Electrocutation	3	(0.5 %)*
. autres	164	(27 %)*
<u>Maladies infectieuses</u>	25	<u>1 %</u>
Inconnues	606	25 %
Total	2 463	100 %

mais croissance des voyages ...

et donc du risque ?



Le **nombre de voyageurs**
dans le monde devrait **tripler**
entre 2000 et 2030*

(passant de 3.6 à 12 milliards par an)

**Etude Wavestone sur le « Travel Retail »*

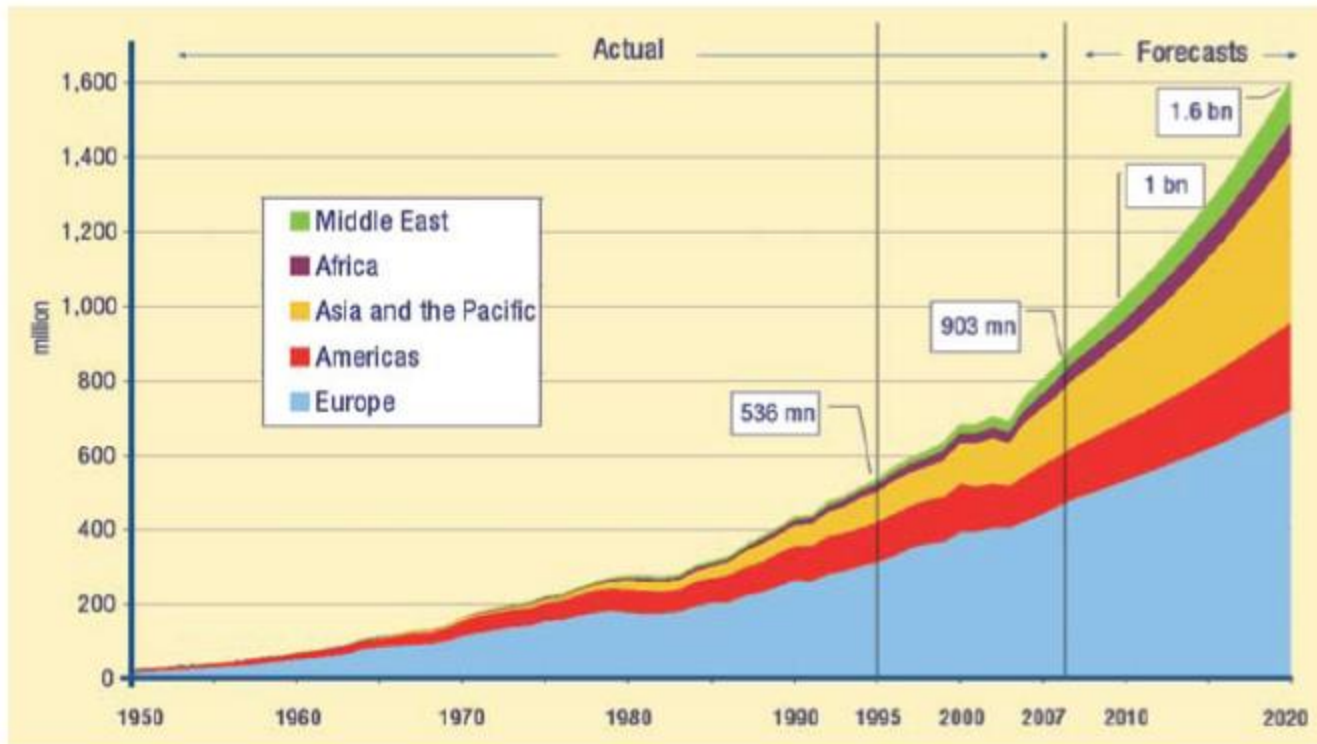


FIGURE 2-1 International tourist arrivals by region (in millions), 1950-2020.
 SOURCE: Reprinted with permission from UNWTO (2008a).

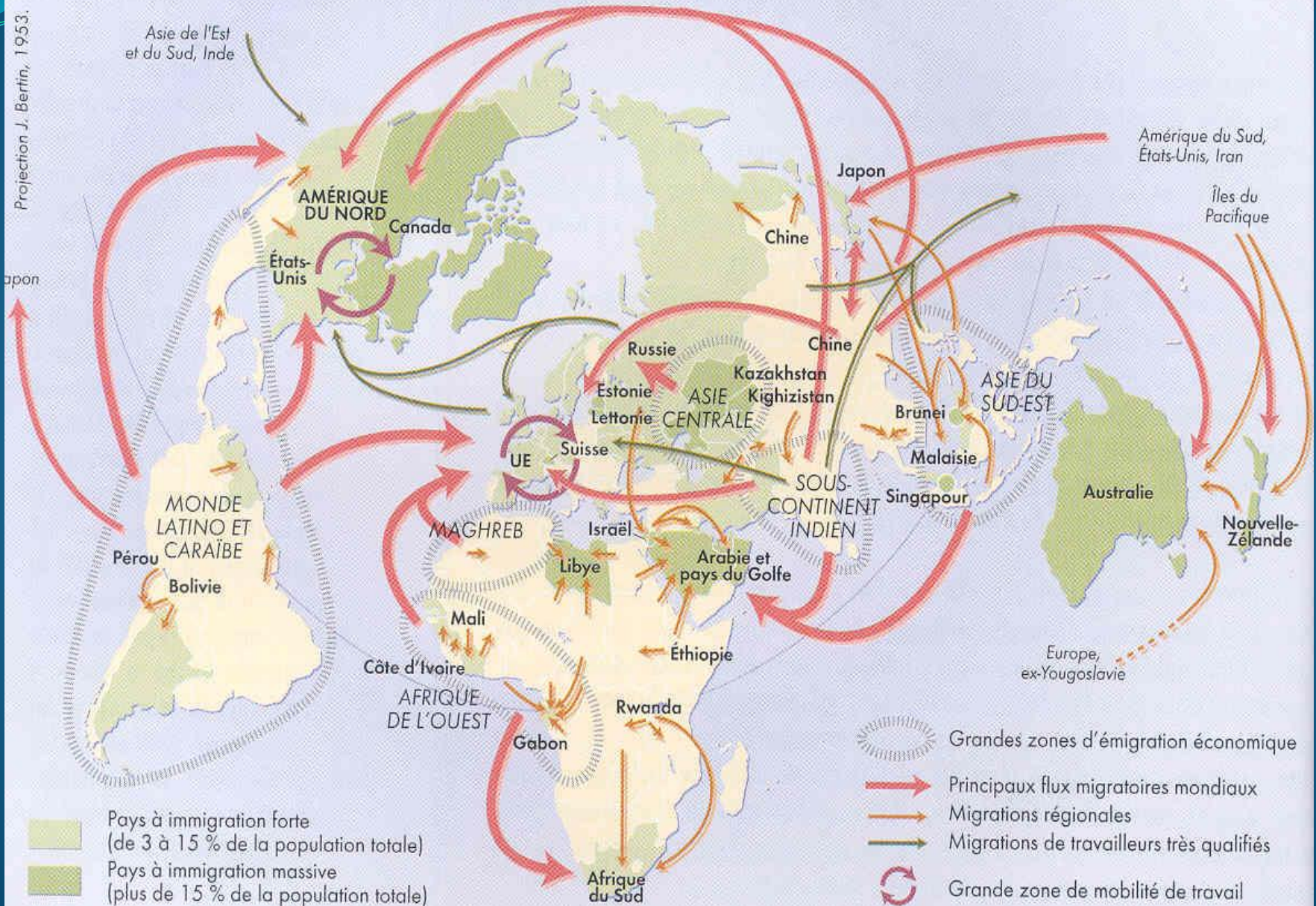
migrants : des voyageurs particuliers

(« les gens heureux ne migrent pas »)



FLUX MIGRATOIRES DANS LE MONDE

Projection J. Bertin, 1953.



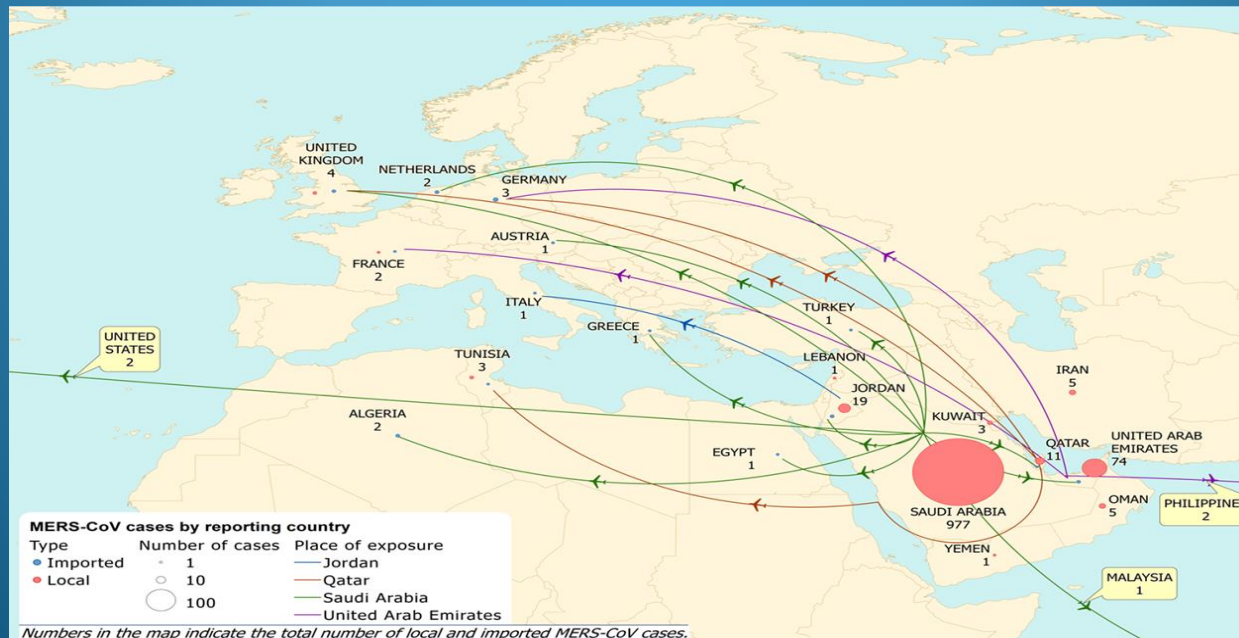
Sources : SOPEMI, Sciences Po cartographie, Courrier International, 2003.

effet mobilité

- voyage (tourisme /affaires)
- migration volontaire /forcée
- circulation
 - animaux
 - arthropodes : *Aedes albopictus* (*pneus*), (anophèles)
 - agents infectieux (avion, bateaux, ...)
 - plantes (vecteurs possibles)

un risque théorique à conséquences variables ...selon époque/contexte et « génie » épidémique

- VIH (80') : diffusion mondiale
- Ebola, Coronavirus (MERS-Co) : 0 cas secondaire > importation

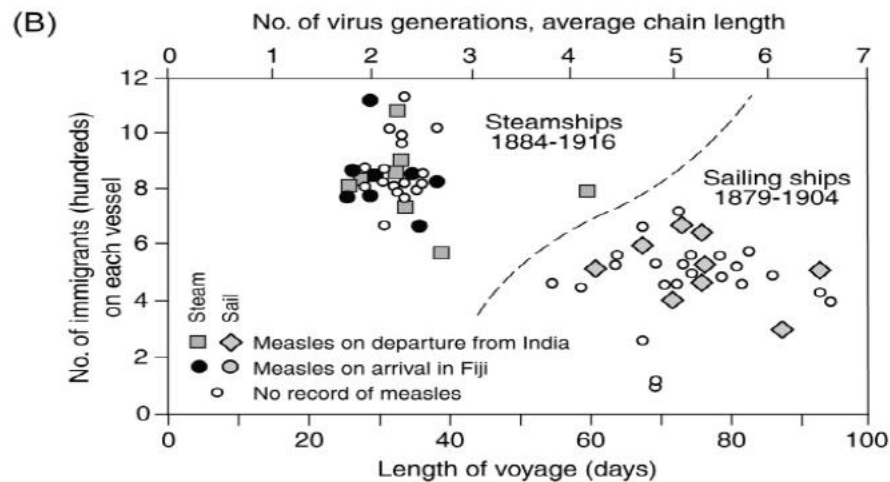
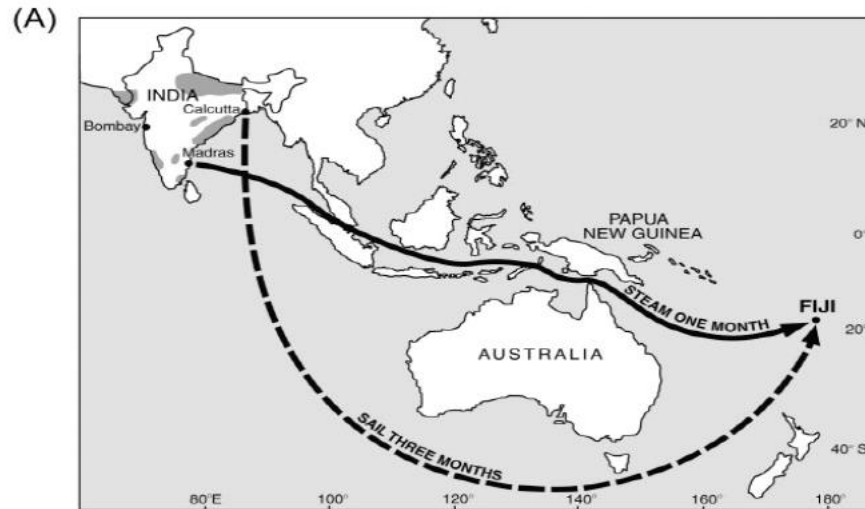


un risque théorique à conséquences variables ...selon époque/contexte et « génie » épidémique

- importation de *Vibrio cholerae*
 - historiquement : *Via* La Mecque → diffusion mondiale
 - récemment :
 - eau de ballast aux USA (79 millions de tonnes/an) → 0 cas
 - Haïti (ONU/Népal/2010) : 800 000 cas/10 000 DC
- virus West Nile
 - 1^{ère} microépidémie (n=59) à New York en 1999
 - diffusion à l'ensemble des USA



effet temps du voyage sur la transmission



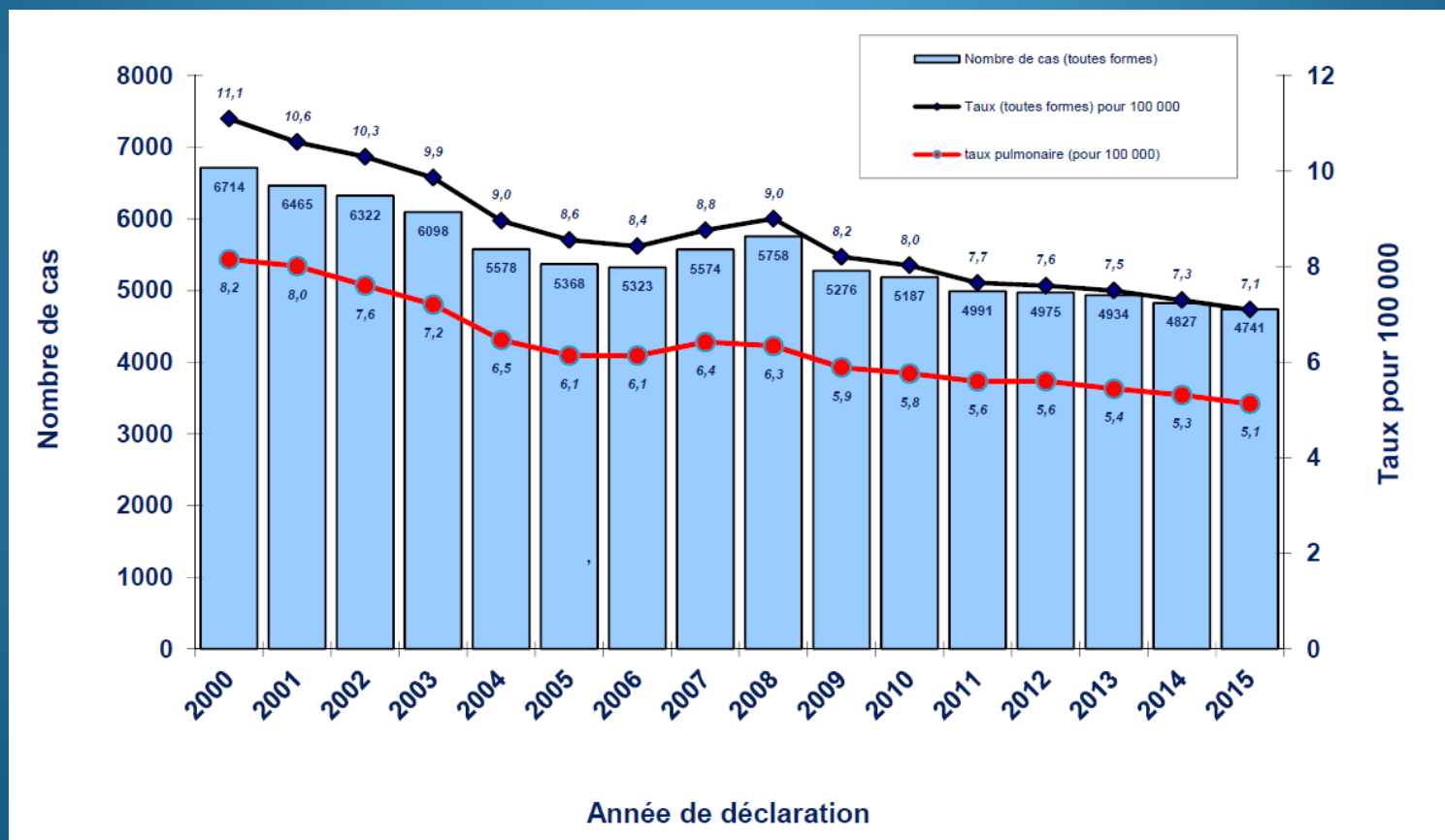
migrants : facteurs d'introduction d'infections émergentes (à risque) ?

- paludisme (IE?) : 80% des cas (mais 0 risque !)
- revue de littérature 2010-2013
 - infections et migrants / migrants primo-arrivants
 - 144 études
 - 0 infections émergentes
 - sauf BMR et TB/MDR
- revue de littérature 2007-2014
 - infections et migrants et crise économique
 - 0 infections émergentes
 - sauf TB/MDR

tuberculose : rôle des migrants

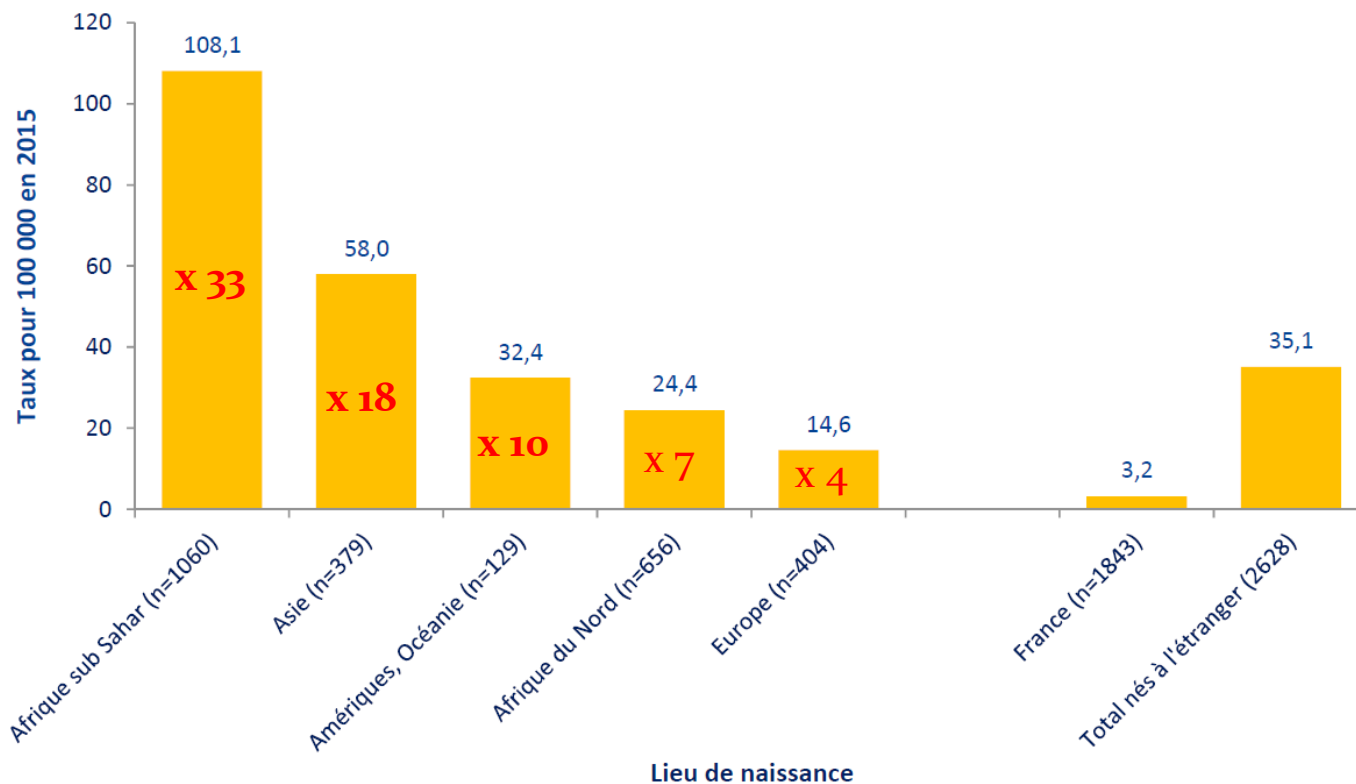
- Danemark :
 - ré-augmentation de l'incidence (1995-2000)
 - % chez migrants : 18% (1986) à 60% (1996)
- Allemagne
 - x3 /pop générale
- France
 - x6 → 8 /pop générale

CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE (NOMBRE DE CAS ET TAUX), FRANCE ENTIÈRE, 2000-2015



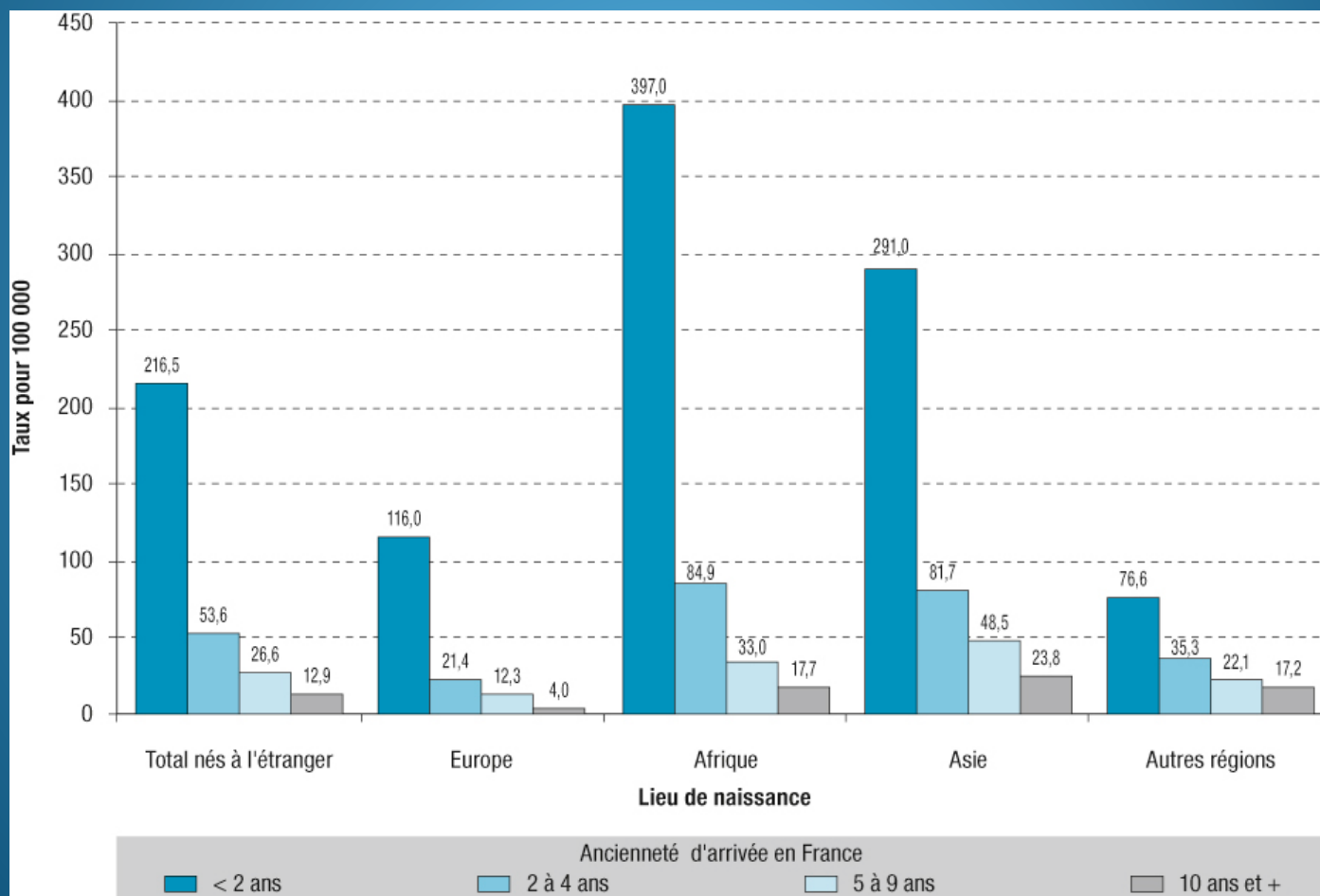
En 2015, le taux de tuberculose maladie est de 7,1/100 000 en France

TAUX DE DECLARATION DE TUBERCULOSE MALADIE PAR LIEU DE NAISSANCE DES CAS, FRANCE ENTIÈRE, 2015



Europe = sans la France, comprenant Europe centrale et de l'Est

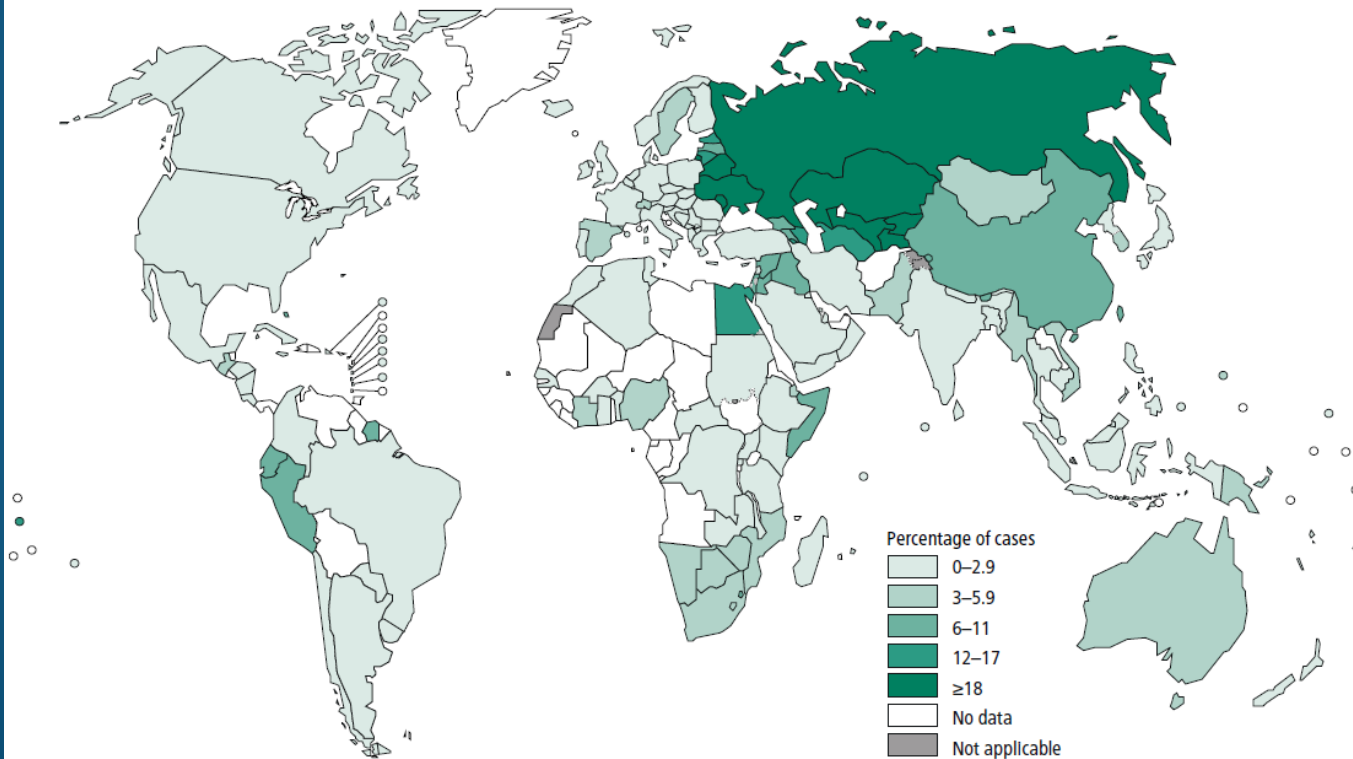
Taux de déclaration selon l'ancienneté d'arrivée en France





Pourcentages de TB-MDR parmi les nouveaux cas, 2016, par pays (WHO global report 2017)

Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



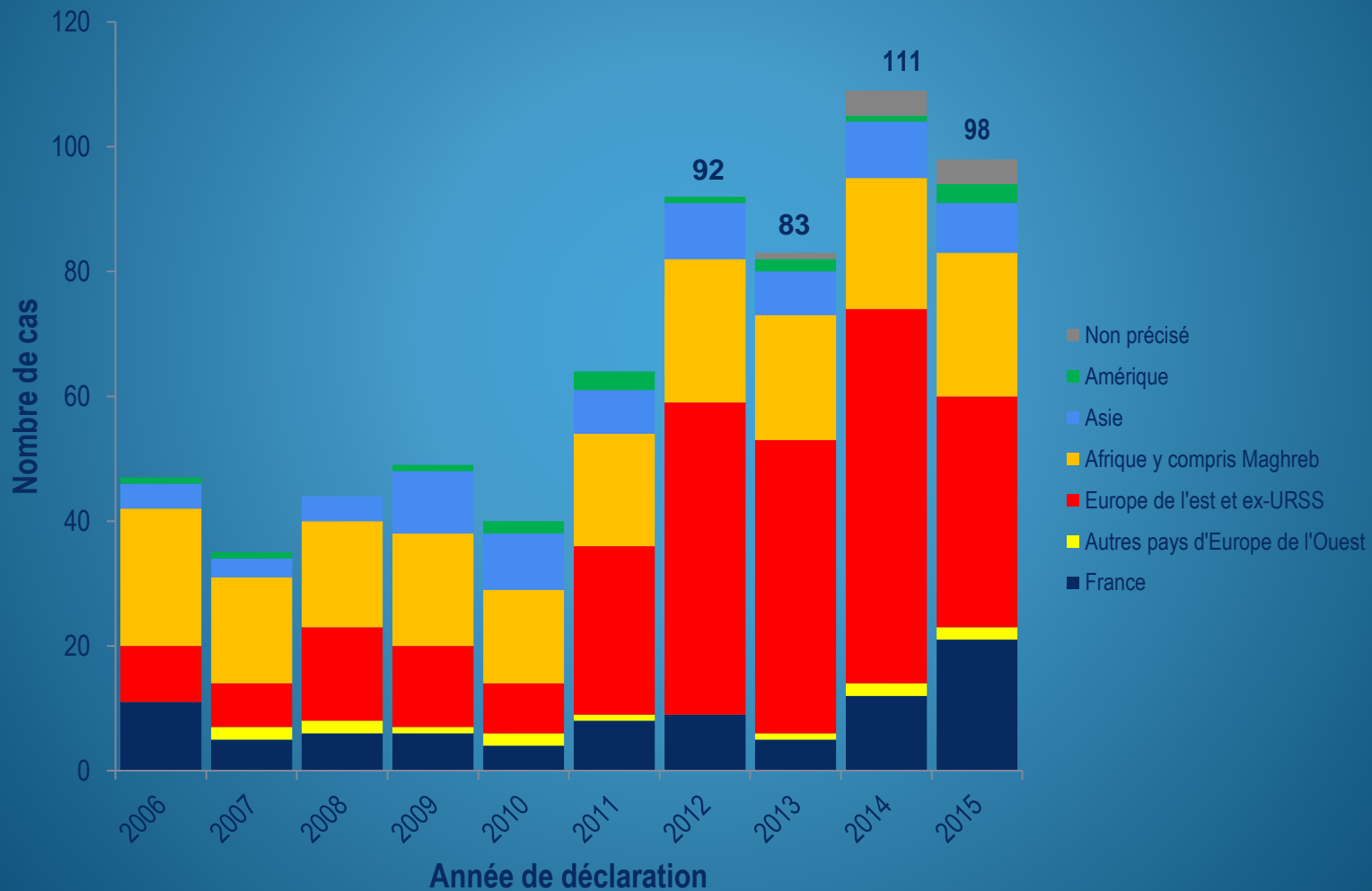
- **MDR TB** : 480 000 cas :
 - 3,3% des nouveaux cas / 20% des cas prétraités
 - 25% seulement ont été diagnostiqués
 - 111 000 ont été mis sous traitement
 - 50% issues favorables

- **XDR TB** = 10% des MDR
 - 105 pays

OMS, global report 2015

^a Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data reported before 2002 are not shown.

Contexte français : Tuberculoses multirésistantes (MDR) reçues au CNR-MyRMA de 2006 à 2015

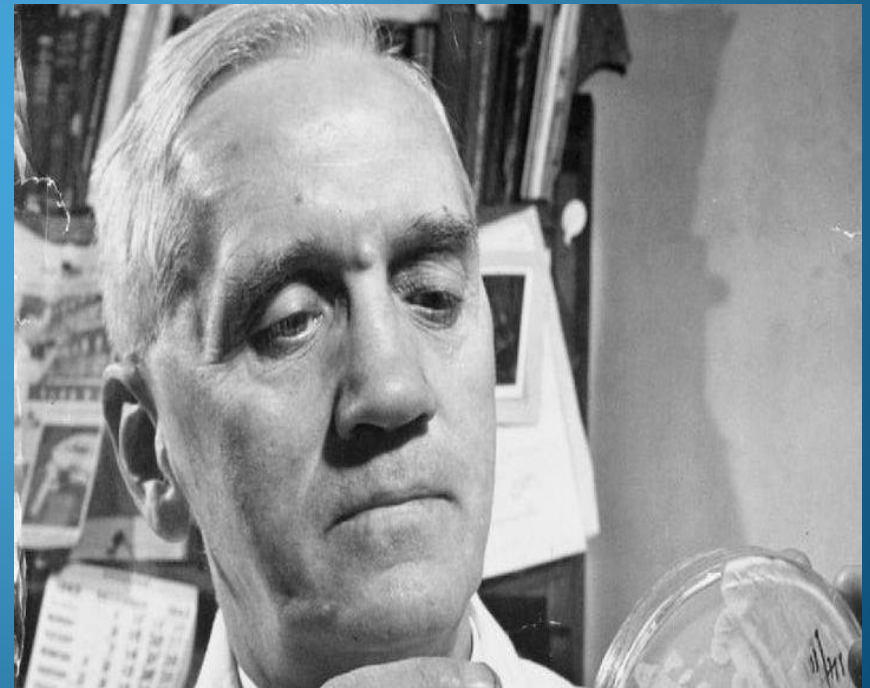


Importation de BMR

Résistance prédite il y a 87 ans ... dés la découverte de la pénicilline

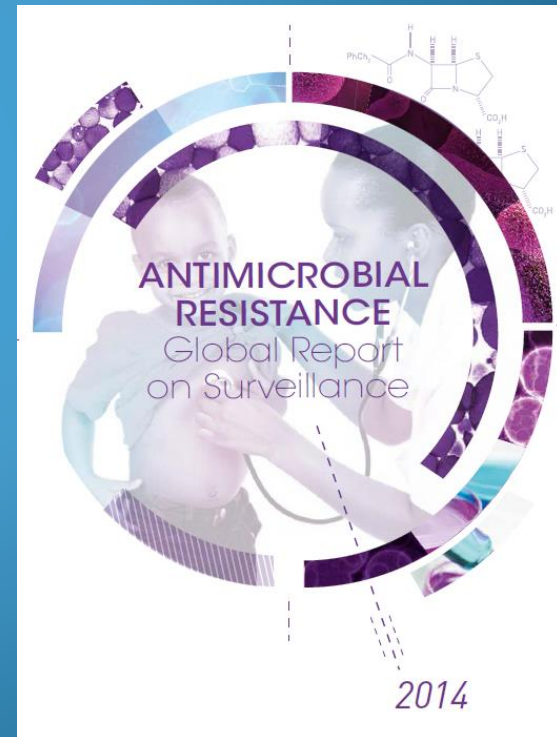
« Il n'est pas difficile de créer des microbes **résistants** à la pénicilline en laboratoire, en les exposant à des **concentrations qui ne sont pas suffisantes** pour les tuer". 1928

« La personne **irréfléchie** qui joue avec un traitement à base de pénicilline est **moralement responsable de la mort** de l'homme qui succombe à une infection par l'organisme résistant à la pénicilline."



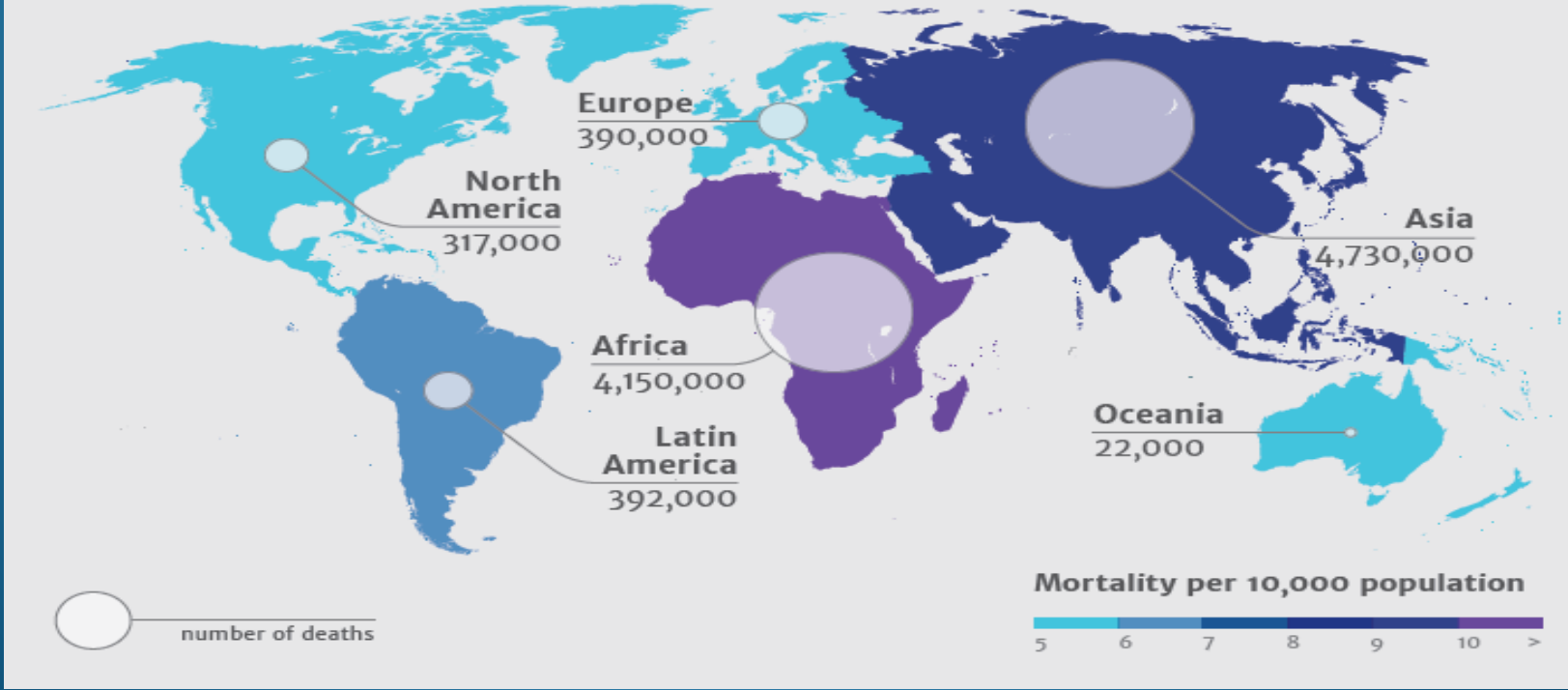
Alexander Fleming

prise de conscience mondiale récente



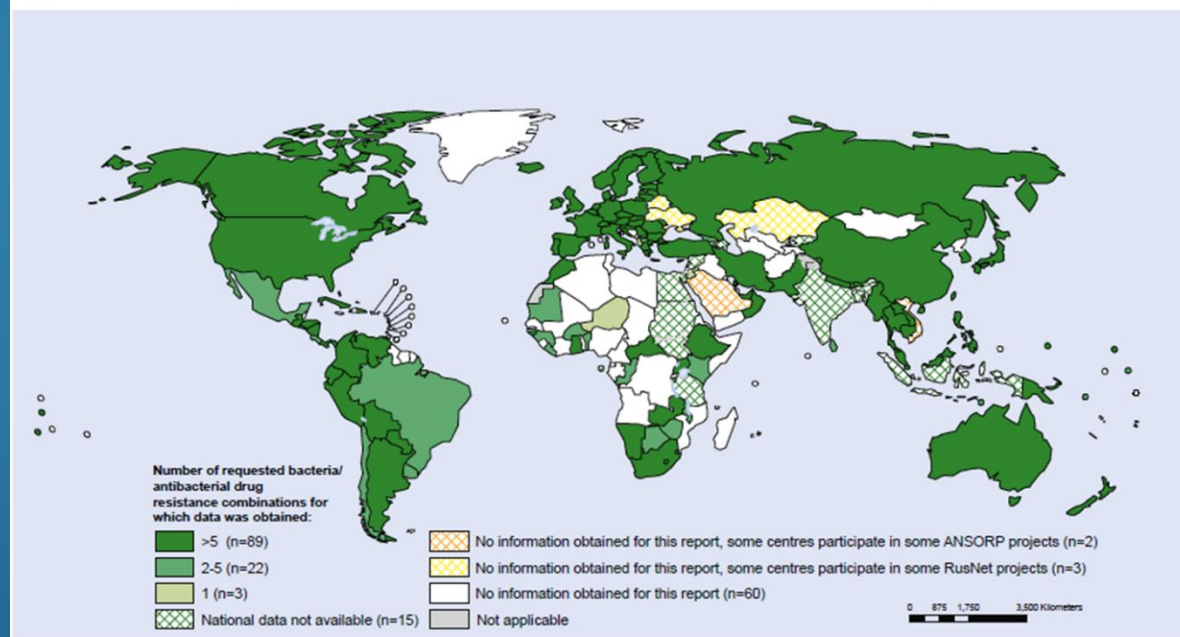
Une catastrophe annoncée... pour 2050...?

10 millions de DC/an par BMR : 1^{ère} cause de mortalité ?



peu de données sur BMR dans les PED

Figure 2 Availability of data on resistance for selected bacteria–antibacterial drug combinations, 2013



Number of reported bacteria is based on the information obtained based on request to national official sources on antibacterial susceptibility testing of at least one of the requested combinations, regardless of denominator data.
Data from United Arab Emirates originate from Abu Dhabi only.

↑ consommation des ATB dans les PED

2000-2010 : + 36%, dont les $\frac{3}{4}$ pour BRICS

- céphalosporines
- pénicillines large spectre
- FQ

+ 45% carbapenems

+ 13% polymyxines

↑ consommation des ATB dans les PED

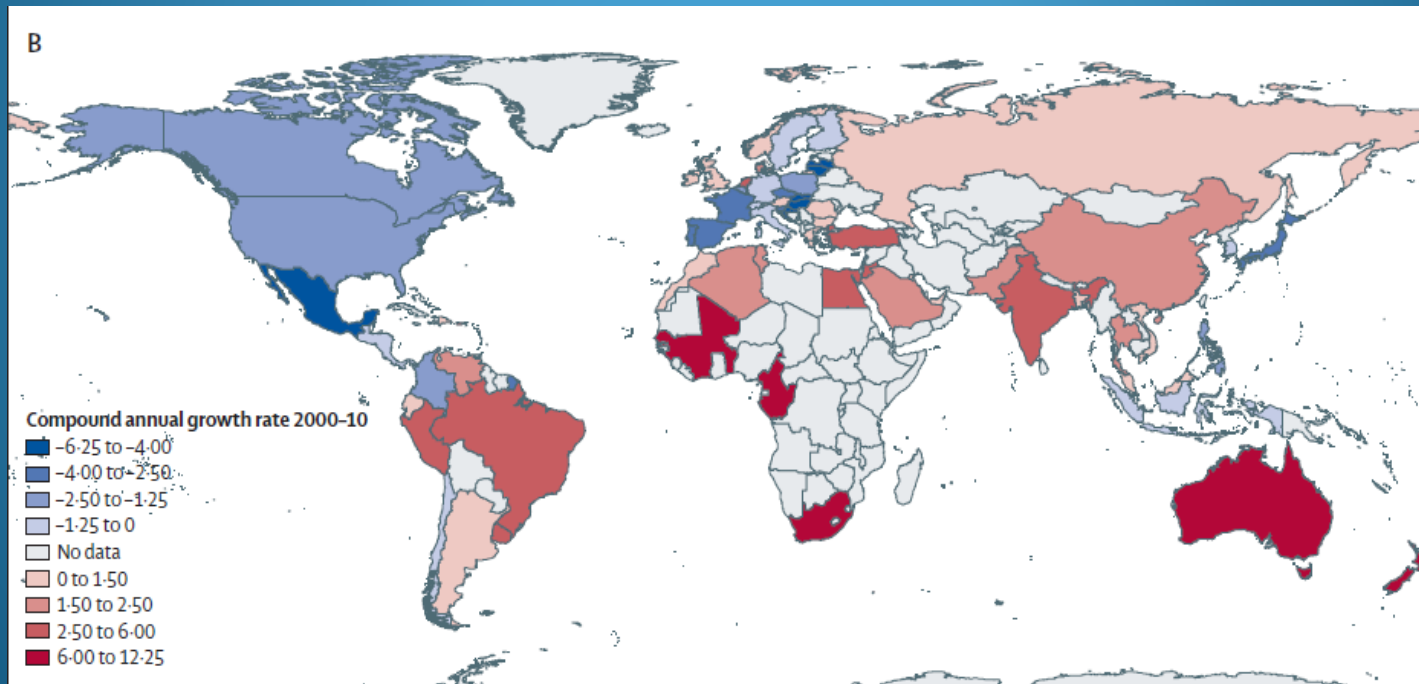


Figure 2: Consumption of antibiotics in 2010

Expressed in standard units (ie, pill, capsule, or ampoule) per person (A), and compound annual growth rate of antibiotic drug consumption between 2000 and 2010 (B)

14 % de porteurs de E-BLSE

- méta-analyse ; 28 000 sujets sains
 - ➔ 14 % de portage
- croissance annuelle : 5,4 %
- Asie (46%) > Afrique (15%) > Europe (5%) > Amérique (2%)
 - Karanika S, [Clin Infect Dis](#), 2016
- estimation en 2008 Inde et Chine : 10 %
 - sur 2,4 milliards...
 - Hawkey PM, [Clin Microbiol Infect](#), 2008

rôle du voyage évoqué depuis longtemps...mais à l'époque conséquences limitées !!

- 1990, Mexique

- problème différent actuellement !
 - observations de E-BLSE résistantes aux carbapenem et colistine !!

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1990, p. 515-518
0066-4804/90/040515-04\$02.00/0
Copyright © 1990, American Society for Microbiology

Vol. 34, No. 4

Emergence of Resistant Fecal *Escherichia coli* in Travelers Not Taking Prophylactic Antimicrobial Agents

BARBARA E. MURRAY,* JOHN J. MATHEWSON, HERBERT L. DUPONT, CHARLES D. ERICSSON, AND RANDALL R. REVES

Program in Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas 77030

TABLE 4. Detection of trimethoprim-resistant *E. coli*^a

Wk	No. of persons with TMP-resistant <i>E. coli</i> /no. tested (%) ^b		
	No antibiotics	Antibiotics	All
0	2/9 (22)	0/4 (0)	2/13 (15)
1	6/9 (66)	4/4 (100)	10/13 (77)
2	6/9 (66)	3/4 (75)	9/13 (69)
3	5/8 (63)	2/3 (66)	7/11 (64)
6	5/7 (71)	2/2 (100)	7/9 (77)
7	2/5 (40)	2/2 (100)	4/7 (57)

- Ruppé E, Euro Surveill 2014 (Inde → France)
- Van Attem JM, Future Microbiol 2016 (Asie Sud Est → Pays Bas)
- Arcilla MS, Lancet Infect Dis 2016 (Asie-Chine/ Am Sud/Tunisie → Pays Bas)

1^{ères} études : Inde déjà au top



- Etude prospective sur 2 ans
- 247 patients avec BLSE
- Voyage : OR = 5,7 (4,1-7,8)
 - Inde : OR = 145,6
 - Moyen-Orient : OR = 18,1
 - Afrique : OR = 7,7



Limite : pas de connaissance du statut de portage avant le voyage

importation de E-BMR : étude « pivot »

- n = 800 (Paris) ; selles avant/après
 - suivi M 12 si E-BMR+
- au retour : 51 % de E-BMR
 - 3 carbapénémase +
 - Asie (72%) > AFR ss (48%) > Am latine (31%)
- FdR : type de voyage, DV, ATB/DV
- M₃ : ↘ 5 % de E-BMR
 - FdR persistance : Asie, « charge » E-BMR à Mo

confirmation du tiercé gagnant

Asie + turista + ATB

- Ostholm Balkhed A J Antimicrob Chemother 2013
- Sunita Paltansing JA EID 2013
- Kantele CID 2015
- Reuland EA Clin Microbiol Infect. 2016
- Arcilla MS, Lancet Infect Dis 2016
- Khawaja T, [Clin Microbiol Infect.](#) 2017

80% E-BLSE avec ce tiercé !

- selles avant/après chez 430 Finnois quittant la Scandinavie
- 21% reviennent avec E-BLSE
- FdR : pays, âge, DV, ATB /DV
 - Asie Sud ++ (46%)
 - 80% si ATB sur DV

Kantele CID 2015

- rôle des quinolones
 - Kantele , Travel Med Infect Dis. 2017

risque faible pour le porteur... et pour l'entourage ?

→ 12 % transmission à entourage !!

- étude cas/contrôles (famille)
- 34 % E-BLSE au retour (NEG avant)
- FdR:
 - Asie Sud → 75 % !!
 - ATB pdt séjour
 - TD surtout si persistance au retour
 - **maladie chronique intestinale préexistante**

et chez les migrants ?

- E-BMR
 - VFR = associé à portage
 - Khawaja T, Clin Microbiol Infect. 2017
 - réfugiés Syriens : oui mais sans plus !
 - Angeletti S, [Travel Med Infect Dis](#), 2016
- SARM :
 - risque : 160 /1 000 000
 - 440 (ex Yougoslavie) ; 9 (Irak)
 - Stenhem M EID 2010

Conclusion

vers une 3^{ème} transition épidémiologique ?

- mondialisation/pauvreté/urbanisation/ élevage intensif
(ATB de croissance) =
↗ zoonoses + ↗ BMR
- conditions pour (ré)émergence d'épidémies (transports,
commerce, migrations...)

(+ maladies non transmissibles)

→ approche « horizontale » et non verticale

- Zuckerman Glob Health Action 2014

risque d'importation par le « voyage »

- d'infections émergentes à haut risque (virulence, transmission) : très faible
- d'infections émergentes : faible
- de « colonisation » à BMR : important
 - conséquences à terme mal évaluées
 - disparition ? intégration au microbiote ?

rôle joué par les migrants ?

- plus faible qu'imaginé (sauf TB)
 - ex : VIH (+/- 50% infectés en France)
 - étude Parcours
- pas de rôle de sentinelle d'épidémie
 - jusqu'à présent !
- rôle dans l'importation de BMR certain mais mal évalué (> au « voyageur »?)

prévention

possible...sans excès !



- IE à transmission vectorielle
- BMR
 - lavage des mains !
 - pas d'ATB si DV (sauf grave)

Et pour les prochaines IE spectaculaires :
attention à notre communication !





merci et...bons voyages