

Best of en maladies infectieuses: médecine tropicale

Eric Pichard

Maladies infectieuses et tropicales

Angers

Infection à *M.ulcerans* (MU) incidence et répartition



B.Carbonnelle

OMS. REH 2004, 79 (n°20) : 193-200.



Mexique
Pérou
Surinam
Guyane Fse :
195 cas cumulés
au 31/12/03

Chine
Indonésie
Japon
Malaisie
Papouasie NG
Sri Lanka

Australie
Kiribati

Angola
Bénin : 5700 cas de 89 à 03
Burkina Faso
Congo : 338 cas de 01 à 03
RCI : 17 000 cas de 78 à 03
RDC
Guinée : 487 cas de 93 à 03
Guinée équatoriale
Gabon
Ghana : 2800 cas de 00 à 03
Liberia
Malawi
Nigeria
Ouganda
Sierra Leone
Soudan
Togo : 400 cas de 98 à 03

Infection à MU (2)

Contexte :

- Isolement par PCR de BU chez des punaises aquatiques. Portals et al. 1999.
- Transmission expérimentale (aquarium) de MU à la souris par des Naucoridæ infectés. Marsollier et al. 2002.
- Activité de la rifampicine et de l'amikacine sur BU chez la souris. Dega et al. 2000.
- Effet protecteur du BCG sur BU de 47%. Smith et al 1976.
- Effet protecteur chez la souris du vaccin ADN Ag 85A BCG. Tanghe et al. 2001.



Des extraits d'algue verte augmentent croissance et biofilm de MU

Marsollier L. et al. Appl Environ Microbiol 2004, 70 : 1097-103.

- MU en culture : extraits de *Rhizoconium* et *Hydrodictyon* diminuent par 2 le temps de doublement
- M. electron : biofilm accélérant la croissance de MU
- Même génotype de MU chez plantes et patients infectés en RCI

Des escargots aquatiques sont des hôtes passifs de MU

Marsollier et al. Appl. Environn. Microbiol. 2004 ; 70 : 1097-103.

Démonstration expérimentale que les Naucoris (carnivores) se contaminent en dévorant des planorbis infectés par BU

Infection à MU (3)

Sensibilité de M.U à rifampicine et amikacine chez la souris

Marsollier L. et al. Int J Antimicrob Agents 2003, 22 : 562-6.



- Inoculation de 600 souris : souche guyanaise de MU vs témoins
- Développement de lésions spécifiques en 4-5 semaines(s)
- Traitement par AMK, RMP ou AMK+RMP x 15-90j
- efficacité clinique : guérison en 6 semaines(s) sous traitement
- numération des BAAR dans les tissus : stable sous traitement
- CFU en culture disparaissent sous traitement en 7s (RMP/RMP + AMK)
8s (AMK)
- rechutes : 3/30 pour AMK et RMP seuls 3 mois après traitement
- CMI des isolats augmente pour RMP si rechute

RMP + AMK : stérilisation en 7 semaines, 0 rechute à 6 mois

Monothérapies : quelques rechutes et mutants R+ pour RMP

Effet protecteur du BCG sur les ostéomyélites de l'ulcère de Buruli (BU)

Portals et al. Infect Immun. 2004 ; 62-5.

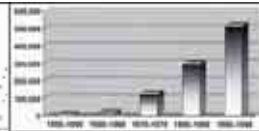
Infection à MU (4)

- 372 BU au Bénin : âge moyen 15 ans, 14,8% d'ostéomyélites contiguës ou à distance
- Inclusion si 2 tests + (direct, culture, PCR ou histologie)
- Recherche de cicatrice de BCG

- BCG à la naissance protège partiellement contre le risque d'ostéomyélites dues à MU chez l'adulte et l'enfant
- Pas de différence de protection des ostéomyélites contiguës ou à distance

Population and BCG scar status	No. (%) of patients		Total no. of patients	P
	With osteomyelitis	Without osteomyelitis		
Total patient population				
Present	34 (11.2)	270 (88.8)	304	<0.001
Absent	21 (30.9)	47 (69.1)	68	
Total	55 (14.8)	317 (85.2)	372	
Patients <15 yr old				
Present	17 (8.7)	179 (91.3)	196	0.017
Absent	7 (25.0)	21 (75.0)	28	
Total	24	200	224	
Patients ≥15 yr old				
Present	17 (15.7)	91 (84.3)	108	0.011
Absent	14 (35.0)	26 (65.0)	40	
Total	31	117	148	

Vaccin Dengue (1)



Contexte : 100 millions de cas /an 250 000 DHF (létalité 4-8%, E > A)

Vaccin Aventis-Pasteur vivant atténué tétravalent, JO et M6 bien toléré et immunogène chez adultes thaïlandais. Sabchareon et al. 2002

Vaccination chez les enfants

Sabchareon A. et al. Pediatr Infect Dis J 2004 ; 23 : 99-109

Phase I chez 103 enfants thaïlandais de 5 à 12 ans séronégatifs DEN et EJ

3 doses de vaccin vivant atténué (J0/M3-M5/M12) :

- 3 (D1), 2 (D2), 1(D3) et 2(D4) log 10 de vaccin (n = 40)
- ou 3 (D1), 3 (D2), 1 (D3) et 3(D4) log 10 de vaccin(n = 42)
- vs contrôle de vaccin rabique Vero (n = 21)

Tolérance/ immunogénicité (SN) évaluées 1-28j/28j après chaque inj.

Vaccin dengue (2)

Séroconversion après 3 doses (AC SN ≥ 10) : 89% (3212), 100%(3313) pour 4 types

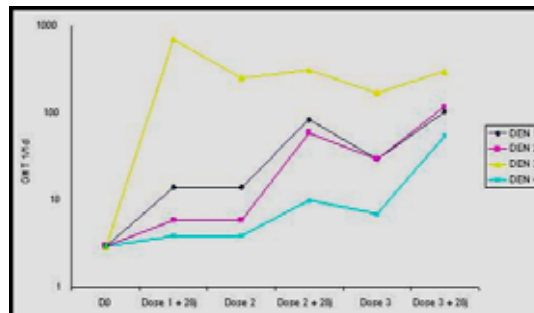
Réponse immunitaire secondaire > primaire : 1 dose suffisante ?

Effets secondaires : 5 réactions sévères après D1 et 1 fièvre dengue-like
autres : effets mineurs après D1 (fébricule, éruption, myalgies)

Doses 2 et 3 : faiblement réactogènes (transas, hémat.) : pas de facilitation

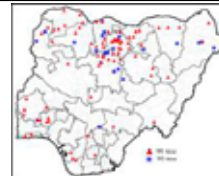
5 enfants infectés par virus sauvage entre D1 et 3 : asymptomatiques

DEN 3 : virémie, fort gain en AC, inhibition du gain pour autres sérotypes



Polio Nigeria 2002-2004

2002 : couverture VPO3 : 25%



*OMS. REH 2004, 79 : 229- 34. Kapp C. Lancet 2004 ; 363 : 709. (news)
Olusanya B. Lancet 2004 ; 363 : 1912. (correspondence)*

2003 : arrêt de la vaccination dans les états du Nord

Mars 2004 : reprise sauf dans l'état de Kano

Les vaccins certifiés par l'OMS contiendraient des hormones stérilisantes et du VIH !

+ mauvaise information des patients lors d'essais vaccinaux
méningite antérieurs dans la région

→ augmentation des cas au Nigeria en 2003 et 2004 (31/37 états)

→ exportation de cas dans 12 pays indemnes d'Afrique O/C

→ commissions d'expertise OMS, fédération et états

→ condition : utilisation de vaccin d'Indonésie

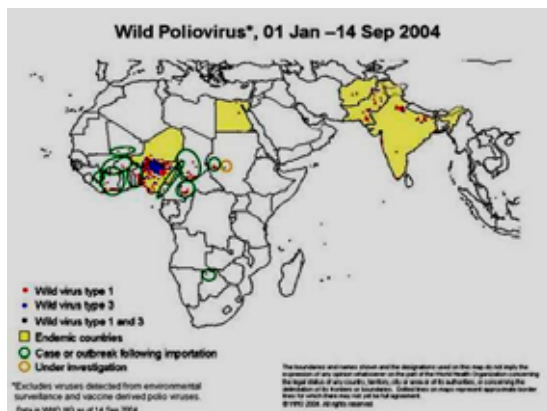
→ pas d'élimination de la polio en 2005

Poliomyélite 2004

Cas de polio confirmés au 1^{er} septembre 2004 :

Nigeria : 491 Inde : 40 Pakistan : 23 Niger : 19 Afghanistan : 3 Egypte : 1

Polio eradication initiative : www.polioeradication.org (consulté le 15-09-04)



Elimination en 2005 ?



OMS

Grippe aviaire A (H5N1)



Contexte : 1997 : enzootie chez volailles à Hong Kong : 18 cas humains, 6 morts

2003 : 2 cas humains à Hong Kong, 1 mort

2003-2004 nombreuses épizooties en Asie du S-E

2004 : déc-jan 2004 : 20 cas humains au Viêt Nam et en Thaïlande, 16 morts épizooties au Viêt Nam, en Thaïlande et en Malaisie

Etude de 10 cas à Hanoï et HCMV :

Hien T. et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1178-88.

- Contamination : contact direct avec volaille 8/9, pas nosocomiale, ± pas familiale
- Incubation : 2-4j, grippe sévère, diarrhée 70%, létalité 80%
- Lymphopénie, thrombopénie, inversion CD4/CD8
- Test rapide moins sensible que RT-PCR
- Oseltamivir tardif : 4/5 décès, ribavirine : 2/2 décès,
- Résistance amantadine/rimantadine



→ Saut de la barrière d'espèce mais pas de transmission inter-humaine

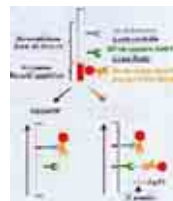
→ Circulation de A (H5N1) → augmente possibilité de réassortiments

Diagnostic rapide de la peste et du choléra

VIH/SIDA : application de tests rapides dans les PVD. Mitchell et al. 1991.

Paludisme : LDH (OptiMAL®) HRP2 (ICT Malaria Pf™, ParaSight-F™) Garcia et al. Lancet 1996.

Leishmaniose : détection par agglutination directe (DAT) et par bandelette viscérale K39 des Ac spécifiques de Leishmania. Sijlstra et al. 1991. Sundar et al. 1998.



Peste

Chanteau S. et al. Lancet 2003 ; 361 : 211-6.

- 2 Ac monoclonaux anti F1 de *Y.pestis*
- Détection par bandelettes d'immunochromatographie verticale en 1 temps
- A partir de prélèvements (crachats, sérum, urine, bubons) de pesteux malgaches vs 30 souches de *Y.pestis* de 14 pays vs autres *Yersinia*, BGN, BK...
- Comparaison ELISA/culture/microscopie directe et PCR si test-

Diagnostic rapide de la peste 2

- Spécificité et sensibilité : 100% sur cultures et prélèvements + pour *Y.pestis*
- 28/30 positifs sur souches variées de *Y.pestis* → 2 PCR- → délétion du gène CafI codant pour F1
- Epidémie de peste à Madagascar en 2000/2001 : test rapide seul diagnostique 41% de cas de plus que direct et culture

	Plague RDT	Bacteriology			F1 ELISA		Combination of reference tests	
		Confirmed	Presumptive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Number (%) samples								
Positive	279 (40%)	151 (83%)	12 (80%)	116 (24%)	212 (100%)	67 (14%)	232 (87%)	47 (11%)
Negative	412 (60%)	31 (17%)	3 (20%)	378 (77%)	0 (0%)	412 (86%)	34 (13%)	378 (89%)
Total	691	182	15	494	212	479	266	425

Comparison between plague RDT, bacteriology, and F1 ELISA for specimens tested at Central Laboratory

- VPP : terrain : 90.6% (IC 95% : 78.6-96.5) labo : 92.7% (IC 95% : 81.6-97.6)
- VPN : terrain : 86.7% (IC 95% : 76.4-93.1) labo : 90.4% (IC 95% : 80.7-95.7)
- Concordance test rapide/ELISA + culture : 85% (terrain) et 91% (labo)

Choléra

Nato F. et al. Clin Diag Lab Immunol 2003 ; 10 : 476-8.

Ac monoclonal contre LPS de *V.cholerae* O1 et O139 (essai vaccin)
 → détection par immunochromatographie en flux vertical de LPS de
V.cholerae O1-O139 dans les selles
 vs cultures de *V.cholerae*, vibrionaceae et autres entéropathogènes

Bacteriological culture	No. of specimens with O1 dipstick test result		Total no. of specimens
	Positive	Negative	
Positive	65	1	66
Negative	3	71	74
Total	68	72	140

Bacteriological culture	No. of specimens with O139 dipstick test result		Total no. of specimens tested
	Positive	Negative	
Positive	91	0	91
Negative	5	62	67
Total	96	62	158

spécificité : 84-100%
 sensibilité : 94,2-100%

1 seule étape
 stabilité de 21j de +60 à - 80°C

Vieillesse et infections dans les PVD (1)

... en 2030 plus de 3/4 de la population âgée vivra dans les PVD

Gavazzi G. et al. CID 2004 ; 39 : 83-91 (revue de 105 références)

Paludisme à *P.falciparum* : + de formes sans fièvre, d'infections associées,
 + de mortalité

Leishmanioses : + de formes latentes → + de réactivation si immunodépression

Necatorose : + de porteurs, + de charge parasitaire
 → + d'anémie et d'hypoprotidémie

VIH : + de transmission hétérosexuelle et nosocomiale, survie + courte
 + d'infections secondaires, + de responsabilités vis à vis des orphelins du SIDA

West Nile : + d'hémorragies (Israël PVD ?)

Vieillesse et infections dans les PVD (2)

Tuberculose : + d'incidence, + de formes atypiques et disséminées, + d'incidence
+ de retard au diagnostic, + de résistances, - d'adhésion aux DOTS

Diarrhée : 2^{ème} ou 3^{ème} cause de décès par maladies infectieuses

Pneumococcies : + invasives et graves

Méningites : + graves, + de séquelles

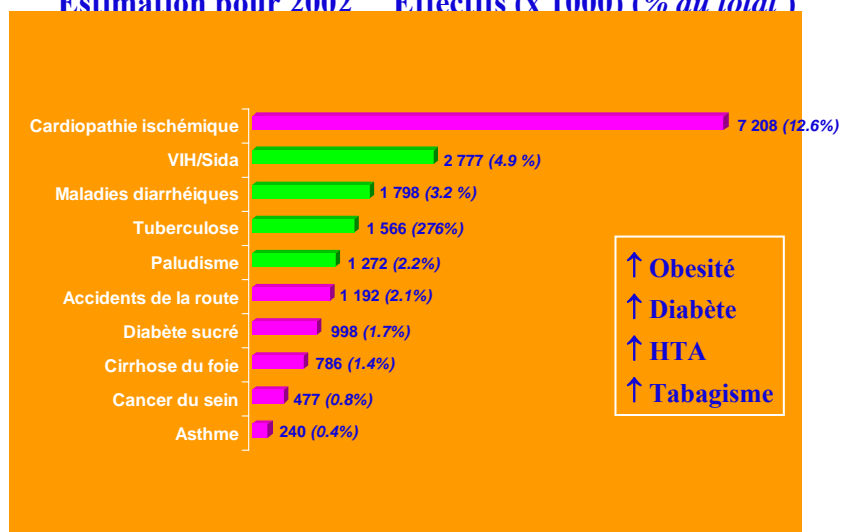
BGN : + de résistance (Argentine PVD ?)

« **Transition nutritionnelle** » chez les personnes âgées : + d'infections

Institutionnalisation : + de réservoir, de transmission, d'IN, de résistances, de coûts

Décès dans le monde :

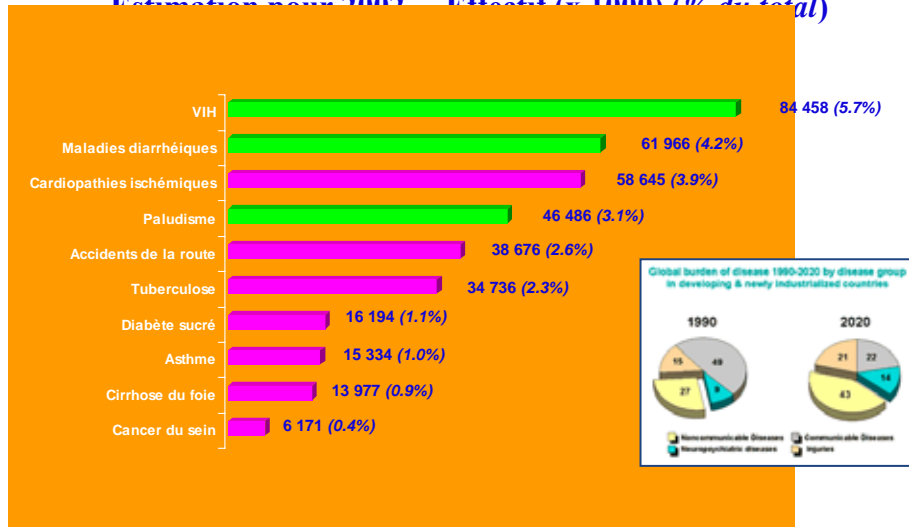
Estimation pour 2002 Effectifs (x 1000) (% du total)



Source OMS

Charge de morbidité en AVCI* par cause

Estimation pour 2002 - Effectif (x 1000) (% du total)



*AVCI : Années de Vie Corrigées de l'Incapacité..

Source OMS