

ePILLY Trop

Maladies infectieuses tropicales

2022

3^e édition web

mise à jour juin 2022

www.infectiologie.com

avec le soutien de



Editions Alinéa Plus

Le Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
La Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale (SFMTSI)
La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
La Société de Médecine des Voyages (SMV)

ont la joie de vous annoncer la sortie de la 3^e édition web du

ePILLY Trop

le jeudi 16 Juin 2022 lors des 23^{es} Journées Nationales d'Infectiologie à Bordeaux.

L'ePILLY Trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale collectif, gratuit et accessible en ligne du CMIT, de la SFMTSI, de la SPILF et de la SMV. Il est destiné avant tout aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du « Sud » mais aussi aux collègues du « Nord » amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des migrants et des voyageurs. Le format se veut pratique et didactique avec des recommandations tenant compte du niveau de recours sanitaire disponible.

L'édition 2022, faisant suite aux éditions de 2012 et 2016, a été revue, augmentée et actualisée. Elle présente des chapitres révisés par de nouveaux ou d'anciens auteurs, tenant compte des évolutions de l'épidémiologie, des capacités de diagnostic et de thérapeutiques des pays à ressources limitées.

L'utilisation de l'ePILLY Trop est facilitée par des renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Quatre-vingt-sept cas cliniques présentés à la fin du sommaire permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.

Connection (accès gratuit) :

<https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>

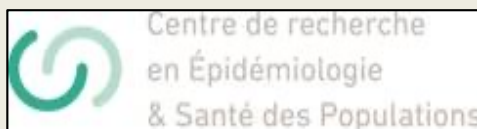
Afin de bénéficier de l'ouverture directe des 87 cas cliniques du sommaire, il est indispensable de garder le fichier PDF «Livre_ePILLYtrop2022.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop2022» ensemble dans un même dossier.

Éditions Alinéa Plus • 8 rue Froidevaux 75014 Paris • contact@alineaplus.fr

Souvenirs de voyage indésirables ; les résistances...

Pr. Stéphane Jauréguiberry

- Service des maladies infectieuses et médecine tropicale, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
- CESP INSERM / Université Paris Saclay, France
 - Centre National de Référence du Paludisme
 - Société de Médecine des Voyages



Quelques repères

- Chaque année
 - Monde en 2024 : 1,47 milliards de voyageurs
 - France
 - 80 millions de visiteurs
 - 19.4 millions français voyageurs (Europe++)
 - Rapatriement d'hôpitaux : 15 000 / an
- FDR : « *Pas de frontières pour les BMR* »
 - Pays de forte prévalence : pb épidémiologique ?
 - Hospitalisé au moins 24h ➔ mesures d'isolement : 2013
 - Isolement systématique : 2019

UNWTO 2025
BEH

Touriste : voyageur qui passe au moins une nuit hors de son lieu de résidence habituel

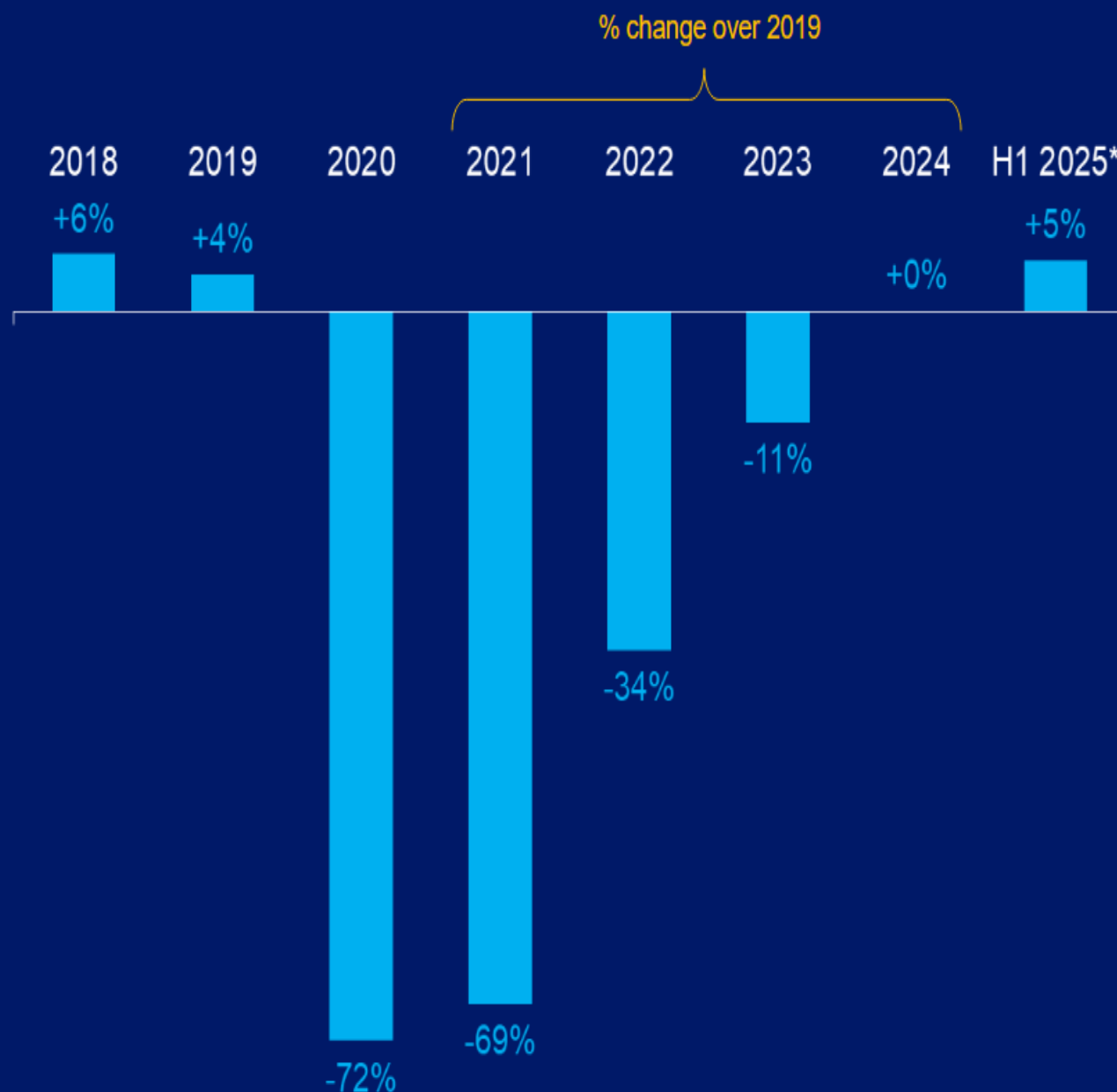
Les bactéries en voyage

- De tout temps : le voyage est associé à la dissémination des maladies
- Associé à la dissémination des résistances bactériennes
 - Antibiotiques : 80 ans
 - Santé humaine ET animale (50/50 !)
- Pays de haute résistance = réservoir de dissémination
- Voyage = flux continu de souches résistantes



International tourist arrivals

% Change (year-on-year)¹



Source: UN Tourism

(Data as of September 2025)

* H1 2025: first half of 2025 (provisional data)

¹ Percentage change for 2021 through 2024 is compared to 2019.

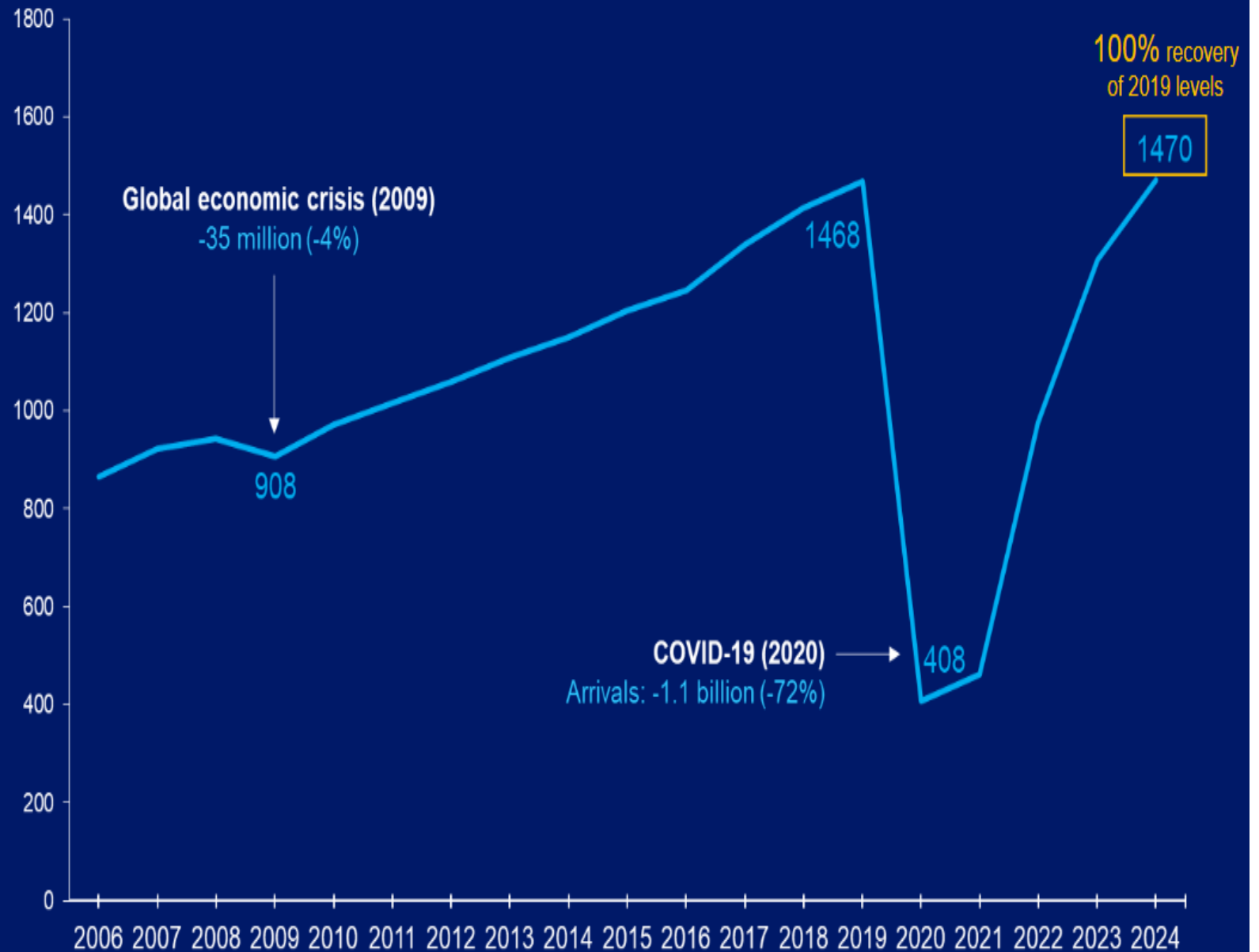


UN Tourism

International tourist arrivals

Millions

Source: UN Tourism
(Data as of September 2025)



UN Tourism

Travel-acquired ESBL-producing *Enterobacteriaceae*:
impact of colonization at individual and community level

Diffusion mondiale BLSE

CTX-M, *E.coli* ST131 (Imuta. JCM.2016)

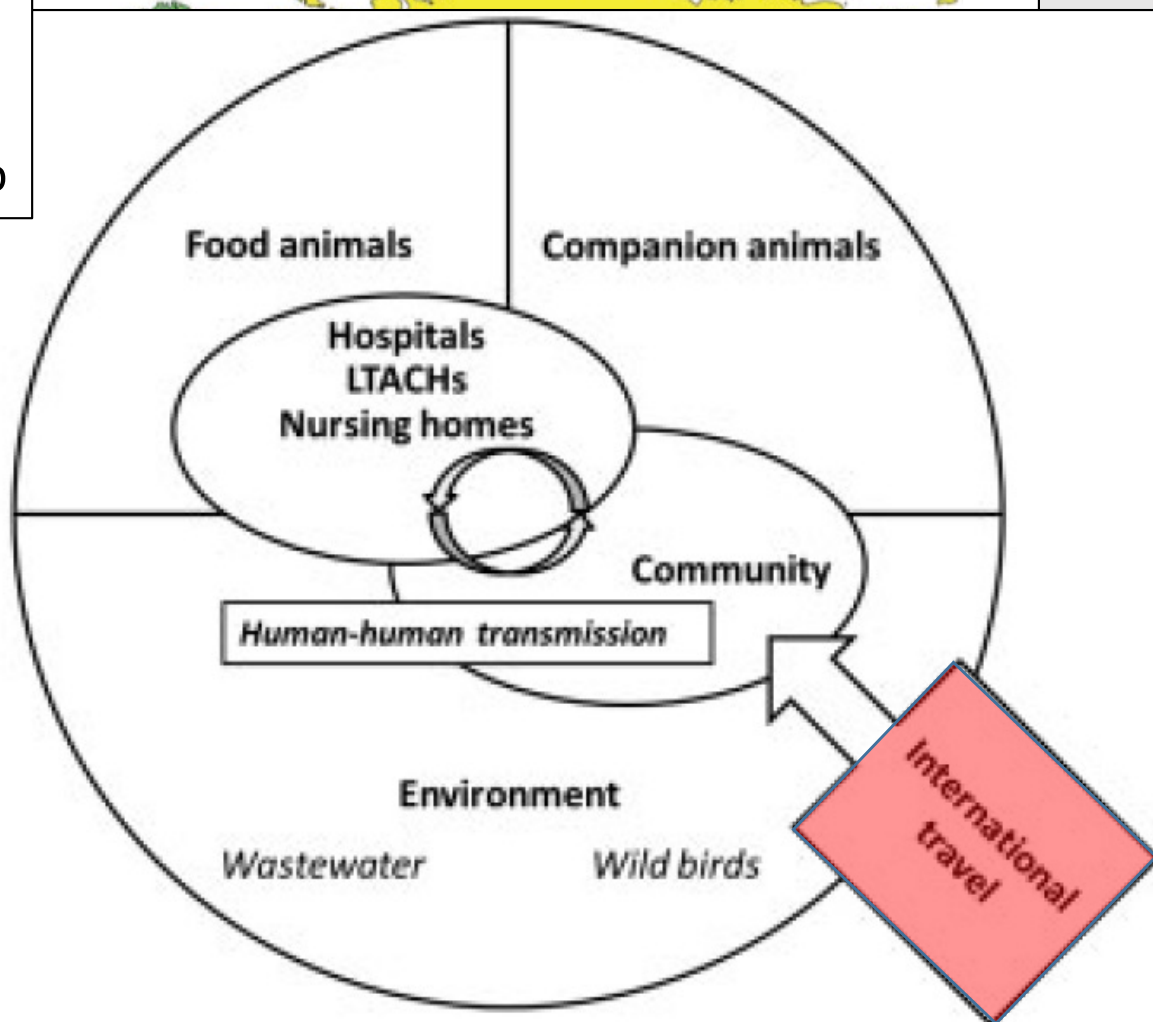
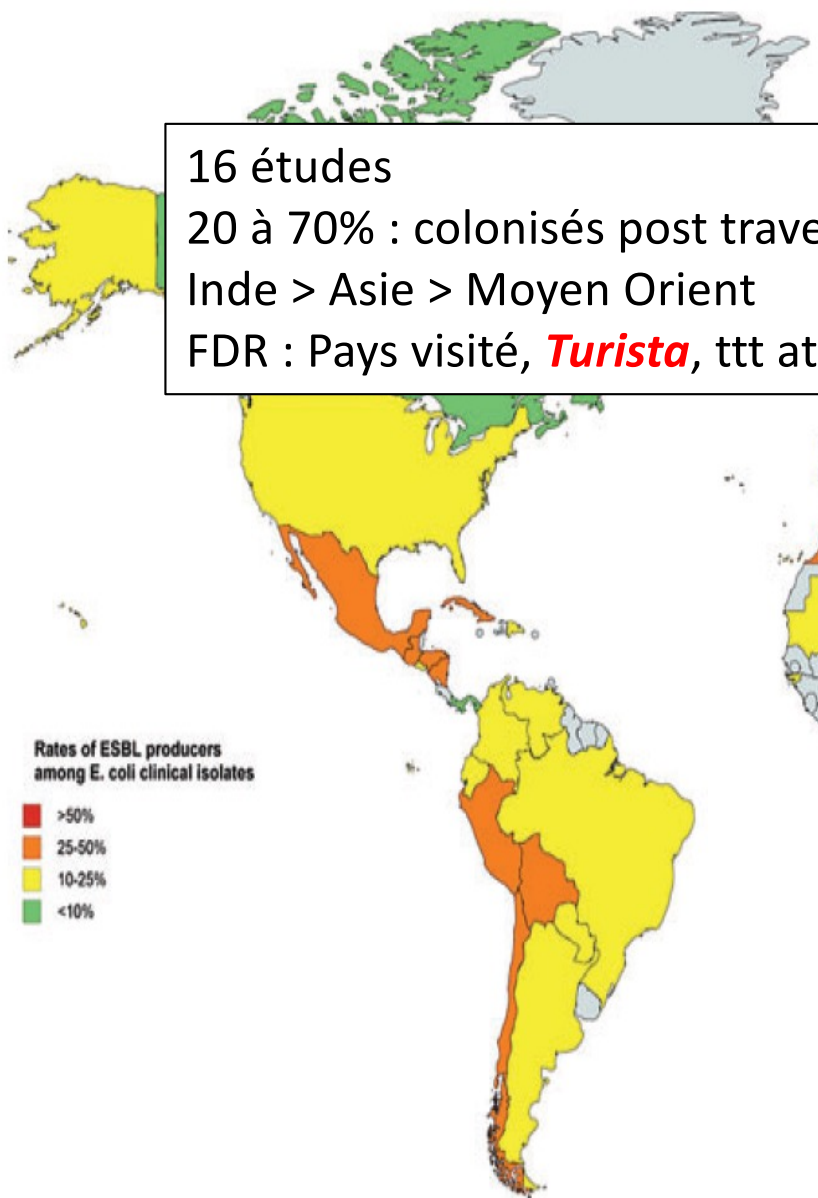
Souvent co résistances : FQ...

16 études

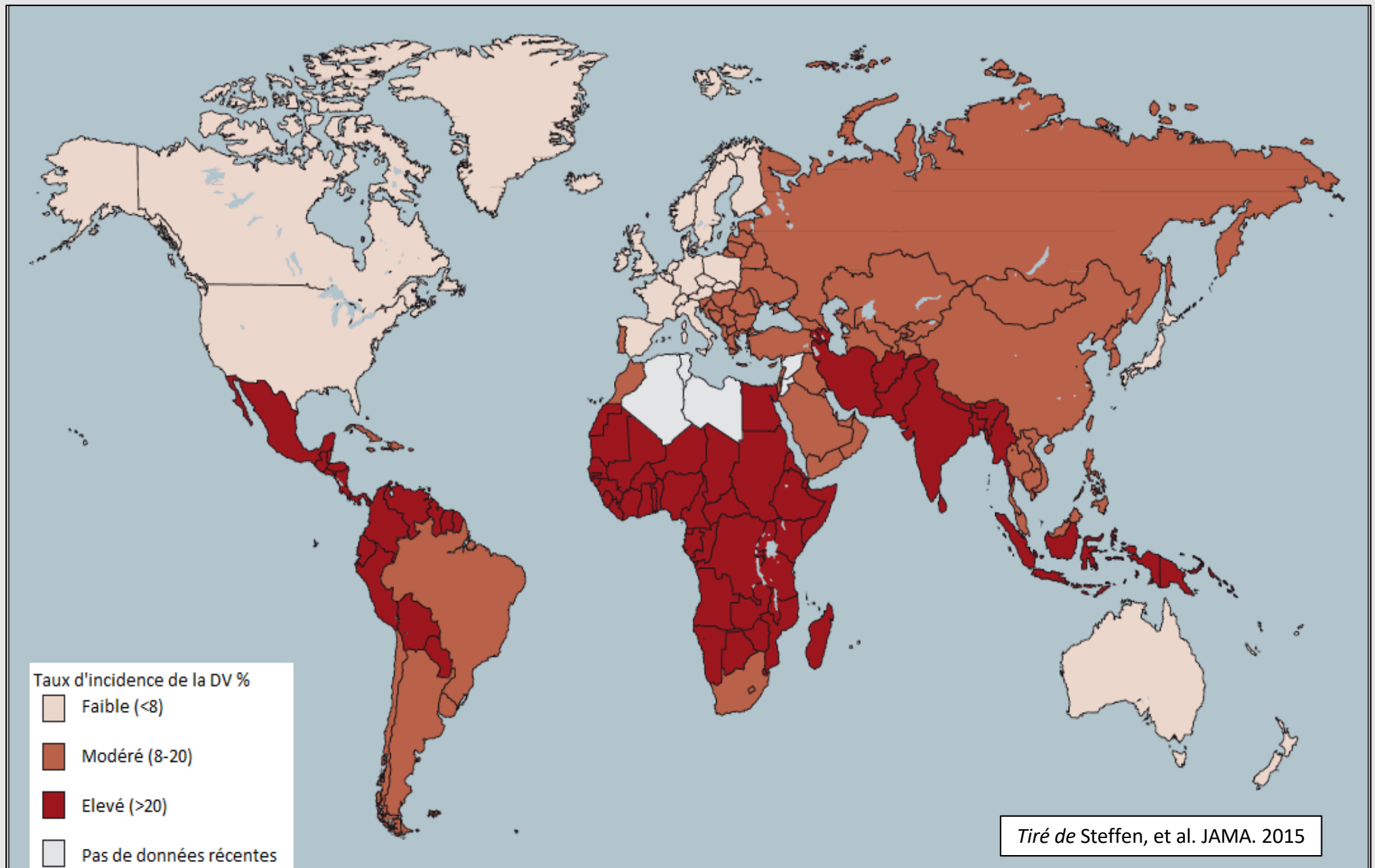
20 à 70% : colonisés post travel

Inde > Asie > Moyen Orient

FDR : Pays visité, **Turista**, ttt atb



Taux d'incidence de la diarrhée du voyageur (DV)
au cours des deux premières semaines de séjour
chez les voyageurs résidant dans les pays industrialisés dans diverses régions du monde



International tourist arrivals by region

% change from 2019

World

2023: -11%

2024: +0%

H1 2025: +4%

Source: UN Tourism
(Data as of September 2025)
H1 2025 data are provisional

Americas

2023: -9%

2024: -1%

H1 2025: +1%

Europe

2023: -5%

2024: +2%

H1 2025: +7%

Africa

-5%

+7%

+20%

Middle East

+30%

+41%

+29%

Asia Pacific

-34%

-12%

-8%



UN Tourism

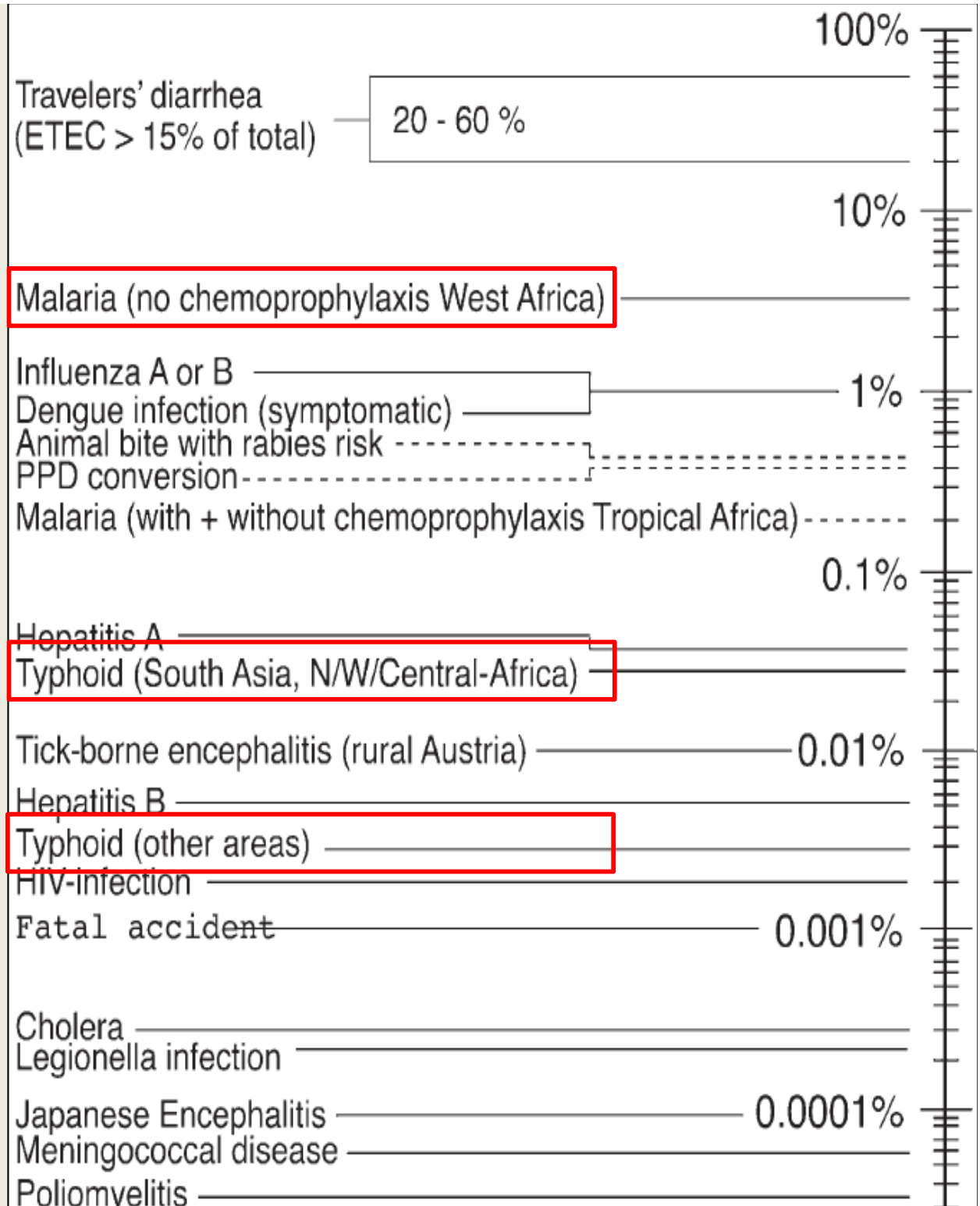
The designations and images in this map do not imply the expression of opinions whatsoever on the part of the Secretariat of the World Tourism Organization (UN Tourism) concerning the legal status of any country, territory, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers.

Échelle de risque de Steffen

Incidence par mois de voyage des problèmes de santé en PED

- Risque d'hospitalisation :
 - 1/100 voyageurs par mois de voyage
- Risque d'EVASAN :
 - 1/1000 voyageurs par mois de voyage
- Tourisme médical !
 - Risque++

Steffen. JTM. 1994
Steffen. JTM. 2008
Steffen. JTM. 2023



2021 : 9,3 millions de cas
100 000 décès
2/3 Asie, 1/3 Afrique

GBD 2017 T and PT Collab.
 LID. 2019

Steffen. JTM. 2023

Typhoid, South Asia

Yellow fever, South America

Hepatitis A, Africa

Tick borne encephalitis, rural Baltics

Measles

Hepatitis A, Asia

Hepatitis B, Asia

Active tuberculosis, U.S. Peace Corps Volunteers

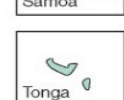
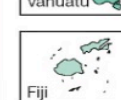
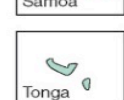
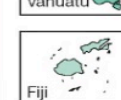
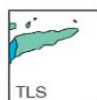
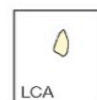
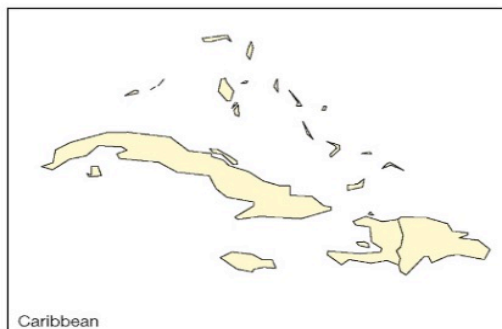
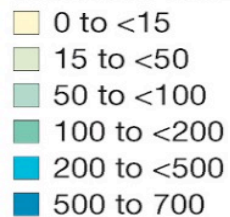
~~Hepatitis A, Latin America~~

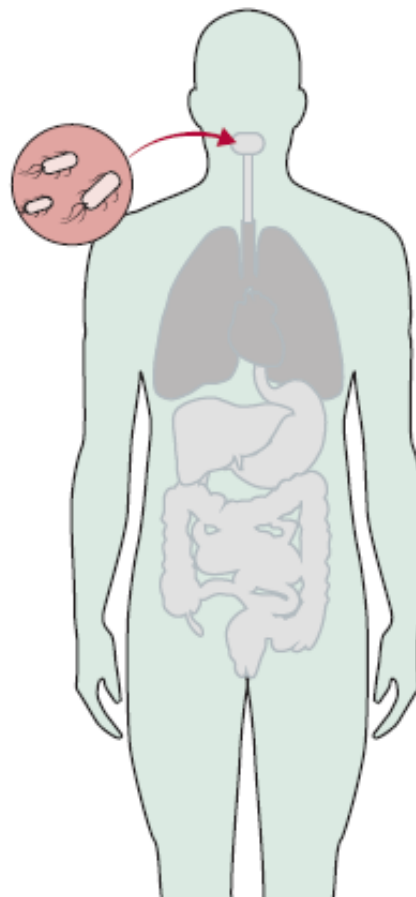
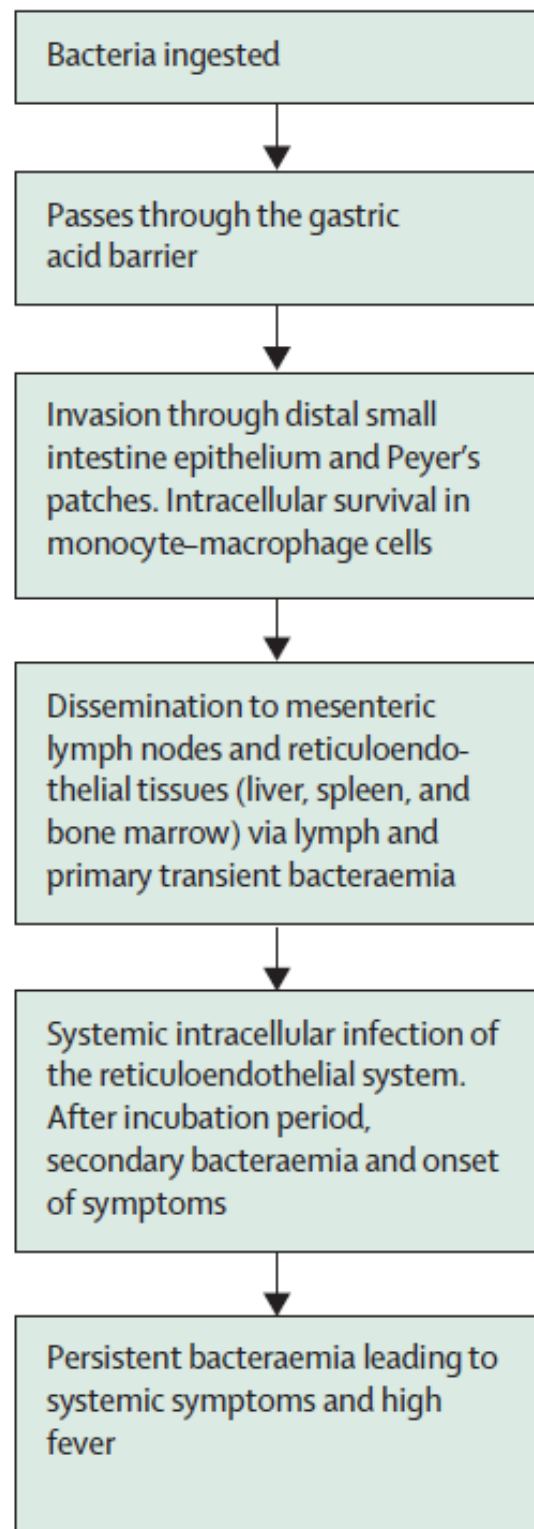
Typhoid, Africa, Latin America, Middle East, SE-Asia

0.01% = 1/10,000

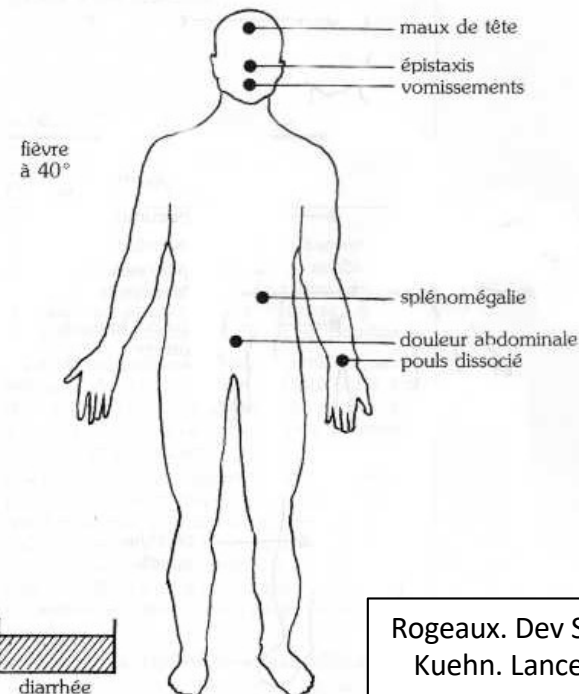
0.001% = 1/100,000

Incidence rate (per 100 000)



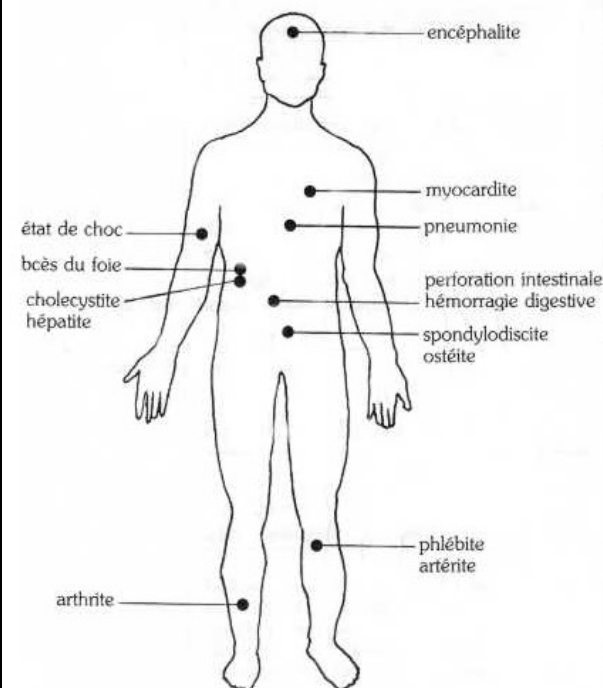


Symptômes de la fièvre typhoïde



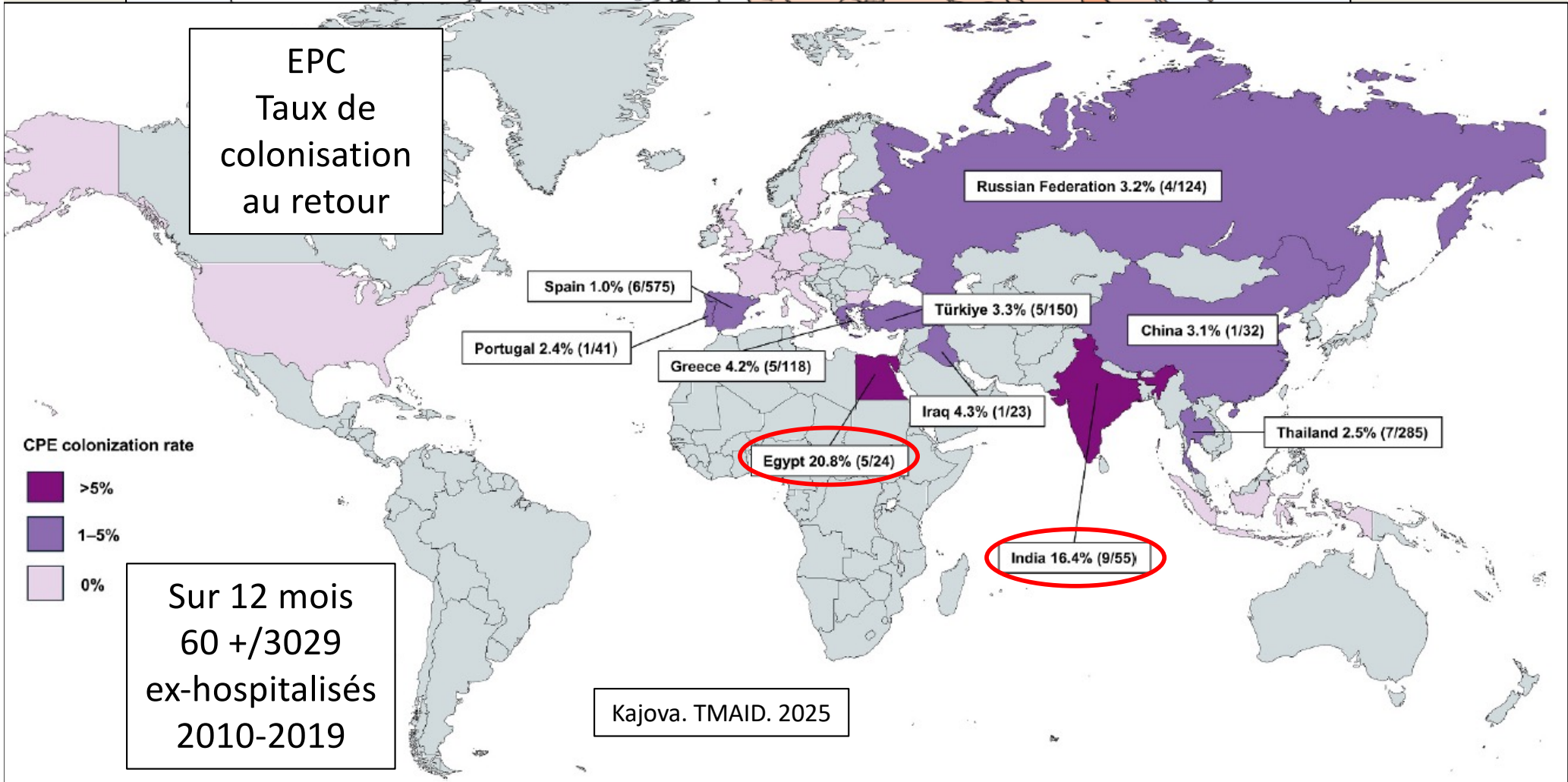
Rogaux. Dev San. 1991
Kuehn. Lancet. 2025

Complications de la fièvre typhoïde

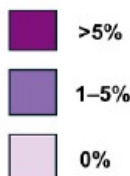




EPC
Taux de
colonisation
au retour



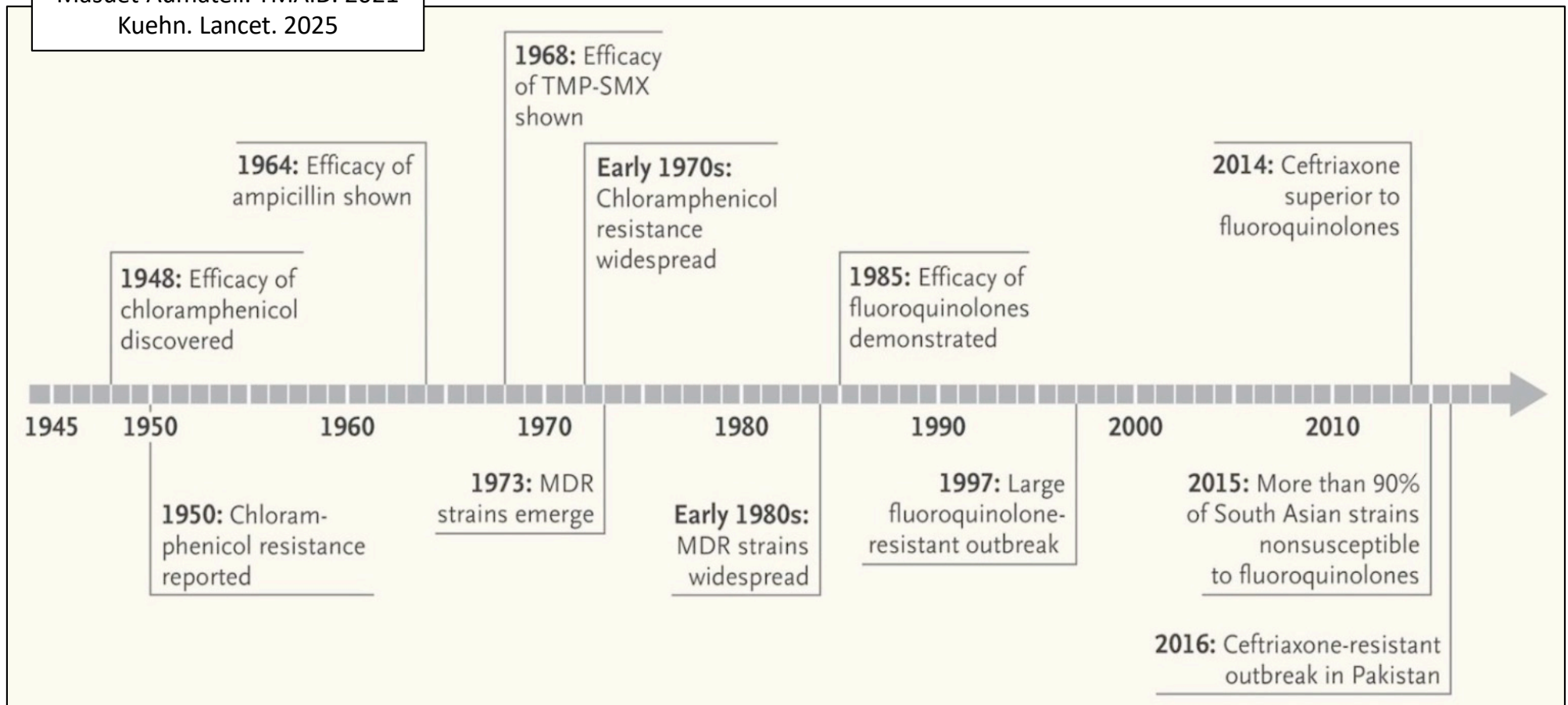
CPE colonization rate



Kajova. TMAID. 2025

- Susceptible strains or S Typhi only present
- MDR S Typhi present
- Strains with combined MDR and decreased susceptibility to ciprofloxacin present
- ESBL-resistant S Typhi present
- Typhoid-endemic countries with insufficient data available

Wain. Lancet. 2015



- MDR : R chloramphénicol, amoxicilline, et triméthoprimé–sulfamethoxazole
- FQNS (Fluoroquinolone non-sensible) : sensibilité diminuée à la cipro (CMI > 0.06 mg/L); Nal R et Peflo R = marqueur
- XDR : R au chloramphénicol, amoxicilline, triméthoprimé–sulfamethoxazole, ciprofloxacin et ceftriaxone

Geosentinel

Multicentrique Canada, Geosite

XDR FT, clade H58

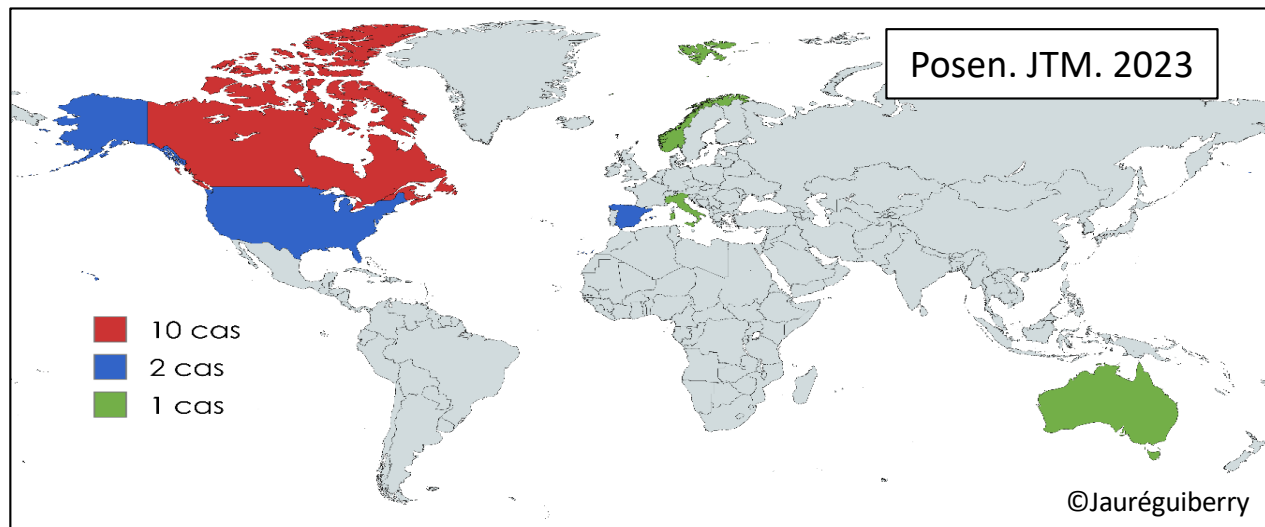
17 cas

VFR 100% Pakistan

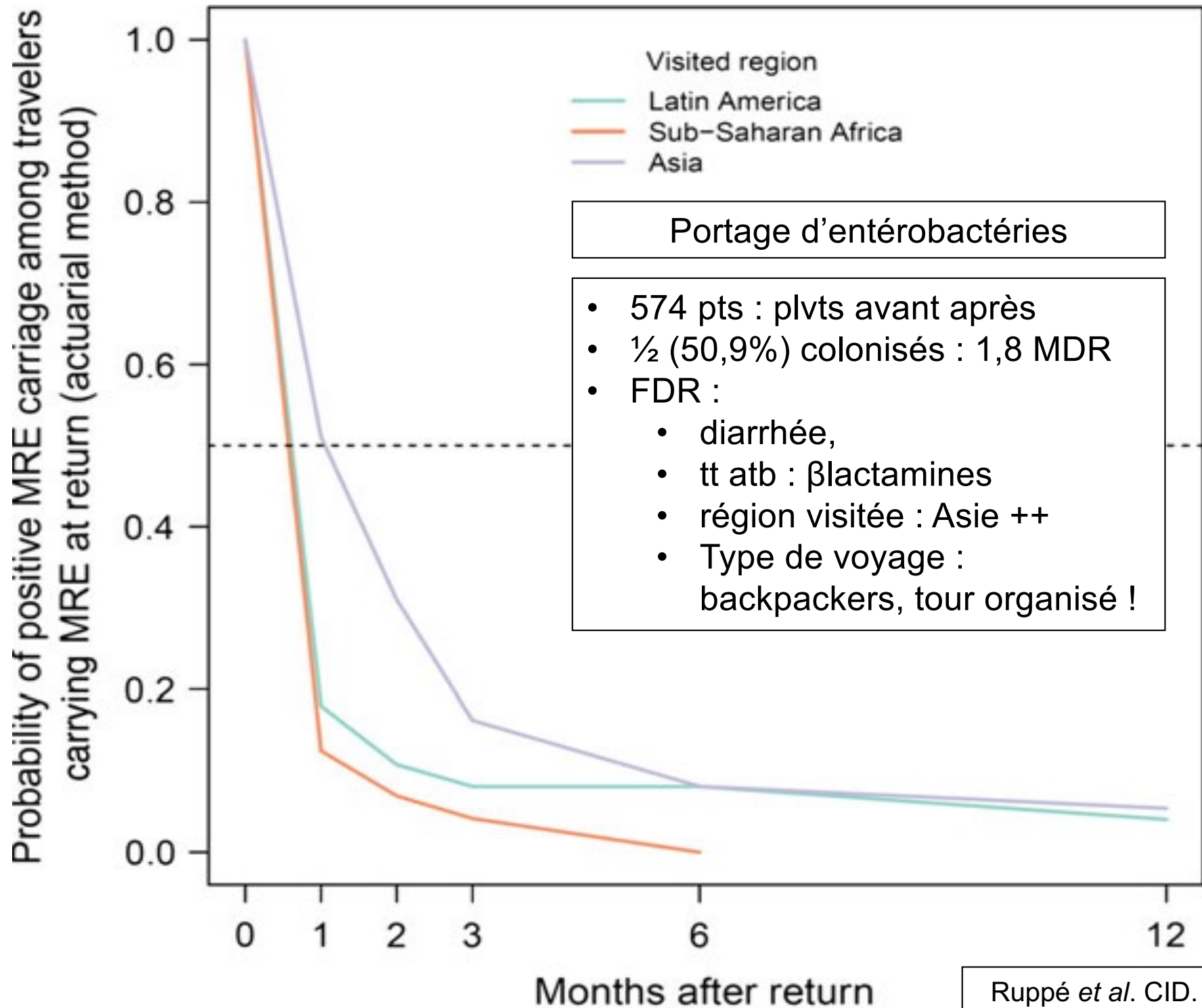
<18ans 12/17 (75%)

1 vacciné !

75% switchés dans les 2 j



| FT sévère hospitalisée | 1 ^{ère} ligne de traitement | Alternative |
|-----------------------------|---|---|
| S inconnue | Ceftriaxone, 50–75 mg/kg/j 10–14 jours | |
| S | Ciprofloxacin, 20 mg/kg/j 10-14 jours | Ceftriaxone, 50–75 mg/kg/j 10–14 jours |
| MDR | Ciprofloxacin, 20 mg/kg/j 10-14 jours | Ceftriaxone, 50–75 mg/kg/j 10–14 jours |
| FQNS | Ceftriaxone, 50–75 mg/kg/j 10–14 jours | Azithromycin, 20 mg/kg/j 10–14 jours |
| XDR* (et Pakistan !) | Méropénème, 60 mg/kg/j 10–14 jours | Azithromycin, 20 mg/kg/j 10–14 jours |



Zones à risque de paludisme

3,2 milliards personnes
exposées

En 2023 :

263 millions de cas

597 000 décès

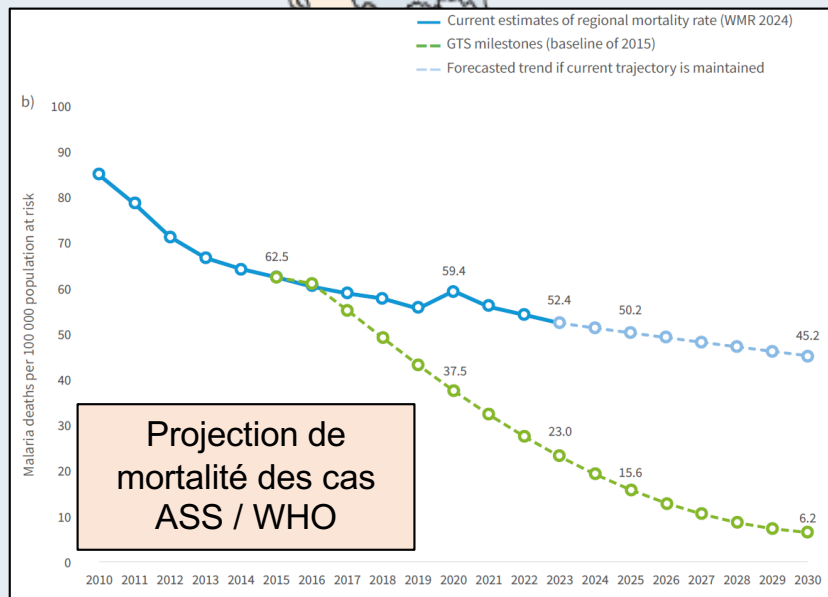
(ASS : 246 M/569 000 décès)

Emergences :

Résistance vectorielle

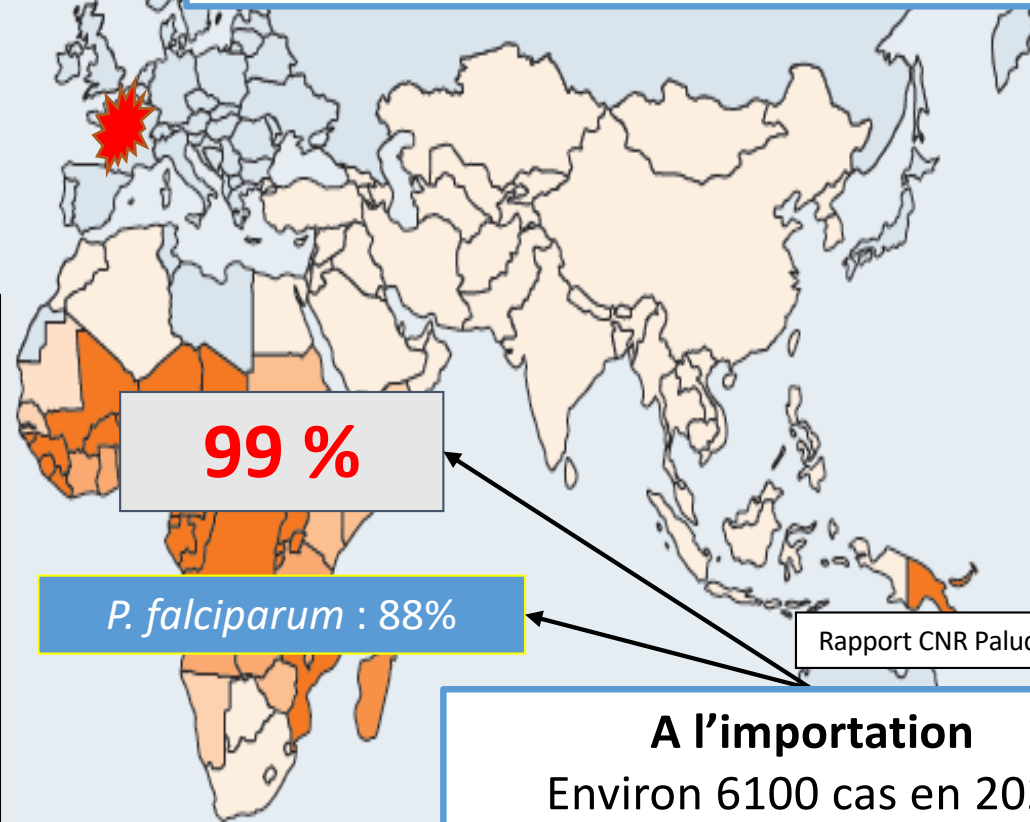
Modifications comportementales vectorielles

Résistances ACT



GTS : Global Technical Strategy for malaria 2016-2030

WHO. World Malaria Report. 2022 et 2024



Rapport CNR Paludisme 2024

A l'importation

Environ 6100 cas en 2023

512 cas graves

En augmentation

(2000 : 5% - 2023 : 17%)

Létalité : 0,4%, c/o PG : 3,7%

Baird. NEJM. 2005

Price, et al. Chap 41,
Mandell's 2020

Antifolates*, Amino4**,
Quinine, AminoAlcool***,
Antibiotiques, Atovaquone
Artémisinine

** AMINO-4-QUINOLEINES

- Chloroquine
- Amodiaquine
- Pipéraquline
- Pyronaridine

*** AMINO-ALCOOLS

- Mefloquine
- Halofantrine
- Luméfántrine

Antifolates*

* ANTIFOLATES

- Sulfadoxine + pyriméthamine
- Pyriméthamine
- Proguanil > cycloguanil
- Pyriméthamine + dapsone
- Chlorproguanil+dapsone

*: inhibiteurs de la DHPS ou de la DHFR et bloquent la synthèse des acides nucléiques du plasmodium

PMQ^ψ

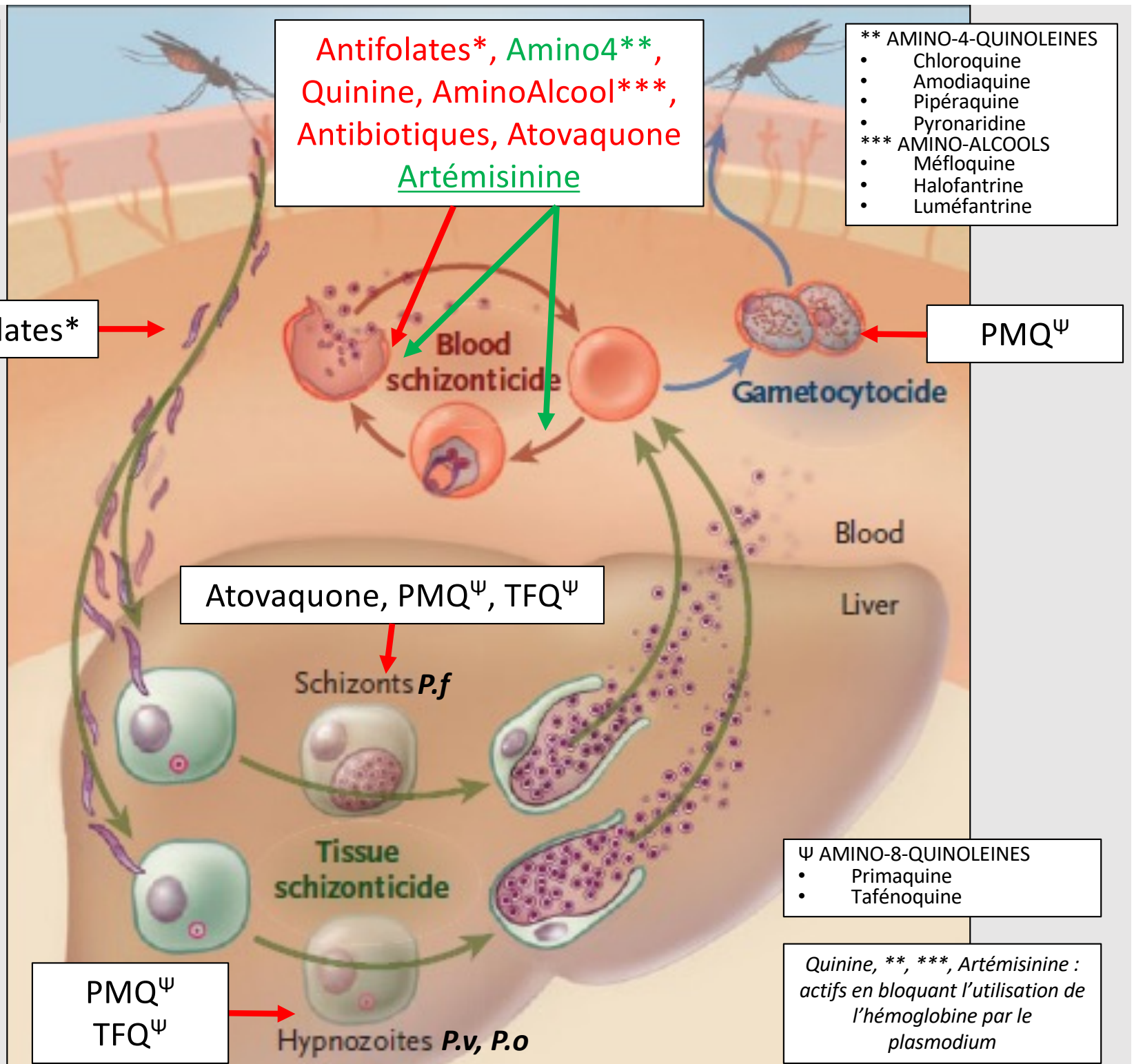
Atovaquone, PMQ^ψ, TFQ^ψ

PMQ^ψ
TFQ^ψ

ψ AMINO-8-QUINOLEINES

- Primaquine
- Tafénoquine

Quinine, **, ***, Artémisinine :
actifs en bloquant l'utilisation de
l'hémoglobine par le
plasmodium



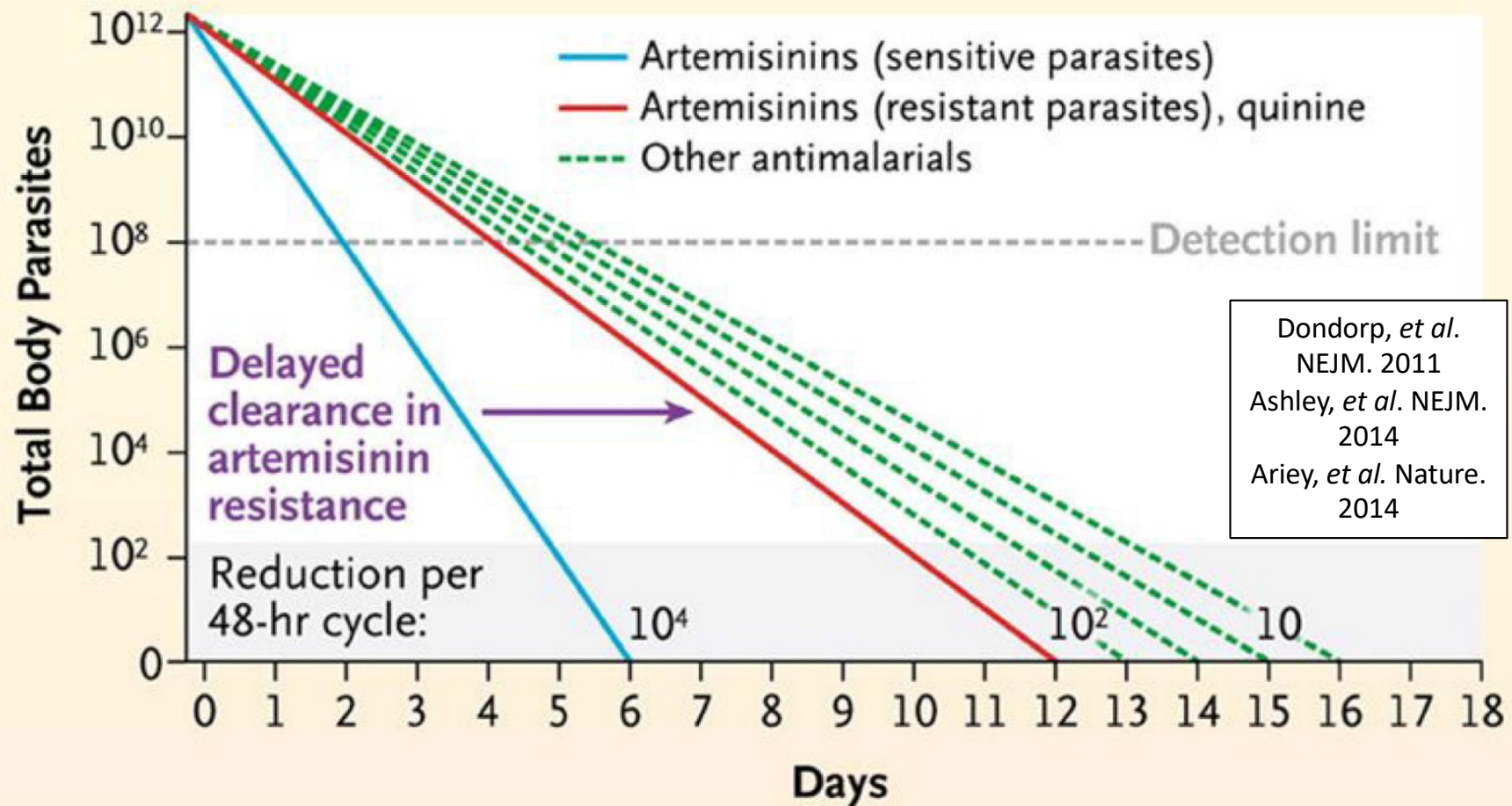
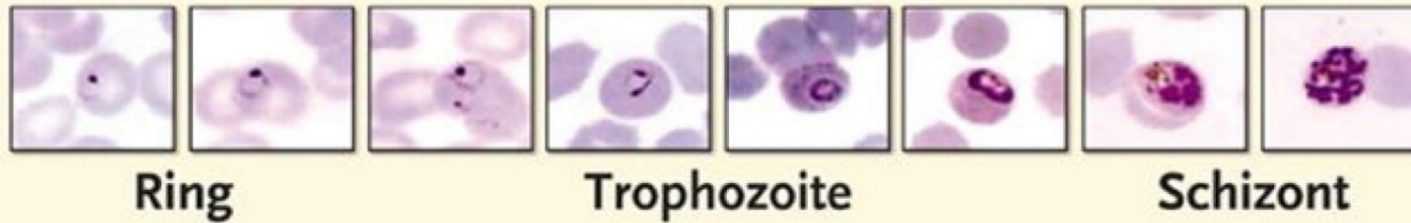
Witkowski, *et al.* LID. 2013

Artemisinin against artemisinin-sensitive

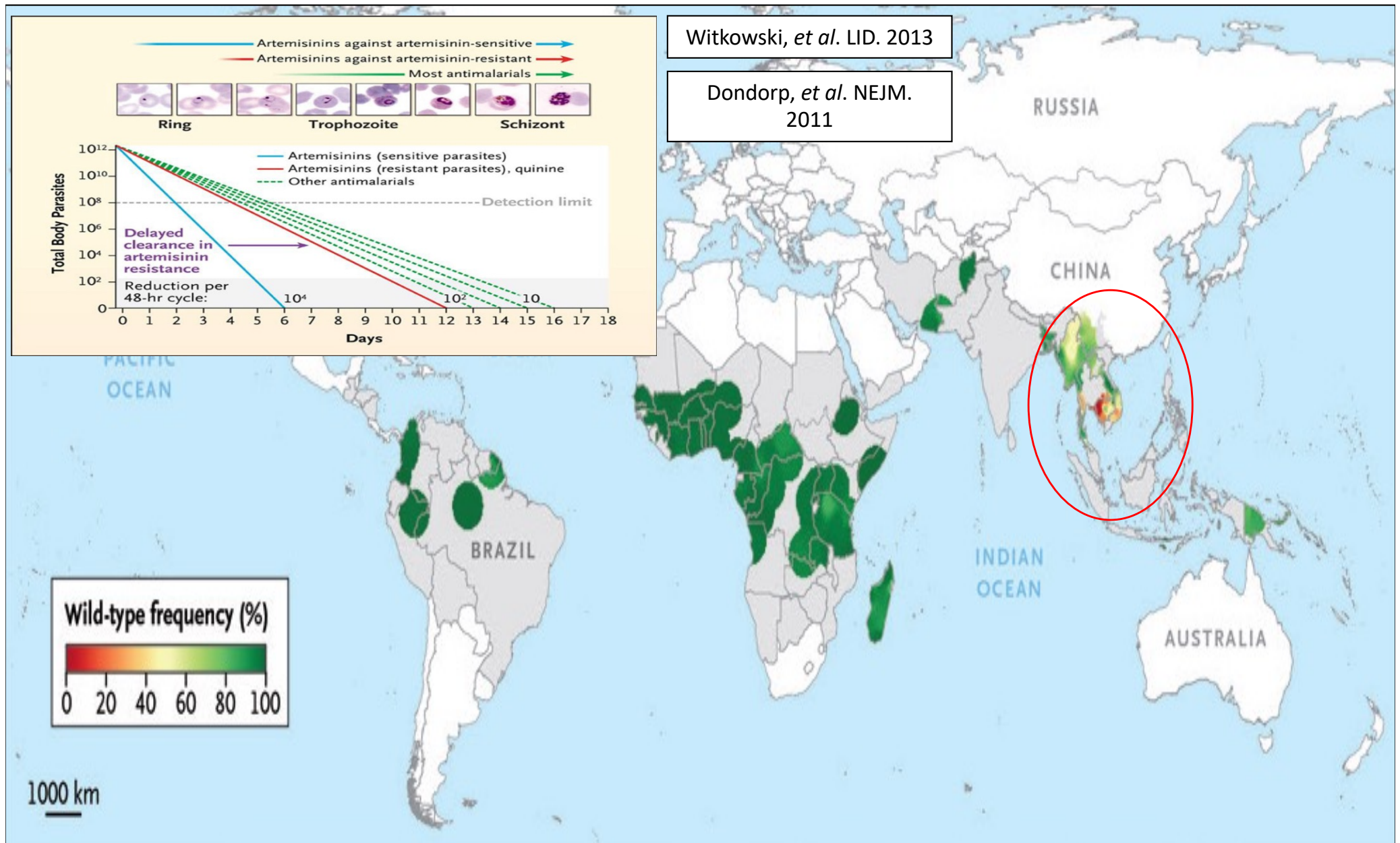
Artemisinin against artemisinin-resistant

Most antimalarials

$\frac{1}{2}$ vie
d'élimination
> 5h



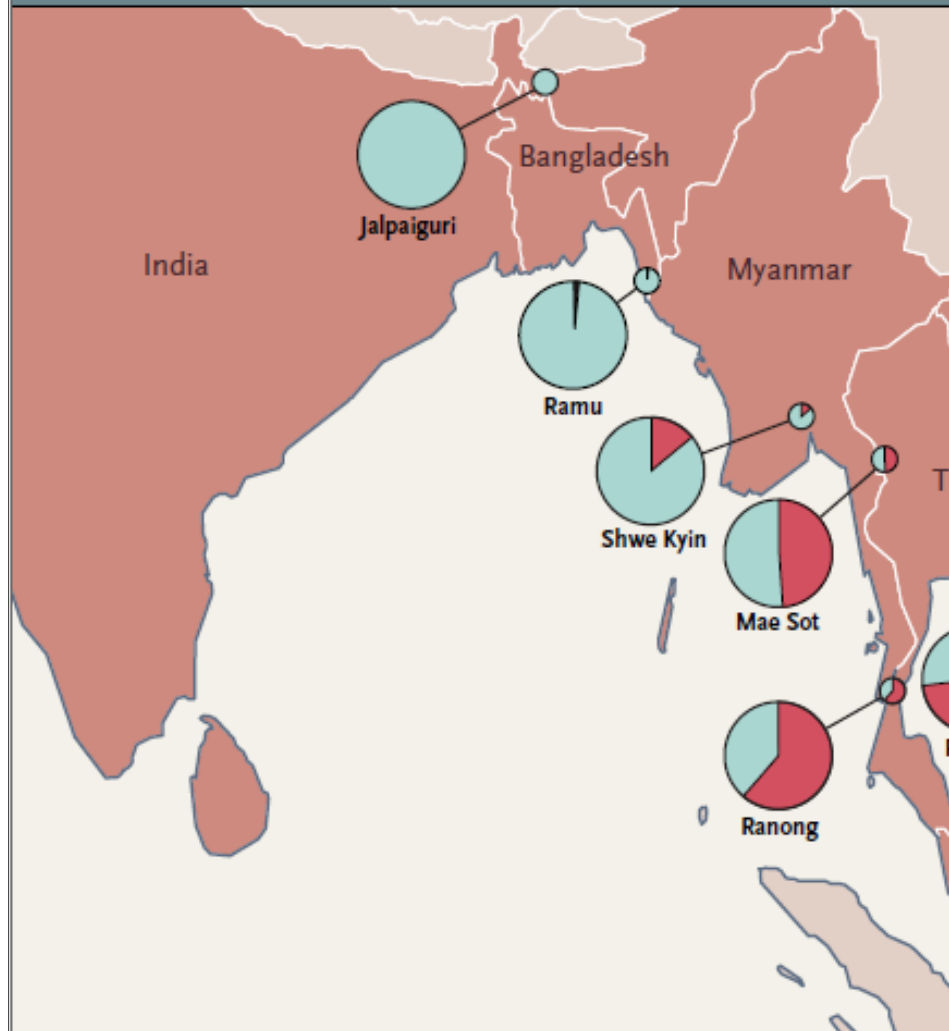
Distribution de l'allèle sauvage de *kelch13* en 2016



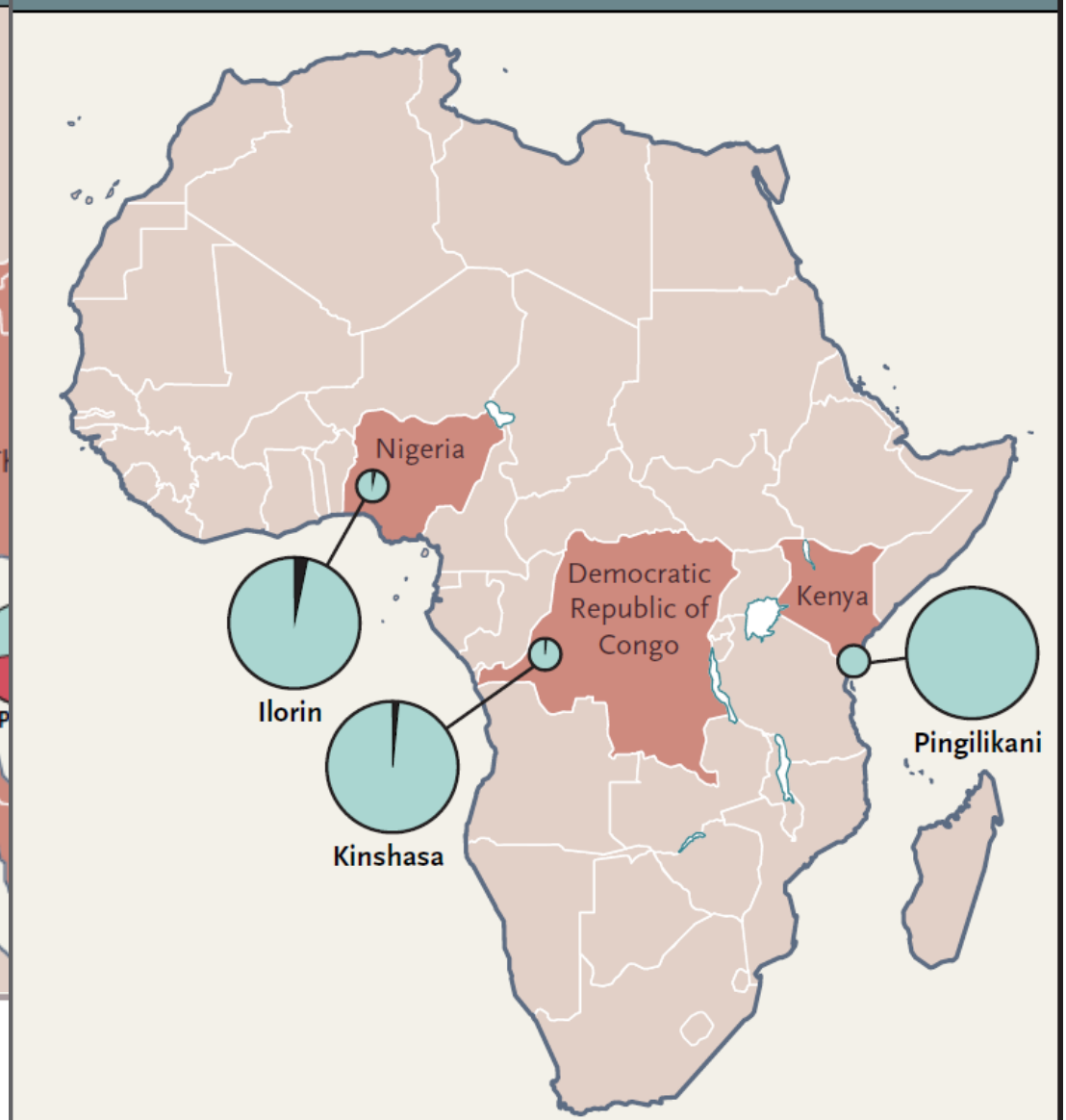
Mutations non synonymes de *kelch13* associées à la R

Ménard, *et al.* NEJM. 2016

Southeast Asia



Africa



- Parasite clearance half-life ≤ 5 hr
- Parasite clearance half-life > 5 hr, *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441
- Parasite clearance half-life > 5 hr, no *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441

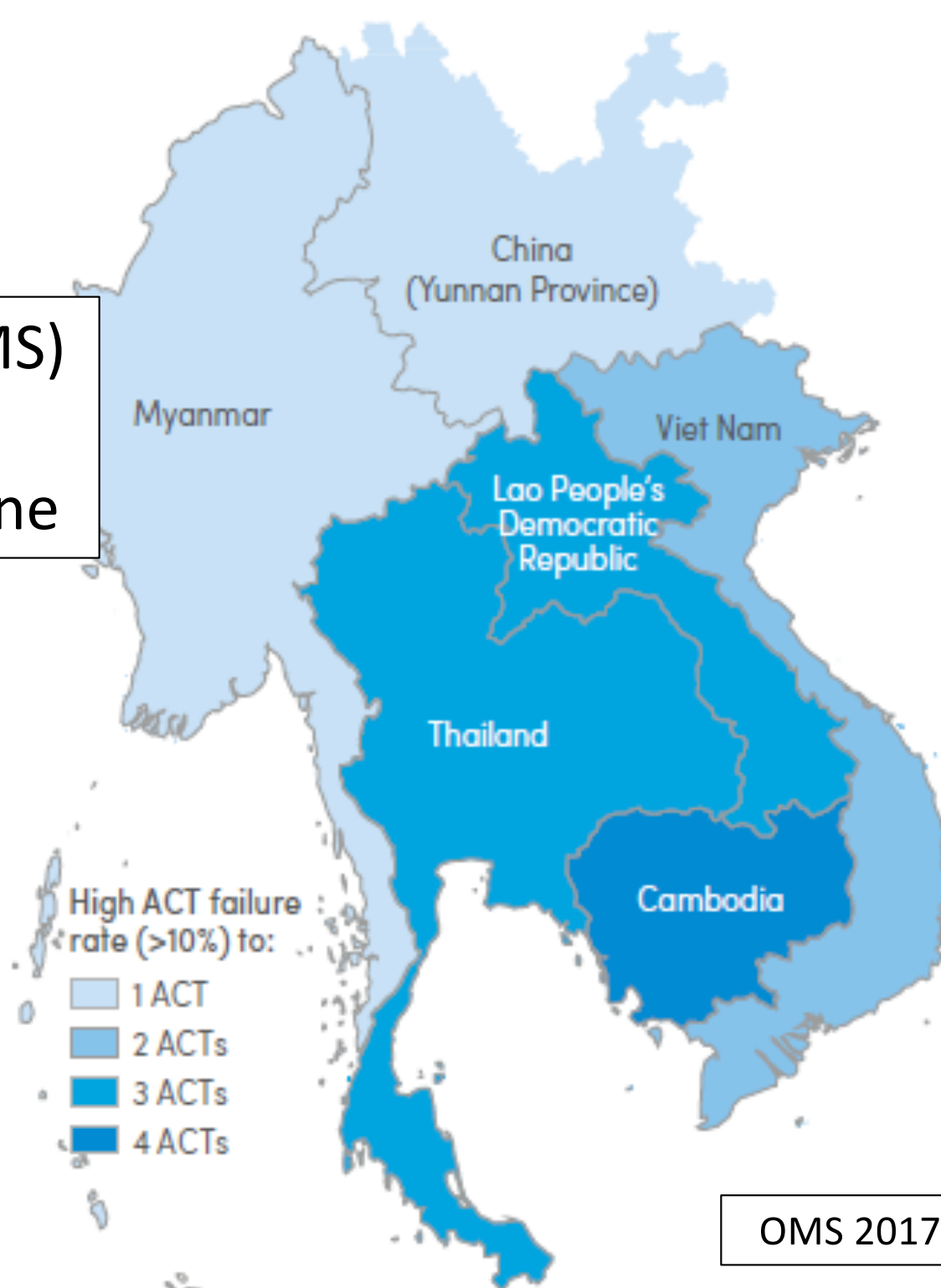
Ashley, *et al.* NEJM. 2014
Ariey, *et al.* Nature. 2014

« Great Mekong region »

A venir (préqualifié OMS)
artésunate+pyronaridine

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :

- artéméter + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine + pipéraquine



OMS 2017

Rwanda 2020, >500 souches, PS/ACT

Mutation *PfKelch13* R561H

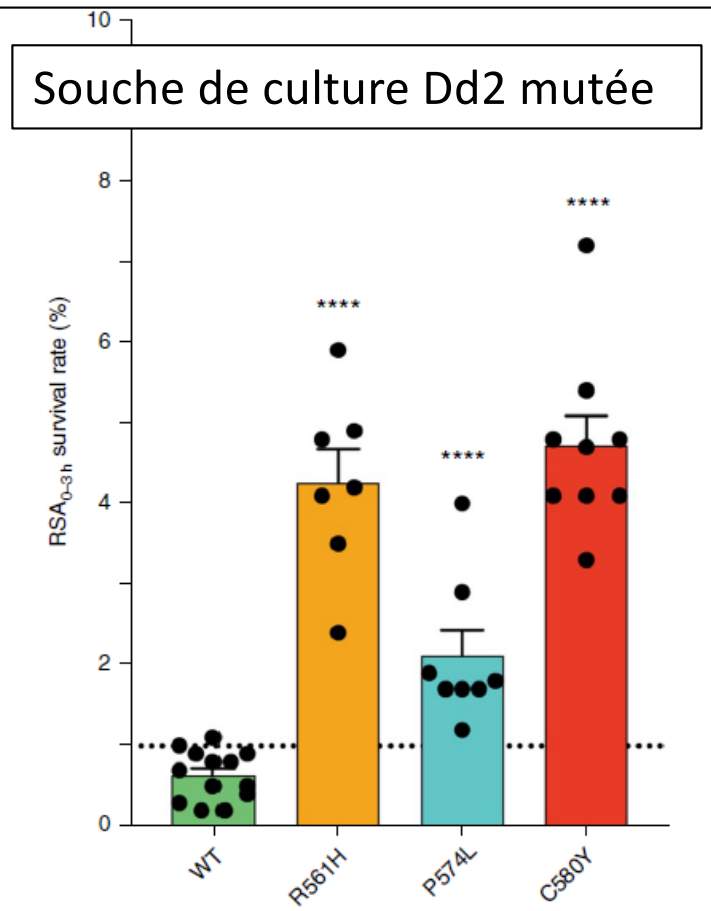
Clonale *de novo* : 7,5%

Associée à la résistance

Pas d'échec clinique (pour le moment...) : > 95%

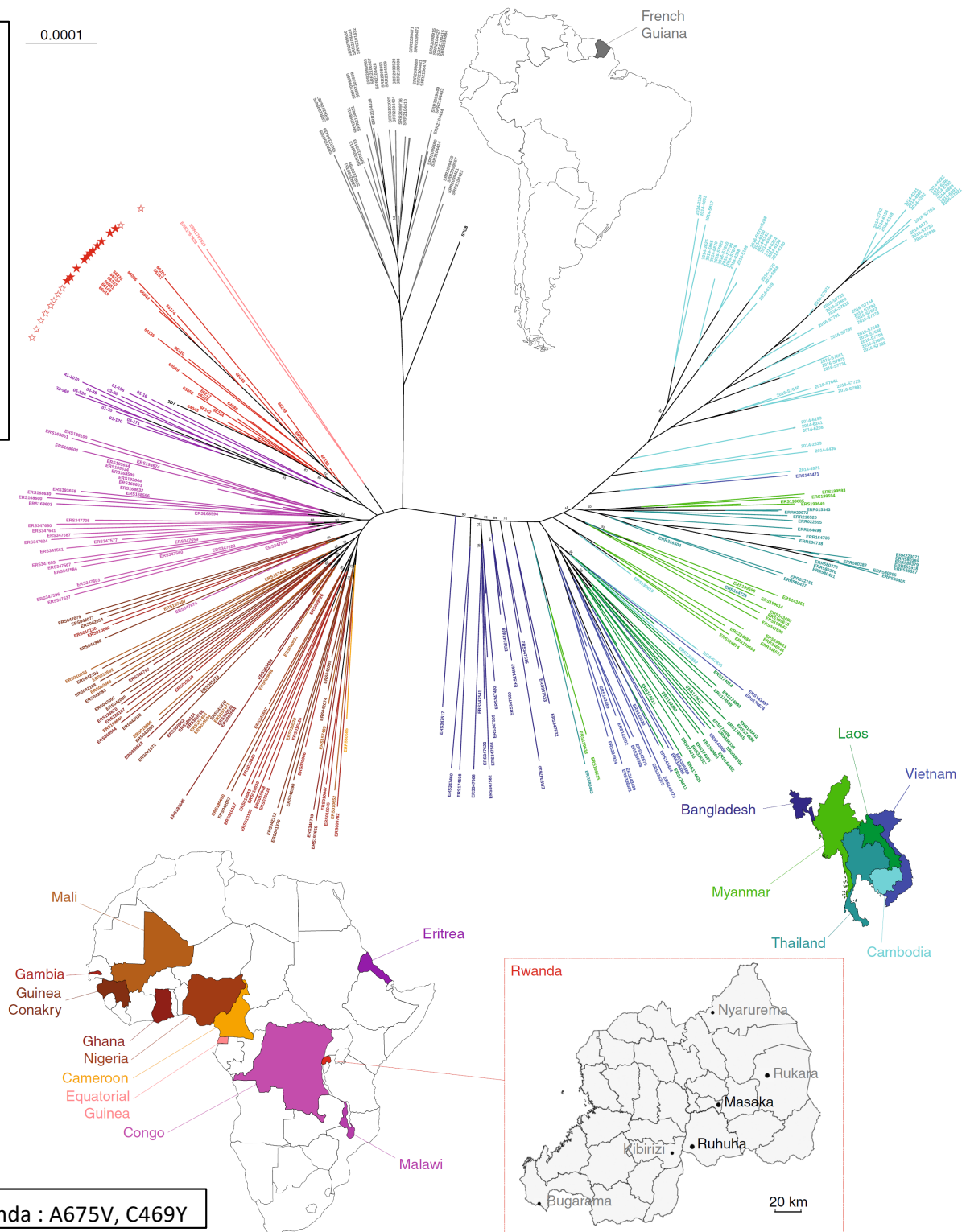
➔ Drogue partenaire

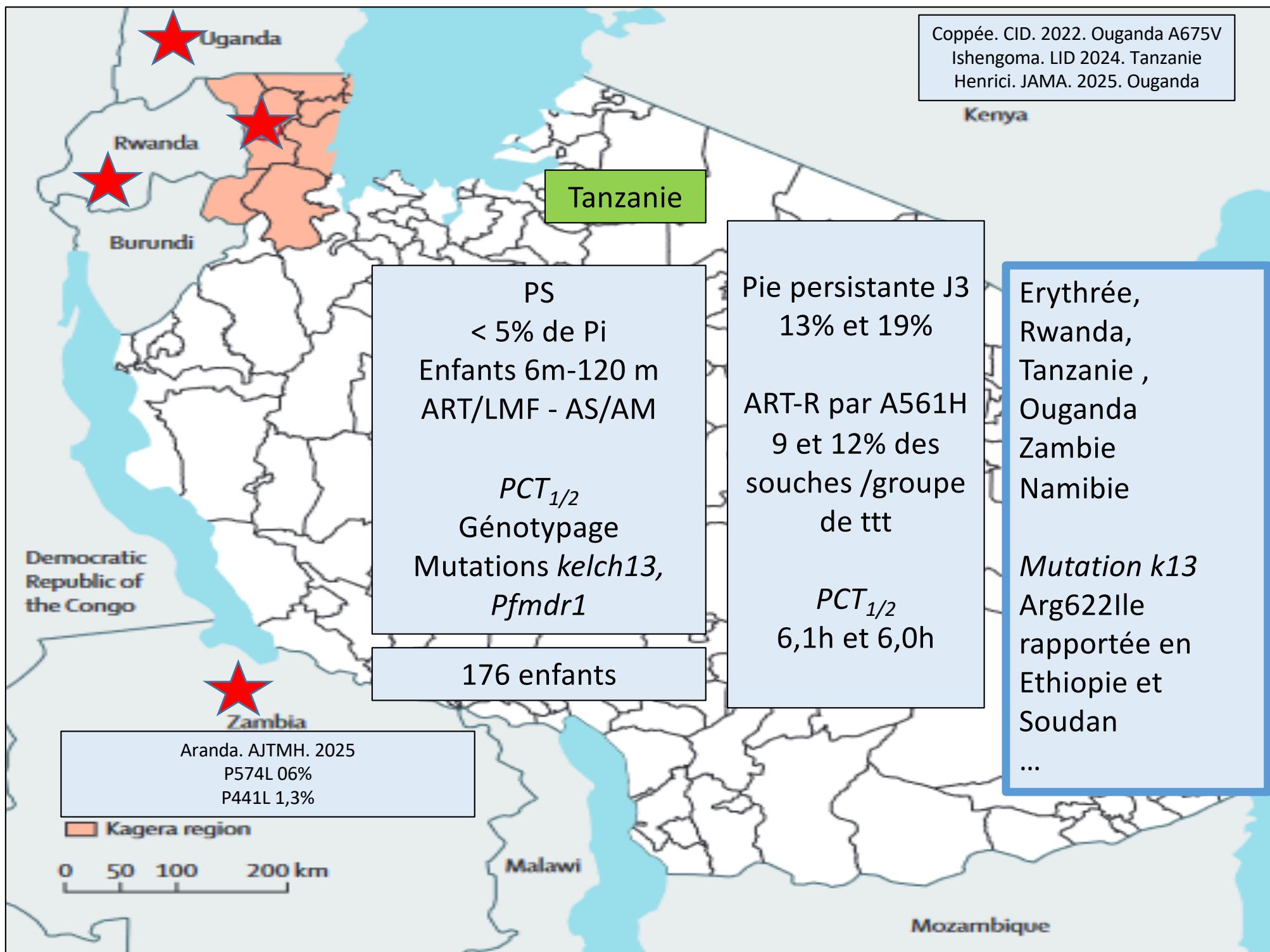
➔ Immunité populationnelle

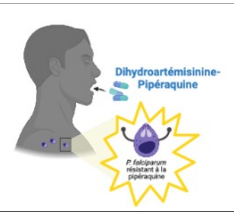


Uwimana et al. Nat Med. 2020

Balikagala. NEJM. 2021. Ouganda : A675V, C469Y





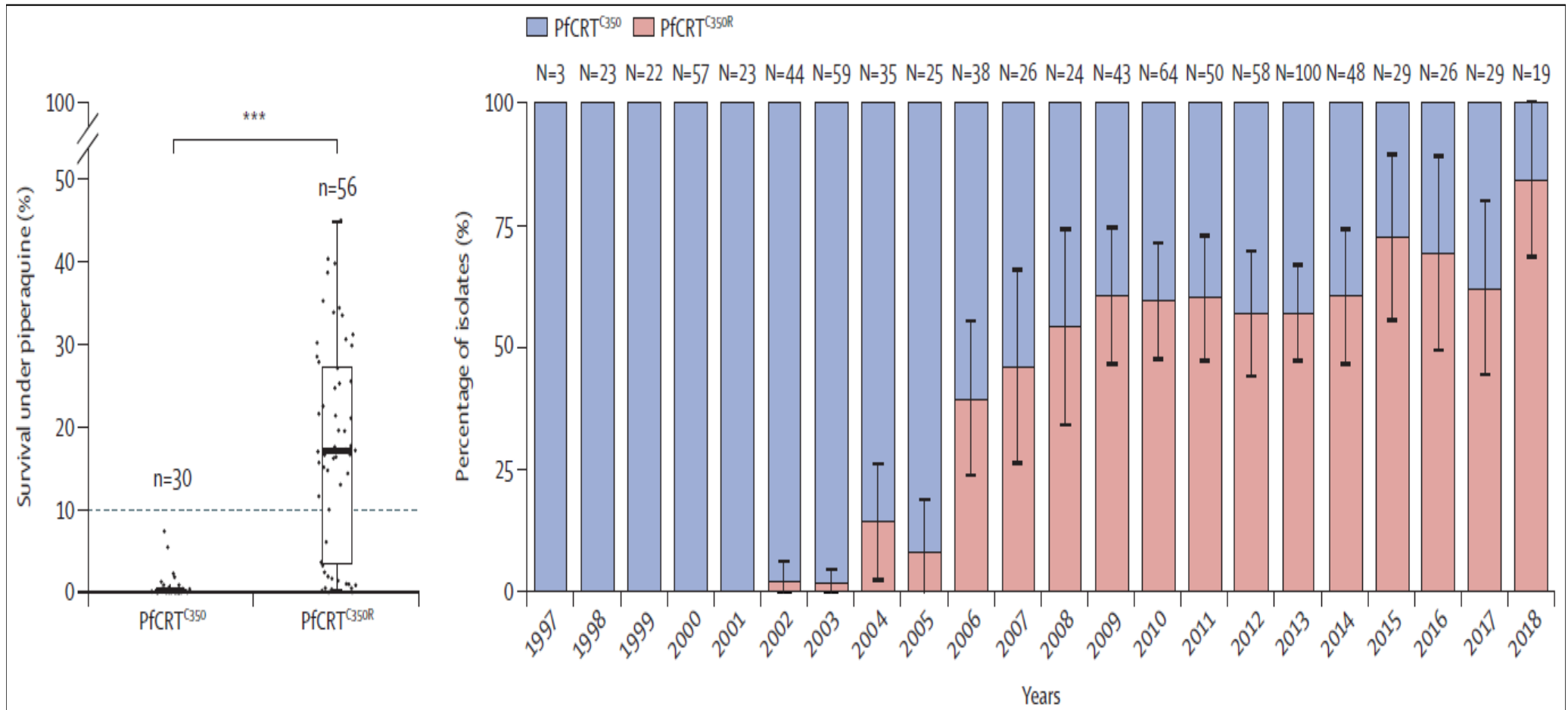


Résistance à la Pipéraquline et évolution du statut de l'allèle *pfCRT*C350, Guyane Française, 1997-2018

Florimond, et al. LID. 2024

- 47% (40/86) des isolats cliniques sont résistances à la PPQ *in vitro*

- Associé à la mutation *pfCRT*_{C350R} et amplifications de *pfpm2* et *pfpm3*
- Associé aux échecs de traitement par DH/PPQ



Recos actuelles inchangées - PG

- Retour de zone à risque de « résistance » à l'artémisinine
- AS + Q

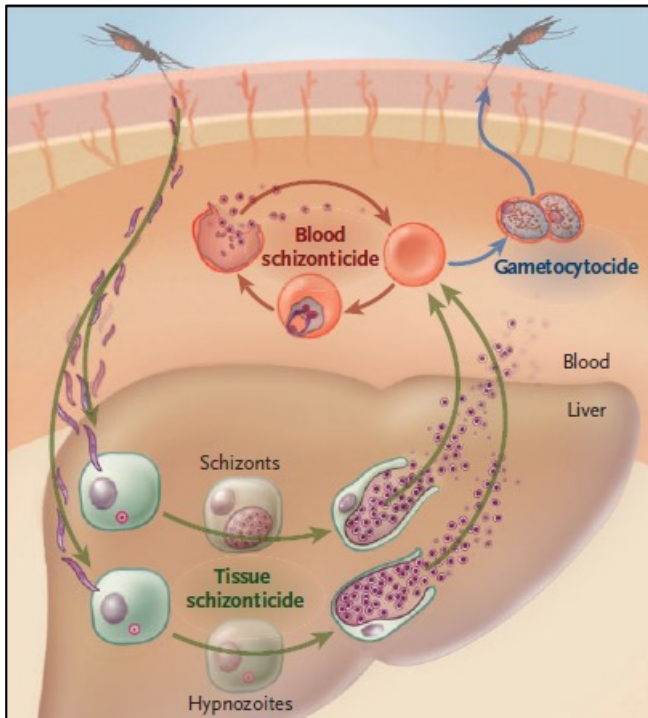
| Antipaludique | Ligne de traitement | Avantages | Inconvénients | Contre-indications | Effets secondaires principaux | Posologie |
|---|------------------------|--|--|---|---|--|
| Arténimol + pipéraquine Eurartésim® | 1 ^{ère} ligne | <ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale | <ul style="list-style-type: none"> . Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) | <ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement | <ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs | 3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs) |
| Artémether+ Luméfantrine Riamet® | 1 ^{ère} ligne | <ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale | Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) | <ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1^{er} trimestre) et allaitement | <ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs | . 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs. |
| Atovaquone+ Proguanil Malarone® | 2 ^{ème} ligne | <ul style="list-style-type: none"> . Traitement court . Tolérance générale . Génériques | . Vomissements . Faible biodisponibilité | Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) | Nausées et vomissements | . 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs |
| Quinine . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg | 3 ^{ème} ligne | . Possible si grossesse | . Tolérance moyenne . Traitement long | . Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré* | .Cinchonisme**: troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie | . 8mg/kg/8h pendant <u>7 jours</u> (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie) |

« Pipe line »

| Preclinical | Phase I | Phase II | Phase III |
|-------------|------------|---------------------------|-------------------------------|
| Oxaboroles | Sevuparin | KAE609 | Trimethoprim-sulfamethoxazole |
| P218 | ACT451840 | OZ439 + piperazine | Tafenoquine |
| PA21A092 | MMV390048 | Fosmidomycin + piperazine | |
| NPC1161B | CDRI 97/78 | OZ439 + ferroquine | |
| SJ557733 | | Methylene blue | |
| DDD107498 | | AQ13 | |
| GSK030 | | DSM265 | |
| AZ412 | | KAF156 | Ganaplacide-luméfantine** |
| | | Artemisone | |

Cipargamine*

Ganaplacide-luméfantine**



- Actif /
 - Formes sexuées et asexuées : KAF156, KAE609
 - Stades préérythrocytaires : KAF156

*KAE609
**KAF156

Nouvelles approches
➔ Tri thérapie : (A/L+AMQ)

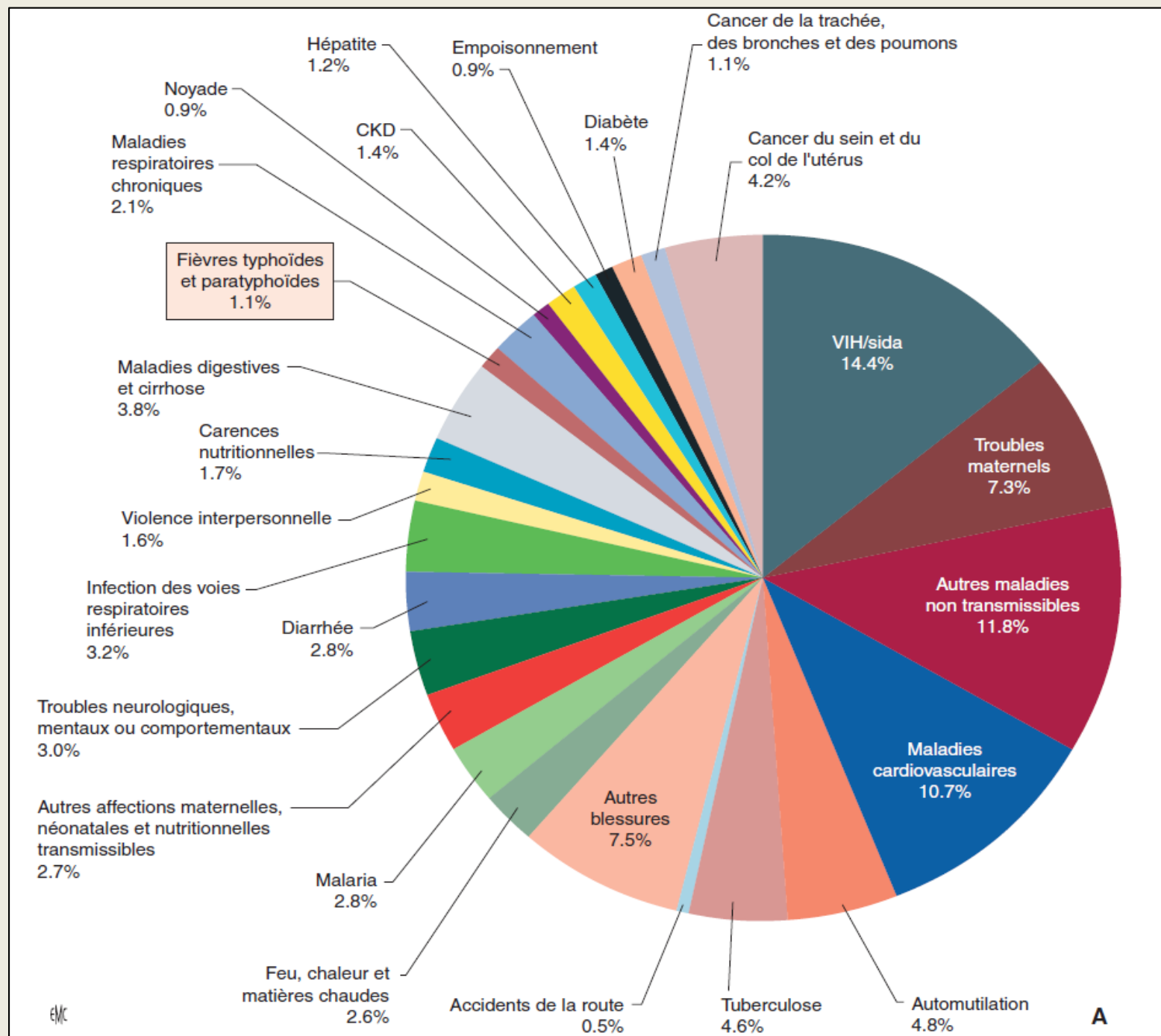
Conclusion



- Résistances augmentent et s'étendent
- Portage vs. infection
- Touche le voyageur :sentinelle épidémiologique
- Nouvelles recommandations plus précises des traitements de première ligne ?
 - Cas par cas

Bibliographie choisie

- Gueneau R, Jauréguiberry S. Salmonelloses. EMC - Traité de Médecine Akos 2024;0(0):1-10 [Article 4-1050].
- Kuehn R, Rahden P, Hussain HS, Karkey A, Qamar FN, Rupali P, Parry CM. Lancet. 2025 Sep 20;406(10509):1283-1294. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01335-2. Epub 2025 Sep 3. PMID: 40914181 Review.
- Kuenzli E. Travel Med Infect Dis. 2016 Nov-Dec;14(6):595-598. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.11.010. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27890665



Causes mondiales de mortalité chez les femmes

Définitions phénotypiques

- MDR (Multi drug resistance)
 - R \geq 3 classes d'antibiotiques normalement actifs
- XDR (Extensive drug resistance)
 - R à tous sauf 1 ou 2 antibiotiques normalement actifs
- PDR (Pan drug resistance)
 - R à tous les antibiotiques
 - *Ou* R tous les antibiotiques de 1^{ère} ligne