

Actualités en médecine tropicale

GERICCO 2012

E. Pichard. Angers

Mortalité mondiale du paludisme révision méthodologique : en hausse

Snow RW et al. Bull. OMS, 1999 : **1 million de morts** (75% enfants < 5 ans),
OMS (world Malaria Report 2011) : **en 2010 : 650 000 décès**, essentiellement
des enfants en Afrique SS

Murray et al (Institut for Health Metrics and Evaluation. Seattle. USA,
School of Population Health. Herston. Australia). Lancet 2012 ; 379 : 413-31
en 2010 : 1 238 000 décès

Méthodologie +++

Mortalité du paludisme dans 105 pays de 1980 à 2010 selon âge et sexe

- Registres
- Autopsies verbales publiées ou non
- Articles
- Modèles prédictif :
 - prévalence de *P.falciparum*
 - résistance aux antimalariques
 - contrôle vectoriel

Résultats

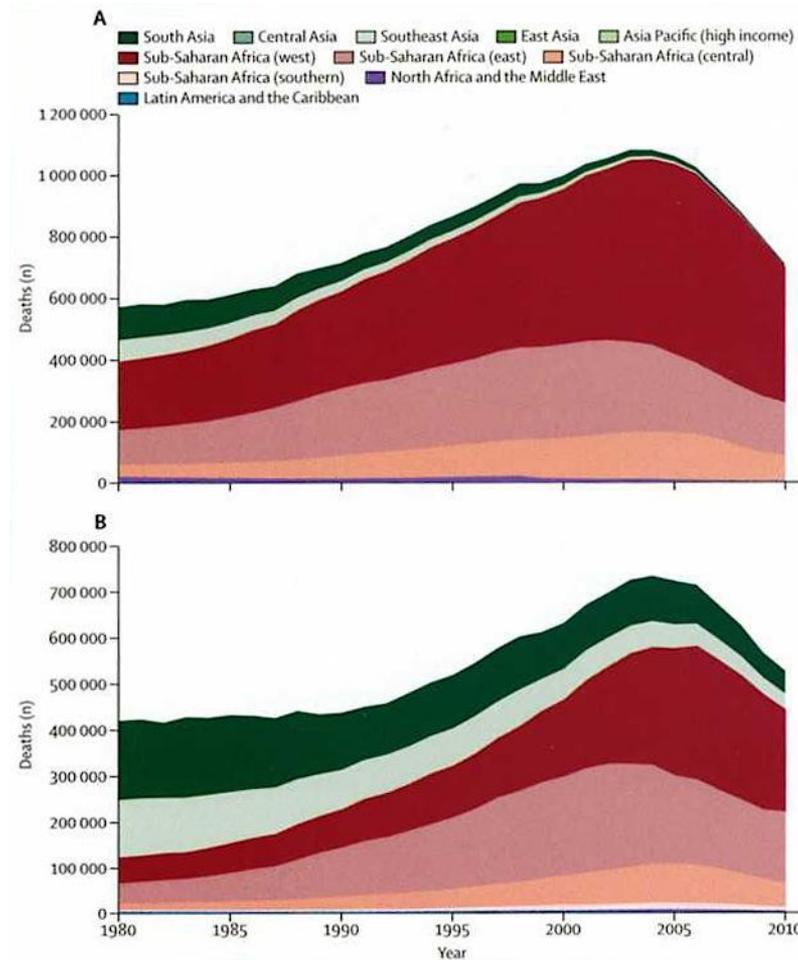
- **Pic** de mortalité en 2004 : 1 820 000
- **Diminution** de 32% de 2004 à 2010 surtout en Afrique SS
- **Augmentation** de la proportion de décès chez les adultes
Asie 76% et Amériques 69%
- 524 000 décès chez 5 ans et + (vs 91 000 pour l'OMS)
- Part du paludisme dans les **décès des enfants d'Afrique SS**
plus important : 24% (vs 16% en 2008)

Mortalité mondiale du paludisme

Evolution de la mortalité du paludisme par région de 1980 à 2010

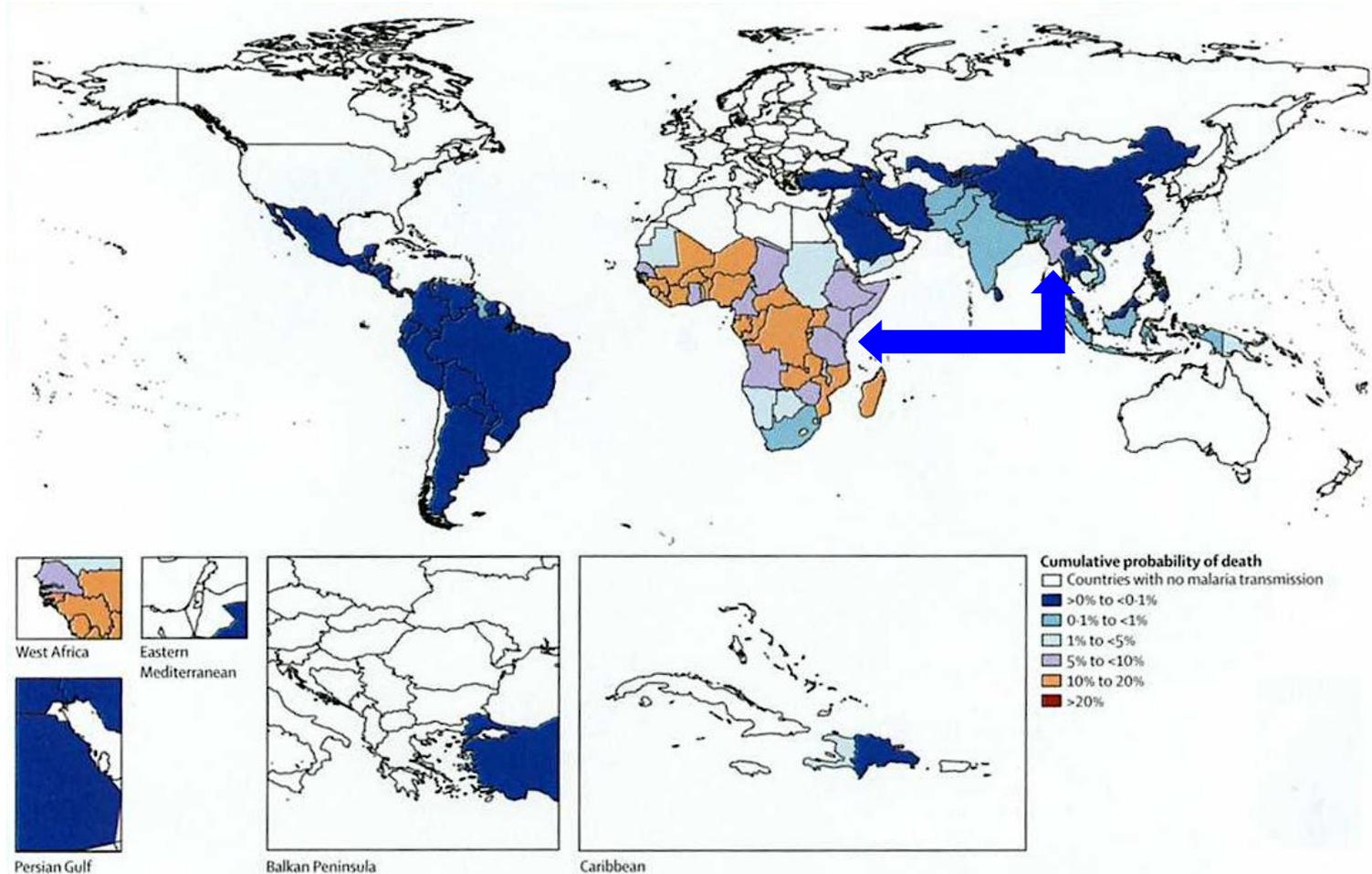
Supra : âge < 5ans

Infra : âge > 5 ans



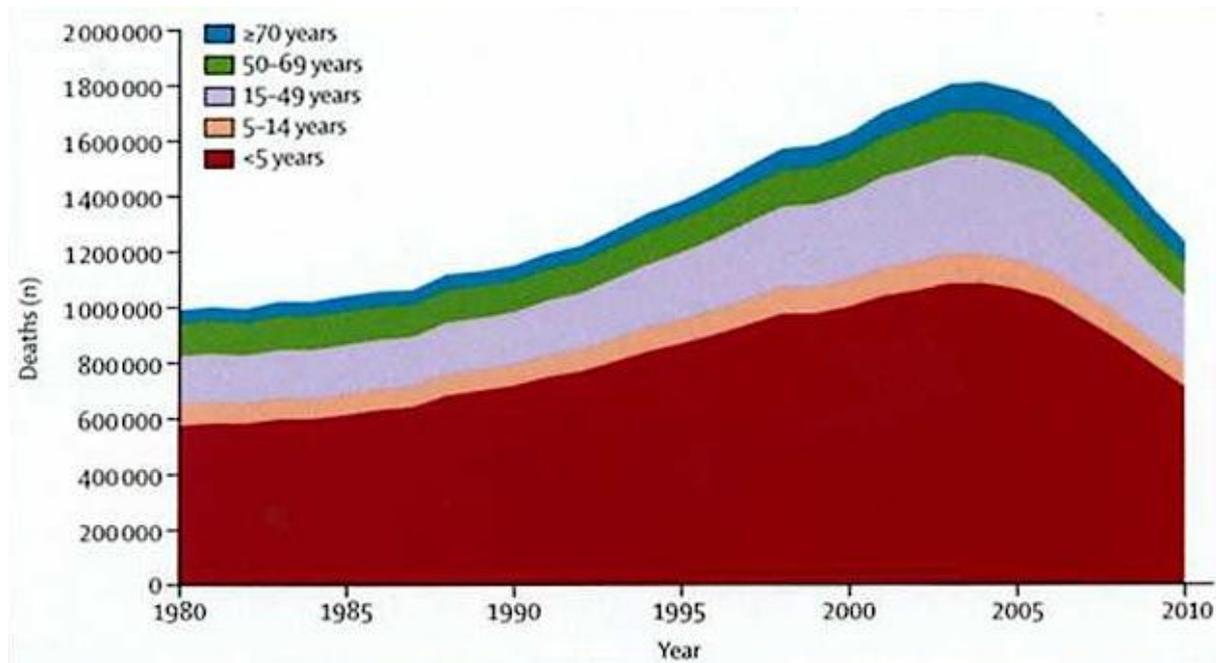
Mortalité mondiale du paludisme

Probabilité de décès par paludisme en l'absence de toute autre cause, de la naissance à 80 ans, selon les pays, en 2010

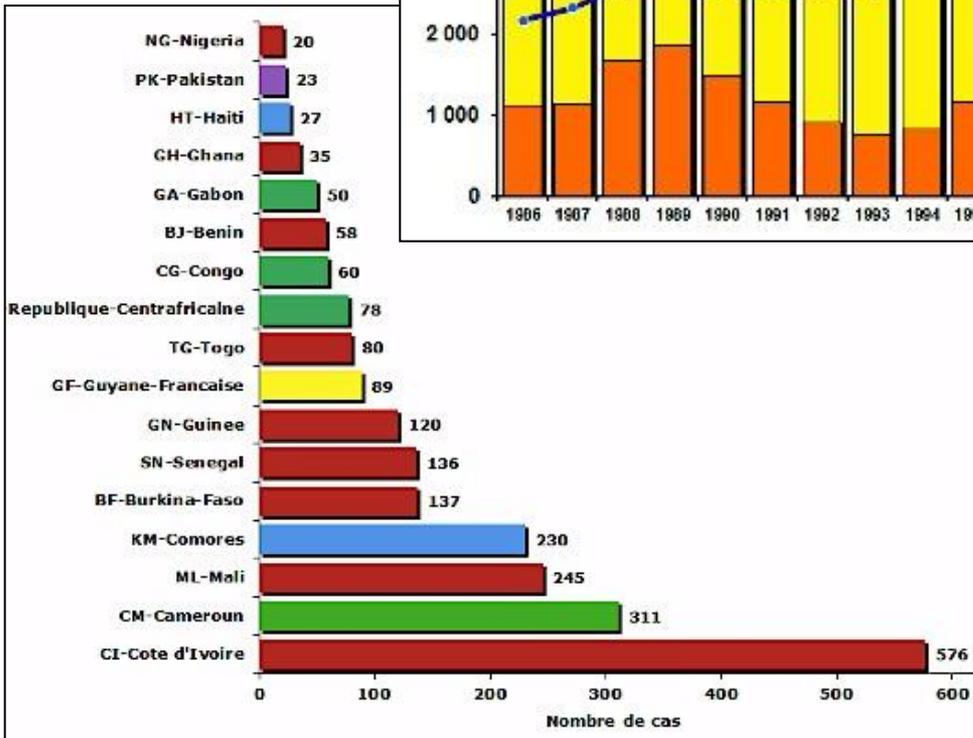
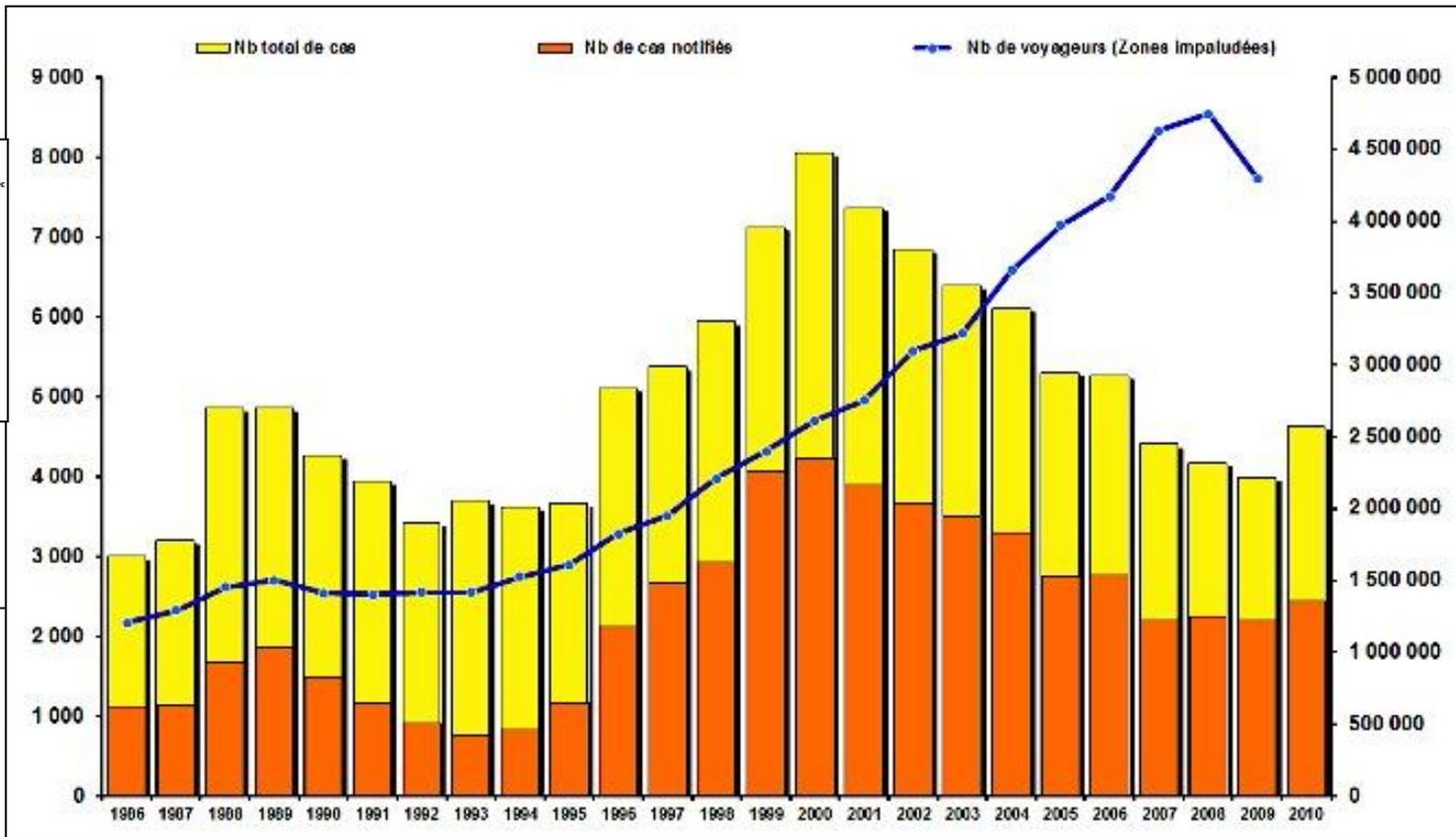
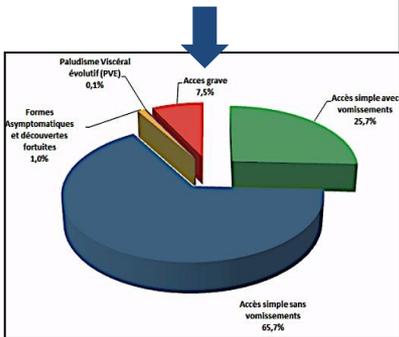


Mortalité mondiale du paludisme

Evolution de la mortalité du paludisme par tranche d'âge de 1980 à 2010



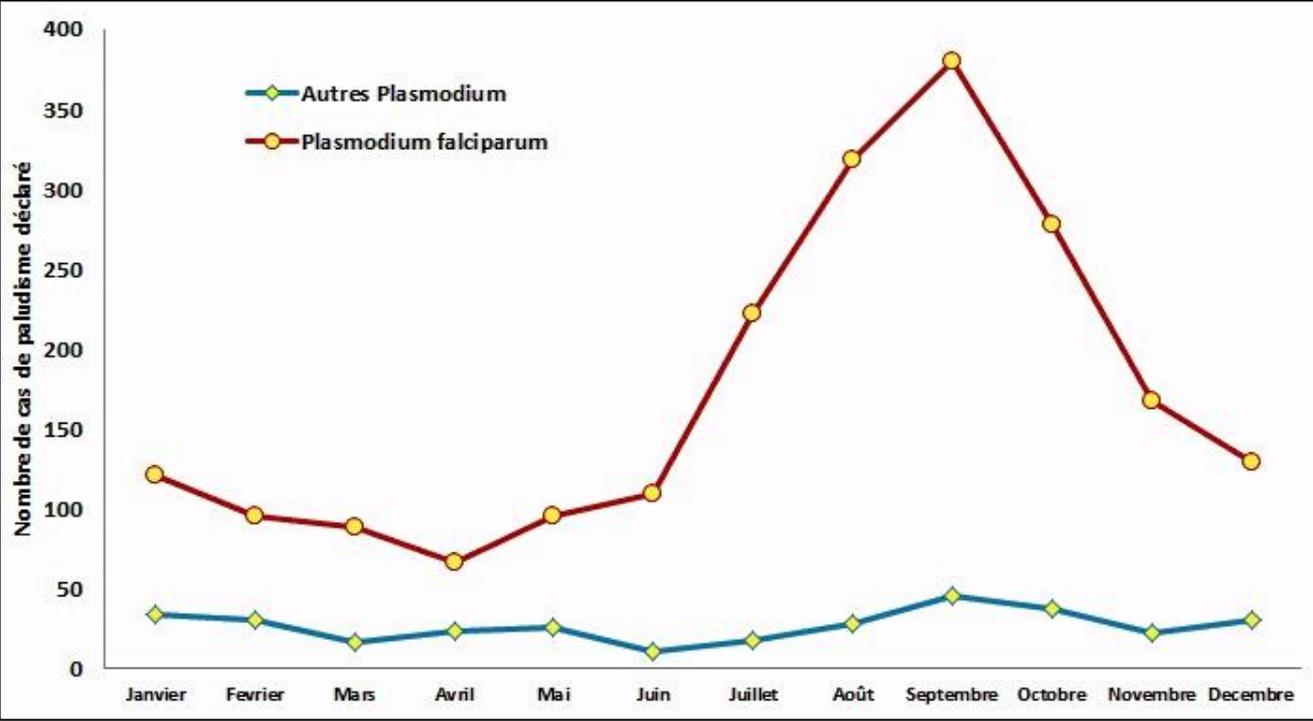
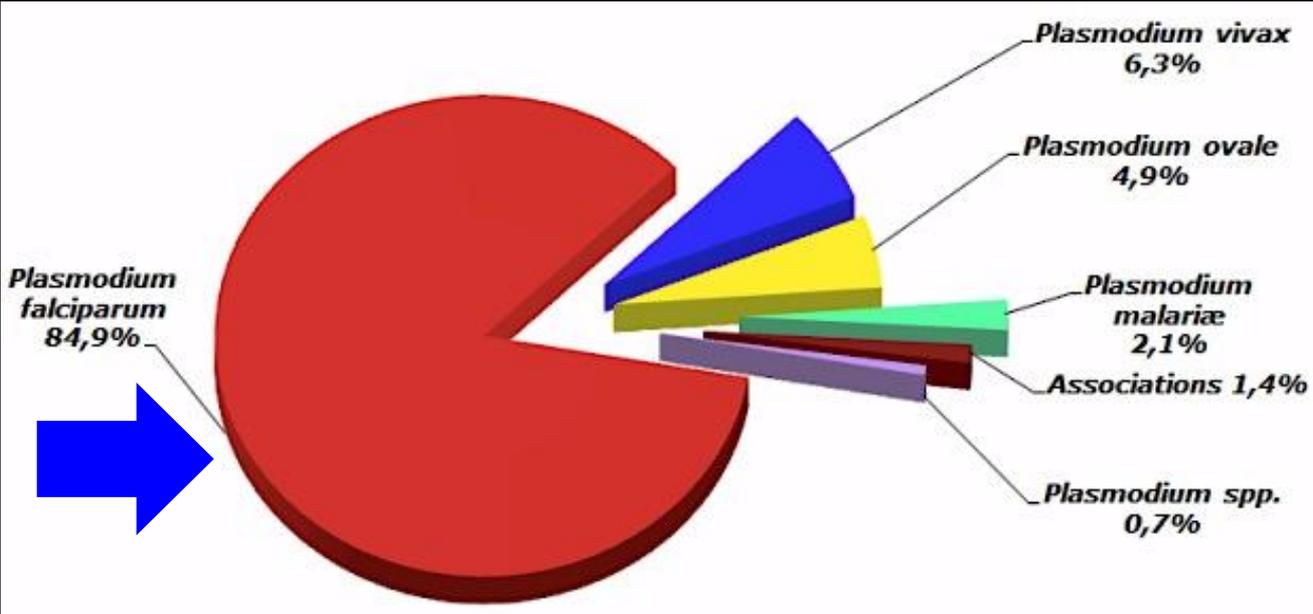
Grave : 7, 5%



Chiffres clés du palu d'importation 2011 : en baisse

www.cnrpalu.france.org

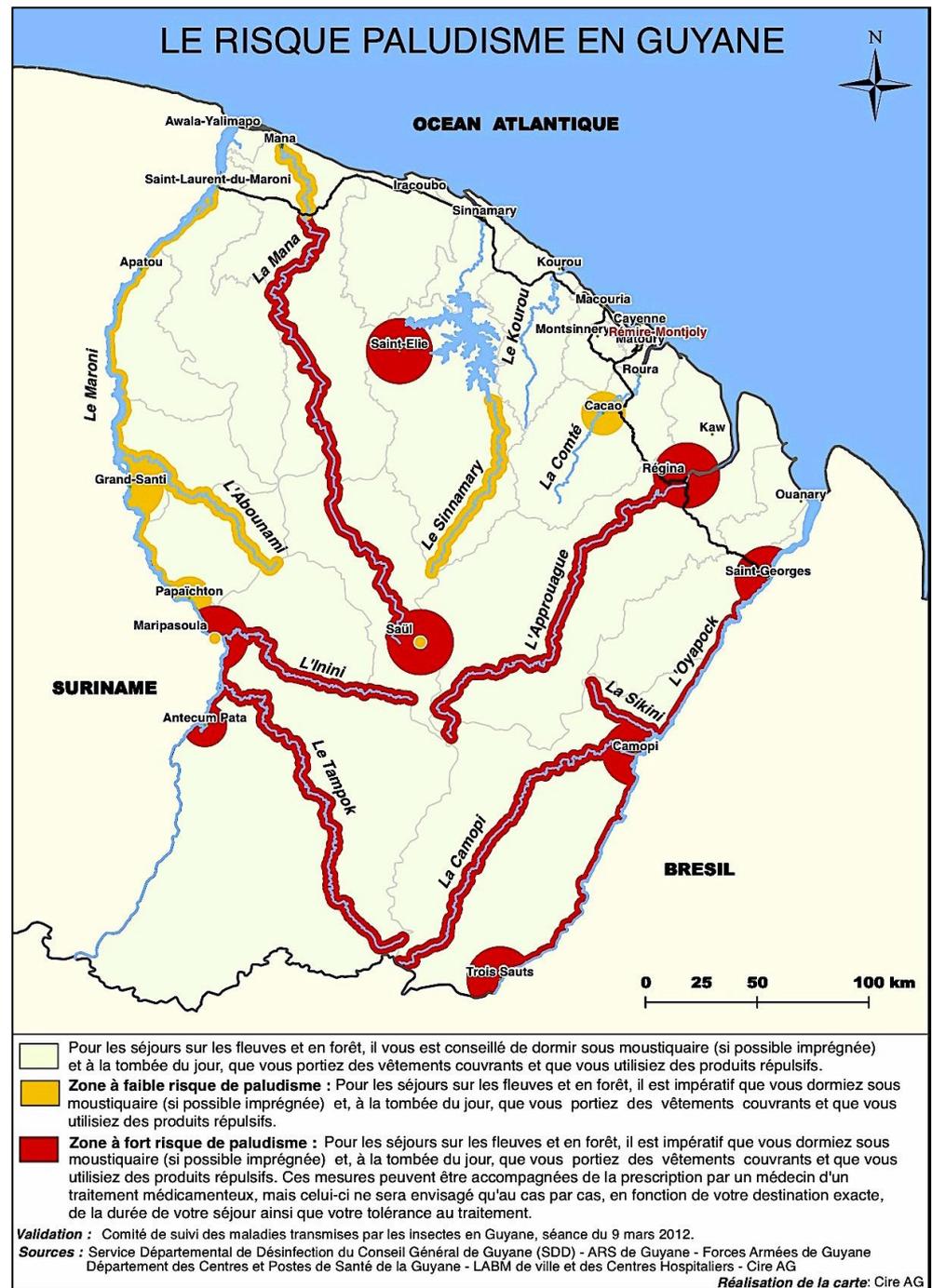
Chiffres clés
CNR palu
2011



De St Laurent à
Papaïchton sans palu

Croisière de rêve sur
le Maroni...

ARS Guyane
Actualisation
9 mars 2012



***P.knowlesi* : 5^{ème} espèce de paludisme humain et 8^{ème} voyageur en Occident**

1931 : *P. knowlesi* est un des Plasmodium de macaques (*M. fascicularis*) du SE asiatique

Années 30 : malariathérapie : décès

1965 : Chin (Science) : 1 voyageur N. américain (Malaisie)

**2004 : Singh (Lancet) : 120 cas humains de *P. malariae* au FGE
mais PCR- sont en PCR des *P. knowlesi* au Sarawak**

2009 : Daneshvar (CID) : clinique et biologie des cas humains

**Réservoir : macaques à longue queue
et à queue de cochon**

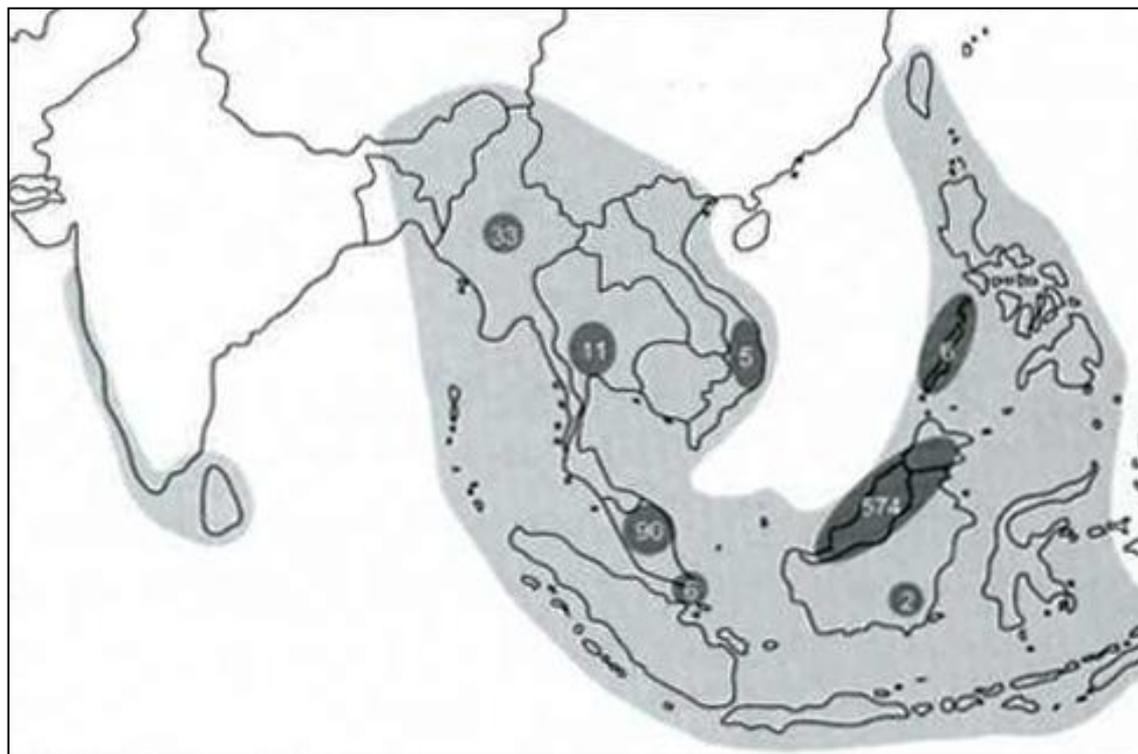
Vecteurs : anophèles de la canopée

**Conditionne
la répartition**

Jun 2011 : Revue des cas humains par Kantele et al. CID Kantele et al. CID 2011; 52 : 1356-62

Country/area	Local cases	Cases in travelers
Malaysia/Borneo	570	3
Brunei/Borneo		1
Indonesia/Borneo	1	1
Malaysia/Peninsular	89	1
Singapore	6	
Thailand	11	
Myanmar	33	
Vietnam	5	
Philippines	5	1
Total	720	8 ^a

Nombre de cas



Répartition des cas humain de *P. knowlesi*

***Voyageurs :**

2006 Anglais (Brunei)

2007 Finlandais (Malaisie),

2009 Suédois (Bornéo), Américaine (Philippines) et migrant Malais en Hollande

2010 Australien (Bornéo) et Espagnol (SE asiatique)

1 cas chez un Français ayant séjourné en Thaïlande

Berry et al Am J Trop Med Hyg 2011 ; 84 : 535-8

Séjour en Thaïlande en bord de mer sans chimioprophylaxie

Diagnostic *P. falciparum* + *P. malariae*

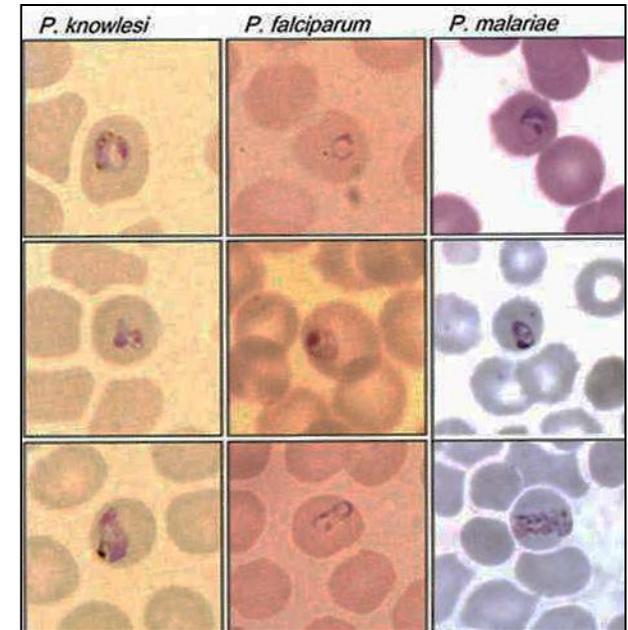
mais TDRs : p.aldolase + p.LDH + HRP2 - → pas *P.falciparum*

→Toulouse : PCR et séquençage : *P. knowlesi*

TTT : chloroquine x 5 jours → guérison

Evoquer *P. knowlesi* et faire PCR spécifique si :

- Voyage surtout forestier dans le SE asiatique
- FGE *P. malariae* mais + grave et forte parasitémie (> 5000/ μ l)
- TDR faible sensibilité :
aldolase et LDH > HRP2
Diagnostic de genre, pas d'espèce
- Chimio prophylaxie et ttt :
CQ, cyclines, MQ, AVQ + PG ; ttt : Q, A ou ACT



Artémether-luméfantrine pour traiter les accès à *P.falciparum* non compliqués : en hausse

Efficacité et sécurité de l'artemether-lumefantrine dans le traitement du paludisme à P.falciparum aigu non compliqué : analyse d'un pool

Makanga et al. Am J Tro Med Hyg 2011 ; 85 : 793-804

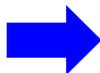
7 études Novaris compilées de 1996 à 2007 : 4 thaï, 2 africaines et **1 seule Europe** + Colombie (*Hatz et al. Am J Tro Med Hyg 2008 ; 78 : 241-47*)

++ Grand nombre de patients : 647 adultes + 1332 enfants.

Peu de non immuns et d'africains

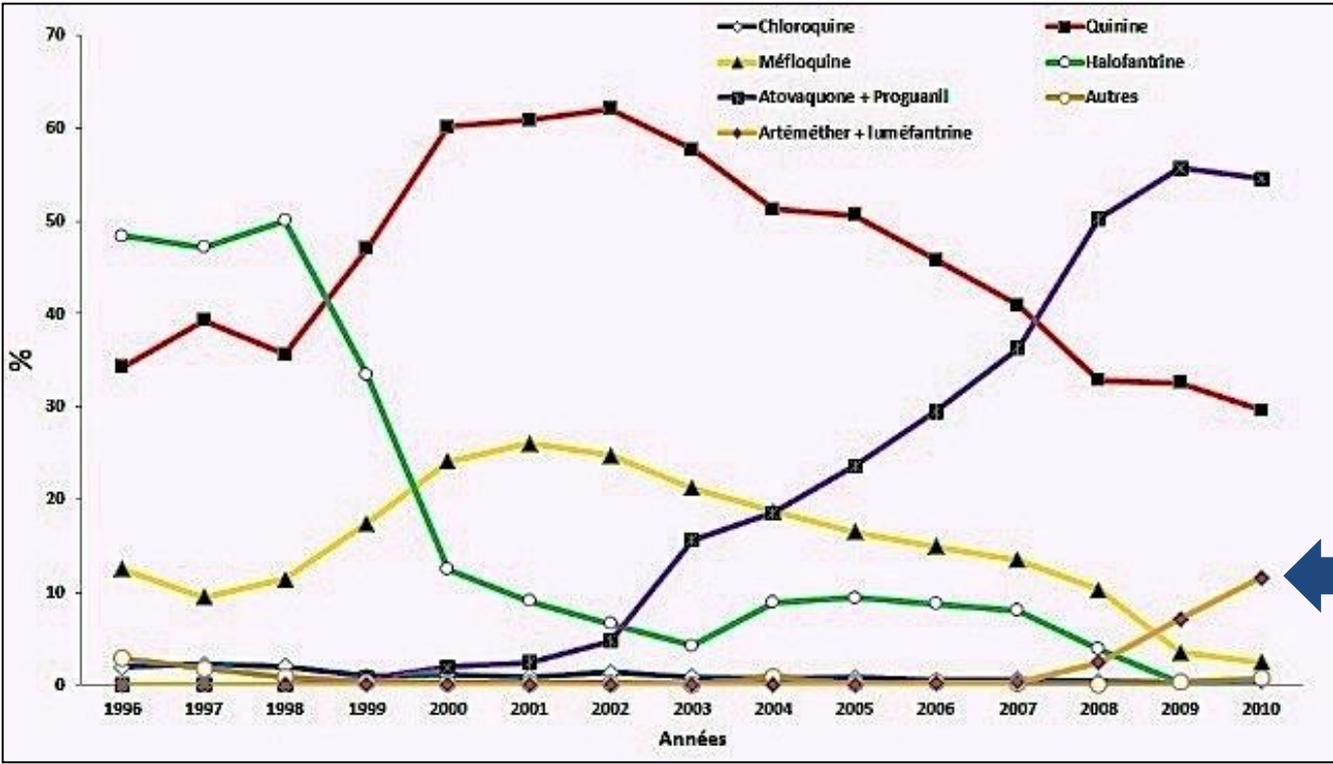
Artémether-luméfantrine *P.f* non compliqués

Enfants	1332	4 décès (0,3%)
Adultes	647	0 décès
Évaluation microscopique	7 essais/7	
Evaluation PCR J 28	6 essais/7	neg : 97% (A+E)
Clairance des parasites	42,3h (A)	35,3h (E)
Clairance de la fièvre	28,5h (A)	7,9h (E)
Gamétocytes résiduels	4,2% (A)	0,9% (E)
Allergie	4% (A)	4,2% (E)
Hémolyse	0% (A)	0,3% (E)
Allongement QT	0,3% (A)	0,1%(E)



Effets 2^{aires}
sévères
1,4% (A)
1,3% (E)

AMT-LFT pour *P.falciparum* non compliqués



Paludismes d'importation 201 CNR Paludisme

Artésunate IV pour le traitement du paludisme grave : on s'y met

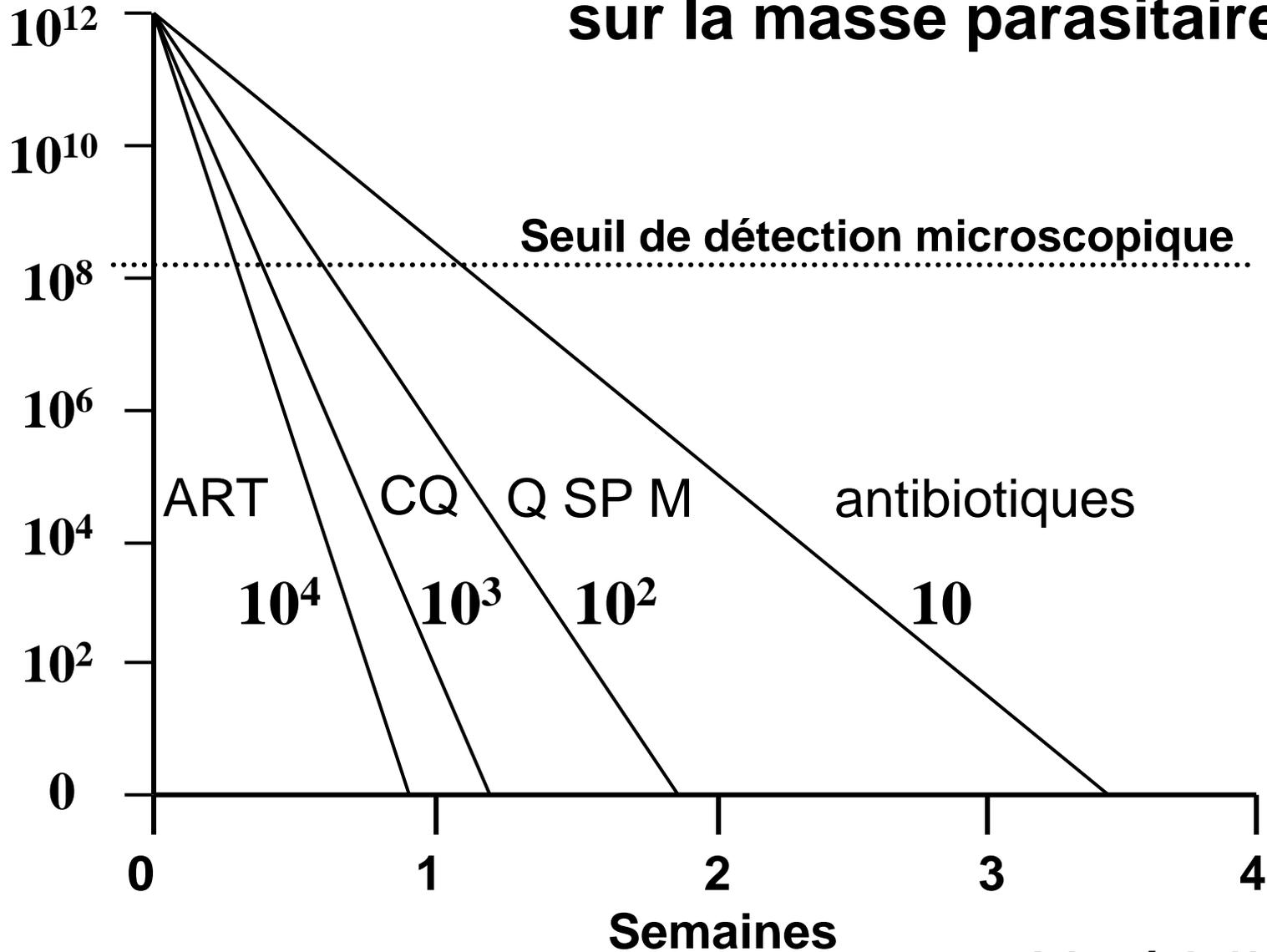
Directives OMS 2006
Recommandations Conf. Consensus palu 1999 révisée 2007 :
artémisinine +++

**ATU NOMINATIVE
PROTOCOLE D'UTILISATION
THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL
D'INFORMATIONS
MALACEF® (artésunate) 60mg, poudre
et solvant pour solution injectable
Laboratoire ACE Pharmaceuticals BV //
ARTECEF BV**

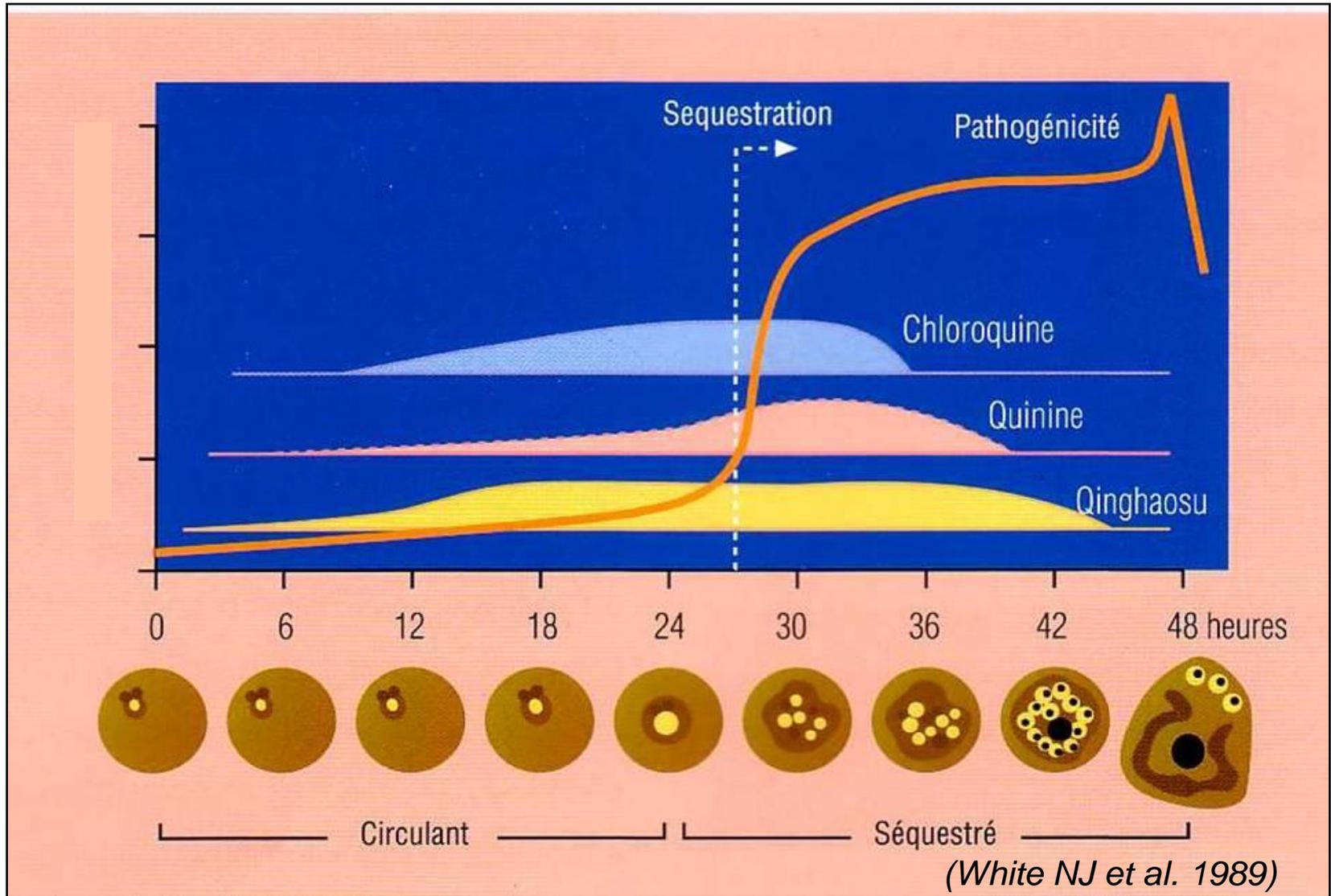
***HCSP et AFSSAPS
Version 2 – Décembre 2011***

Parasites totaux

Efficacité des antimalariques sur la masse parasitaire



Phases du cycle érythrocytaire de *P. falciparum* auxquelles la chloroquine, la quinine et les artémisinines sont actives

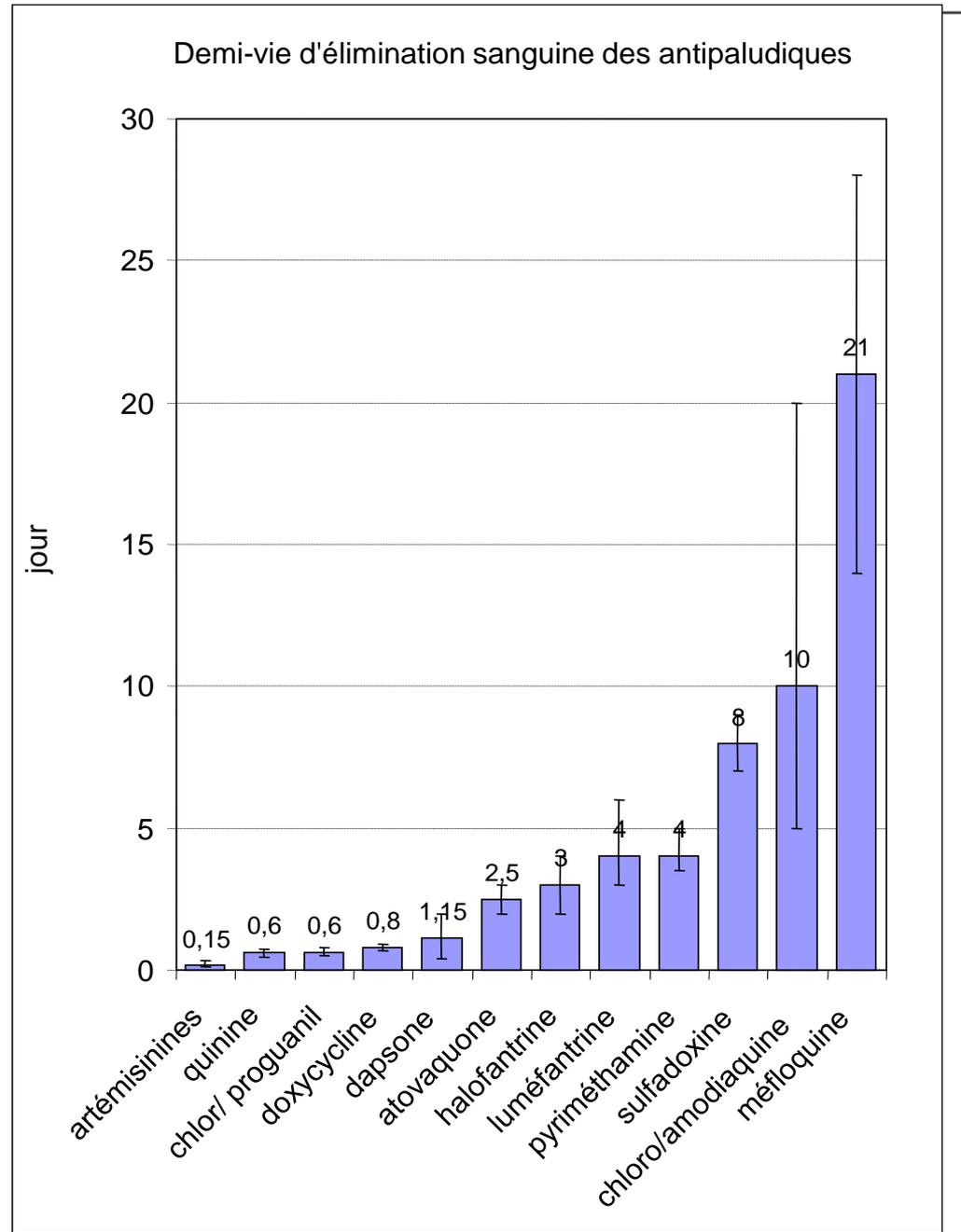


Pharmacocinétique des AP

coordonnées ou complémentaires ?

- Les combinaisons d'AP doivent avoir des propriétés PK et PD compatibles
- Un AP d'action rapide et rapidement éliminé peut être combiné à un AP à élimination lente

Artéméter - luméfantrine
Atovaquone - proguanil
Quinine + doxycycline



Artésunate IV paludisme grave

Artésunate (AS) versus quinine (Q) pour le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* Groupe SEAQUAMAT Lancet 2005; 366: 717-25

Inde, Bangladesh, Myanmar, Indonésie : 1461 patients 2 sexes > 2 ans

Mortalité AS : 15% vs Q : 22%. Réduction de mortalité : 34,7%

Avantage de l'AS surtout si hyperparasitémie > 10% (action sur parasites jeunes et □ séquestration)

Pas de différence entre AS et Q pour complications et séquelles

Mais essai en zone de :

- faible transmission
- paludisme instable

et peu d'enfants (< 15 ans : 13%)

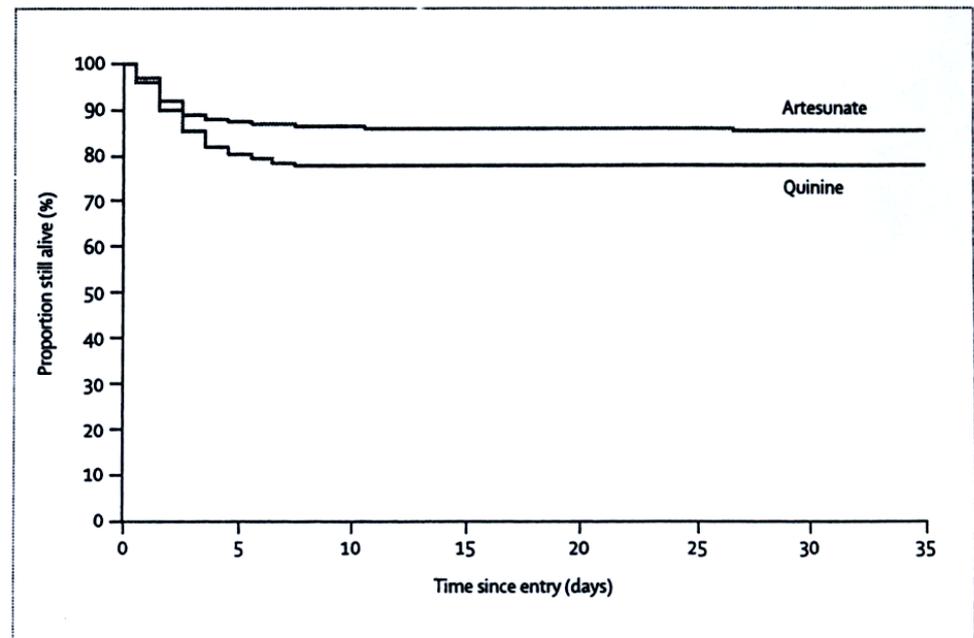


Figure 2: Survival curve of in-hospital mortality

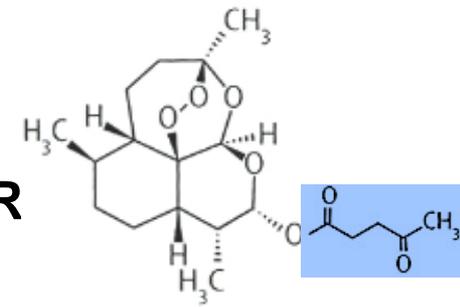
Patients either died in hospital or were discharged well, so all deaths included. To construct plot survival time of all discharged patients was set to 35 days.

Artesunate vs quinine in the treatment of severe falciparum malaria in african children (Aquamat) : an openlabel randomised trial. Dondorp et al. Lancet 2010 ; 376 : 1647-1657 5425 < 15 ans dans 9 pays

Artésunate IV paludisme grave

Artésunate (Malacef®)

Paludismes graves ou compliqués ou QR
ou allergie à Q



- **Dose :**
 - 2.4 mg/kg à H0, H12, H24
 - puis tous les jours jusqu'au relais per os
- **Préparation :**
 - 1ml Bicarbonate de Sodium 5% + flacon 60mg
 - Dissolution complète
 - + 5 ml de G5%
 - ➔ 6 ml de solution d'artésunate à 10 mg/ml
 - IVL : 3-4 ml/mn (30-40 mg/mn)
 - EX : patient 67kg, soit 160mg à H0
 - Préparation de 3 flacons (18ml soit 180 mg)
 - 16 ml à 10mg/ml, en IVL sur 4 mn env (4ml/mn)

ATU nominative depuis mai 2011

Actif sur formes érythrocytaires de P.f et P.v.

Schizonticid sur formes jeunes (anneaux) et matures (cytoadhérence)

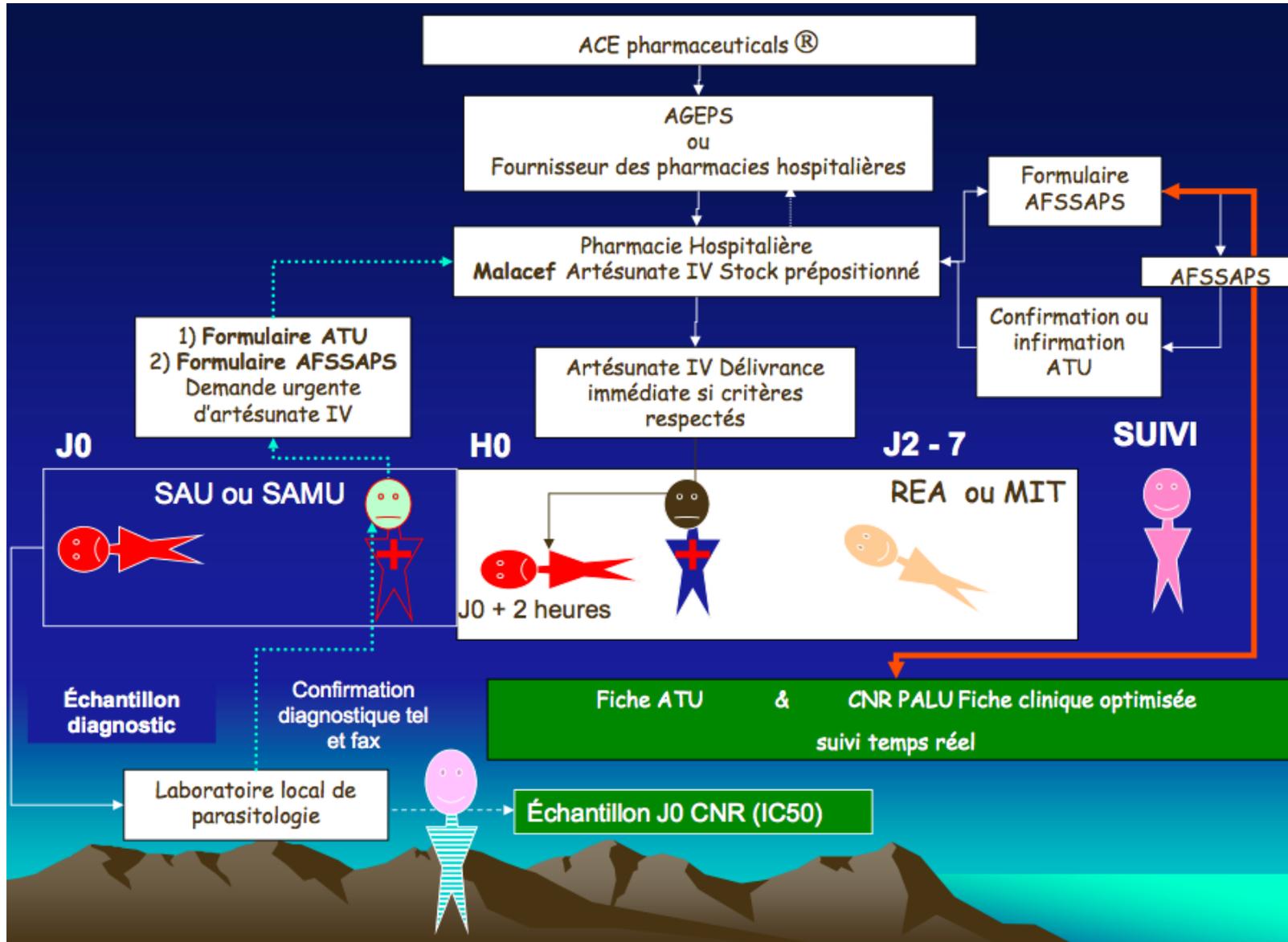
Rares résistances

Pas de surdosage

Bonne tolérance :
effets 2^{aires} à déclarer à
CNR palu Pitié-Salpé
à son CRPV et AFSSAPS

1 fiche ATU 3j
1 fiche prolongation
1 fiche surveillance
1 fiche effets 2^{aires}

Artésunate IV paludisme grave



Evaluation chez les voyageurs :

Zoller et al pour Trop Net Europ

Emerging Infectious Diseases 2011; 17 : 771-77

- 25 voyageurs traités dans 7 centres en Europe
- 6 cas d'hémolyse modérée inexplicée post thérapeutique (après réduction de la charge parasitaire)

CNR palu www.cnrpalu-France.org et www.afssaps.fr ...au 20 septembre 2011,

**11 patients traités par MALACEF[®] en France dont 3 ARSU seul,
10 *P.falciparum* grave, 1 *P.ovale*.**

Aucun échec parasito

7 guérisons

1 décès drépanocytaire SS de 10 ans : hematome extra dural

1 sequelle de CIVD amputee des extrémitées

1 rétinopathie HTA regressive

3 anémies sans explication parasitaire/terrain/médicament (réticulopénie?)

Reduced in vitro susceptibility to artemisinin derivatives associated with multi-resistance in a traveller returning from South-East Asia

B. Pradines et al. Malaria Journal 2011 ; 10 :268

Persistance de la parasitémie sans fièvre ni rechute à J7 de Q + doxy pour un palu grave à P.f contracté au Nord de la Thaïlande + Cambodge + Laos

Diminution de sensibilité à la dihydroartémisinine

IC50 DHA et artesunate > 10 fois souche de référence sensible

Artemisinin resistance in Cambodia : a clinical trial designed to address an emerging problem in Southeast Asia.

H. Noedl et al, Clin Infect Dis 2010 ; 51 : 82-9.

Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* malaria

A. Dondorp et al N Engl J Med 2009 ;361 : 455-67.

Nouveau vaccin méningo A conjugué bon marché pour l'Afrique

- **Afrique : épidémies de méningo tous les 10-12 ans**
 - Incidence max : 500/100 000 Nigéria 2009 : 50 000 cas
 - surtout méningo A
 - 1 à 29 ans
- Réponse par vaccination de masse utilisant le vaccin polysaccharidique :
 - stratégie onéreuse
 - ne diminue pas le portage
 - durée d'efficacité courte, pas de stimulation des T helper
 - réduction d 'efficacité en répétant les injections de vaccin
- Initiative OMS Meningitis Vaccine Project : OMS + PATH (B. et M. Gates) depuis 2001 : vaccin **MenAfriVac** conjugué (polysaccharide + toxine tétanique + alumine) 50 US cents/doss made in India

MenAfriVac

→ testé au Mali, au Ghana et au Sénégal chez :

600 1-2 ans vs ACYW135 polysaccharidique vs Hib

9001-29 ans vs ACYW135 polysaccharidique

J0 et revaccination randomisée à M10 (test croisé MenAfriVac <-> Ps ACYW135)

Pouvoir bactéricide du sérum (PBS) x 4 à J30

Sow et al. N Engl J Med 2011; 364: 2293-304

→ à J30 PBS x 4 = 96-78% pour MenAfriVac vs 64-46 % pour Ps ACYW135
GMT des Ac du MenAfriVac = 3 à 16 fois supérieure à Ps ACYW135

→ à 40 semaines titre AC MenAfriVac > Ps ACYW135

→ meilleur effet rappel à M10 avec MenAfriVac

- ***Immunité + forte et + persistante avec MenAfriVac***
 - ***Efficace chez l'enfant de 1-2 ans....29 ans***
 - ***Incorporable dans les calendriers des pays endémo-épidémique***
- ...comme le vaccin méningo C conjugué en France***

Vaccin Ixiaro® contre l'encéphalite japonaise chez les voyageurs... adulte et pas pressés

- En 2007 180 millions de touristes ont voyagé en Asie
- Risque estimé d'EJ pour le voyageur non immunisé en zone d'endémie : 1/20 000 à 1/ 5 000 par semaine de séjour, selon les circonstances qui augmentent le risque (saison des pluies, période d'irrigation des rizières...).
- 55 cas de 1973 à 2008 chez des voyageurs occidentaux
- 15 patients suivis par CDC : 6 décès, 5 handicapés, 4 guérisons sans séquelles
- Vaccin inactivé sur cerveau de souris souche Biken Jevax® en 3 doses a risque de réactions nerveuses (gélatine) : arrêté

<i>Nom marque</i>	<i>Dosage Age</i>	<i>Production</i>	<i>Voie</i>	<i>Schéma</i>	<i>Délais effic.</i>	<i>Contre indic.</i>	<i>Effets secondaires</i>
Ixiaro® Intercell Distribué par Novartis	6µg/0,5 mL Adulte	Culture cell. Vero souche SA 14- 14-2 Inactivé, adsorbé Hydroxyde d'alumine	IM	JO-J28 Rappel ? Durée de protection inconnue	98% de séro- conversion à M2	HSCV	10% : douleurs, s. grippal

AMM EMA chez l'adulte : 31 mars 2009

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 24 avril 2009

Vaccination dans les régions où le virus circule, pour :

- toutes les personnes de 18 ans et +, expatriées ou devant résider + de 30j,**
- tous les voyageurs de 18 ans et + , avec activité extérieure importante, particulièrement dans les zones de rizières/marécages, pendant la période de transmission du virus (saison des pluies) quelle que soit la durée du séjour.**
- activités considérées comme à risques : nuit à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, randonnée, ... en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.**

+ protection antivectorielle

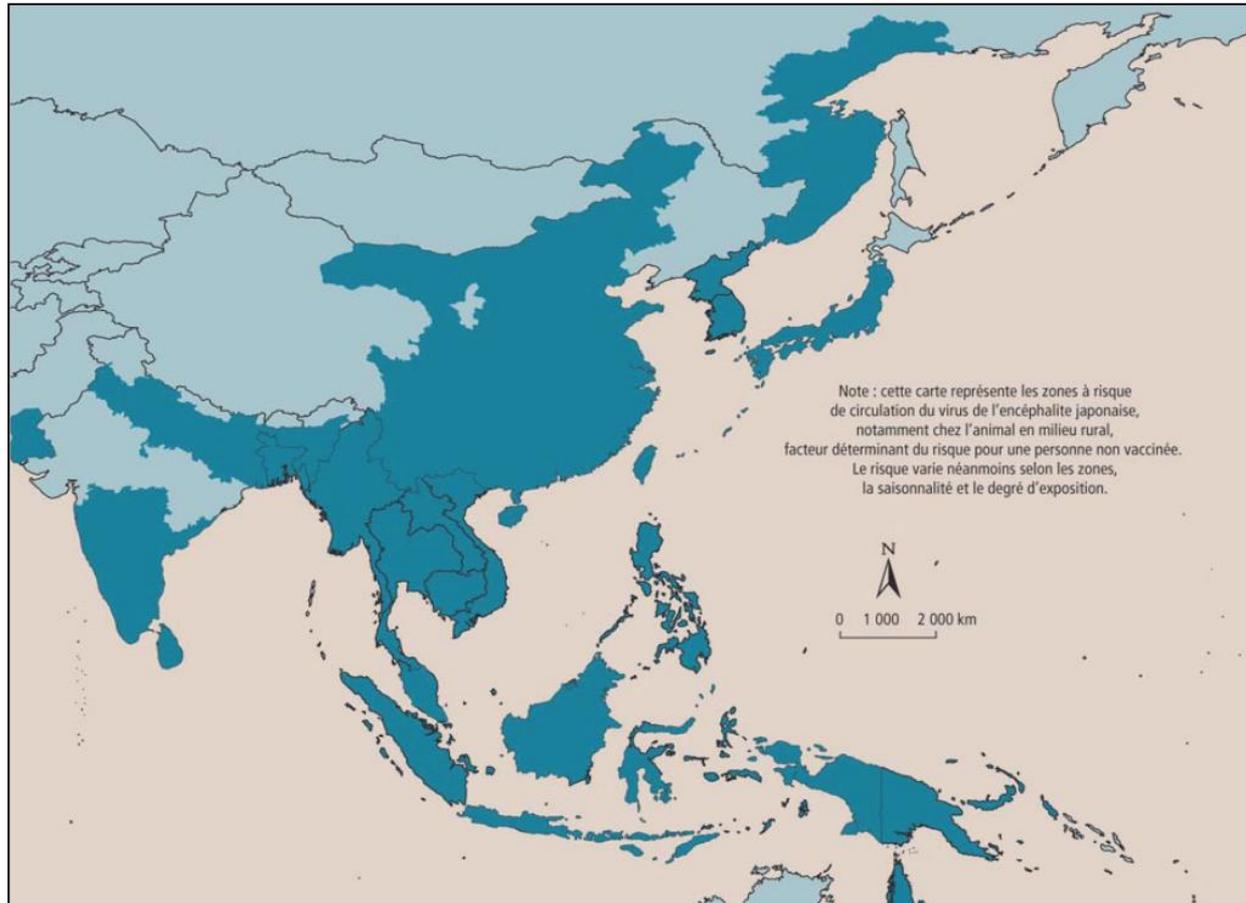
RBP Protection antivectorielle personnelle SMV SFP 20 septembre 2010
www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf

Avis de la Commission de la transparence de l'HAS du 23 septembre 2009

« IXIARO® est le seul vaccin indiqué chez l'adulte pour l'immunisation active contre l'EJ »

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011

InVS BEHmai 2011 / n° 18-19



L'Ixiaro® remplace le Jevax® en CVI et en ville depuis 2009

Dose chez l'enfant ?

2 doses à 28 jours = trop long avant le départ ?

- **Phase II chez indiens de 1 à 3 ans : ½ dose efficace**
Kaltenbock et al Vaccine 2010 ; 28 : 834-9
- **Phase III chez Philippins de 3 à 12 ans : dose complète**
Monchecourt et al. Med Trop 2011; 71 : 367-370 (Novartis Intercell) :
- **Actualité du Pharo 2011 : Novartis : bon résultats avec J0-J15 (hors AM)**
Com perso. Monchecourt

Révision des zones à risque de fièvre jaune pour les voyageurs

- Evolution des zones d'endémie de FJ
- Risques de la vaccination FJ en particulier pour les personnes âgées

Vaccin fièvre jaune

Effets secondaires	Remarques
Réaction fébrile, céphalées, réaction locale	A partir de J5, bénignes : 0 à 42%
Réaction allergique à l'œuf ou à la gélatine	1/116 000- 1/million de doses
Encéphalite post vaccinale (invasion virale ou auto-immune)	0,8/100 000 en population générale 1,8/100 000 chez les + de 60 ans 0,5-4/1000 chez les - de 4 ans
Atteintes multiviscérales	Taux de létalité de 60% 1/10 millions de doses (Brésil) 0,4/100 000 doses (voyageurs) risque x 4 chez > 60 ans (voyageurs)

- Quelle balance bénéfice-risque ?

→ **Groupe de travail informel sur le risque géo de FJ 2010 :**
OMS, CDC, ECDP, Réseau GB risque voyageurs, Universités de
Singapour et du Nigéria, agence de Santé Publique du Canada

Jentes et al. Lancet Infect Dis 2011 ; 11 : 622-32

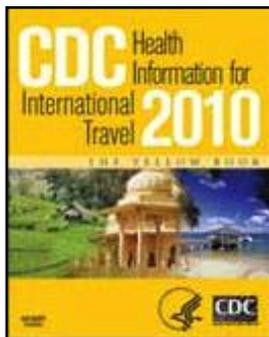
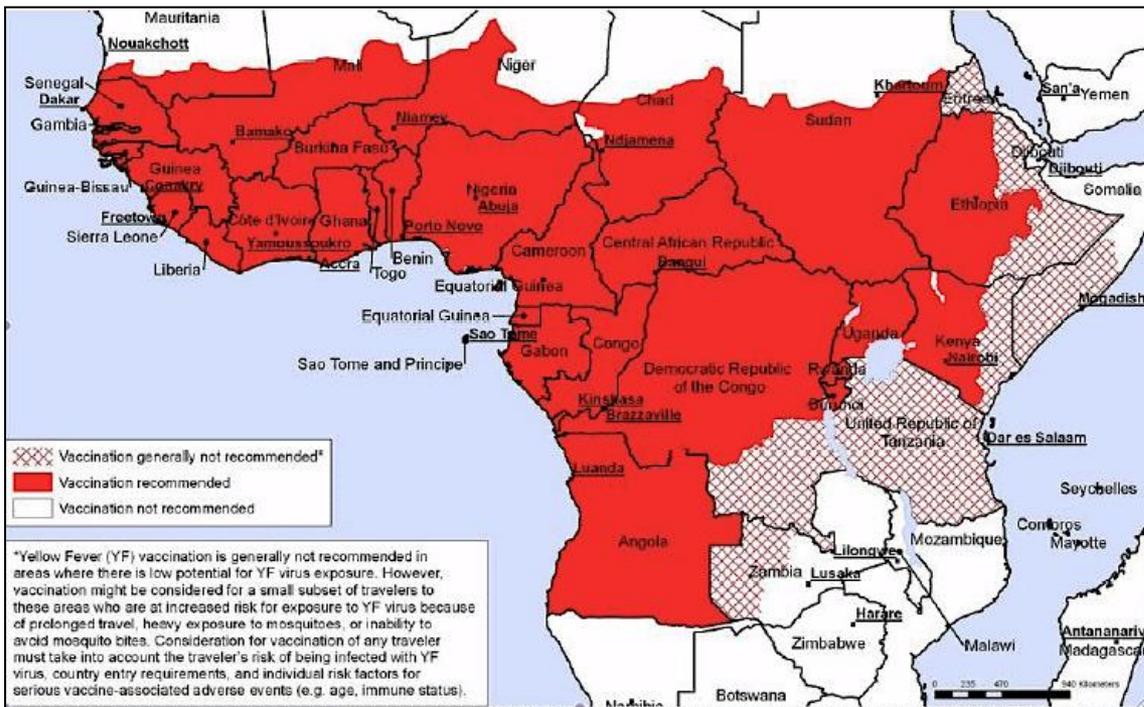


Harmonisation des cartes de répartition

Réévaluation régulière des zones :

- sans risque → pas de vaccination
- transitionnelles et endémiques → vaccination
- **à faible potentiel d'exposition → vaccination si voyage prolongé, forte exposition au vecteur, impossibilité d'éviter les piqûres de moustiques**

Recommandations de vaccination des voyageurs contre la FJ : pitié pour les vieux en Tanzanie



Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2011

Mise à jour de dernière minute
du CMVI HCSP

Chickungunya articulaire évoluant vers la chronicité : histoire de gendarmes

- **A 3 mois : 80 à 93%**
- **À 15 mois : 57%**
- **A 24 mois : 47%**

Moiton, M.P. et al. BEH thématique, 2008; 38-40
Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):389.
Soumahoro M.K. et al. Rev Med Interne. 2008; 3371:S1-S55
Vivier E et coll., poster D-19 JNI 2010

Facteurs prédictifs :

- **Âge > 45 ans, co-morbidités articulaires**
- **sévérité de l'épisode initial : douleur, CRP, charge virale initiale**

Sissoko D et al. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(3):389.
Hoarau JJ et coll. J Immunol 2010;184:5914-27.

Chickungunya articulaire

757 gendarmes,
Réunion 2006

A 6 mois

672 réponders
H: 95%, méd: 40 ans

→ 126 CHIK+

86% chroniques

662 gendarmes,
Réunion 2006

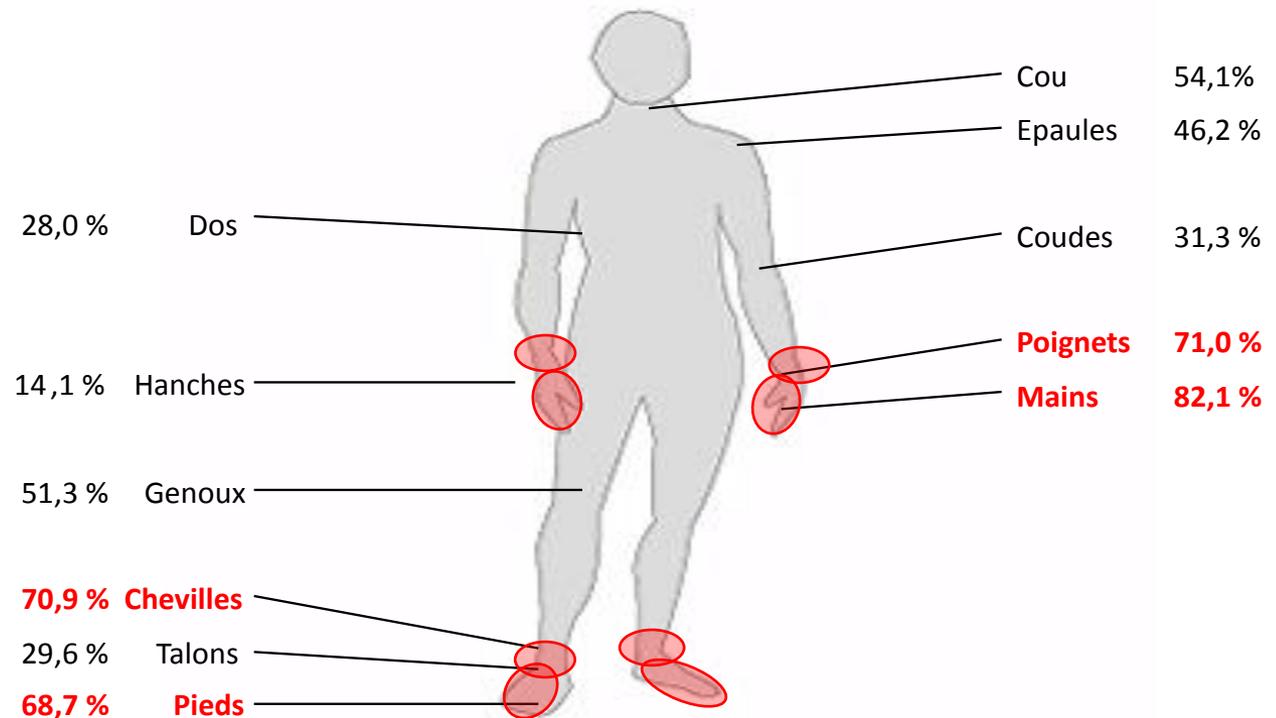
A deux ans

404 réponders
H: 95%, méd: 43 ans

→ 297 CHIK-

→ 101 CHIK+

**47% guéris,
37% non guéris,
16% indéterminés**



Simon F, données personnelles

- Radiographie des articulations : pas d'érosion habituellement
- Peu de variation de l'hémogramme, la CRP, la VS
- Rares facteurs rhumatoïdes, incluant anti-CCP
- Pas d'anticorps antinucléaires
- Cryoglobulinémie mixte modérée
- Longue persistance des IgM anti-CHIK

Simon F et coll. Médecine 2007;86: 123-37

**Estimation of Lasting Impact of a Chikungunya Outbreak in Reunion Island.
HM Yaseen, F. Simon et al. : *Epidemiology (Open access) 2012***

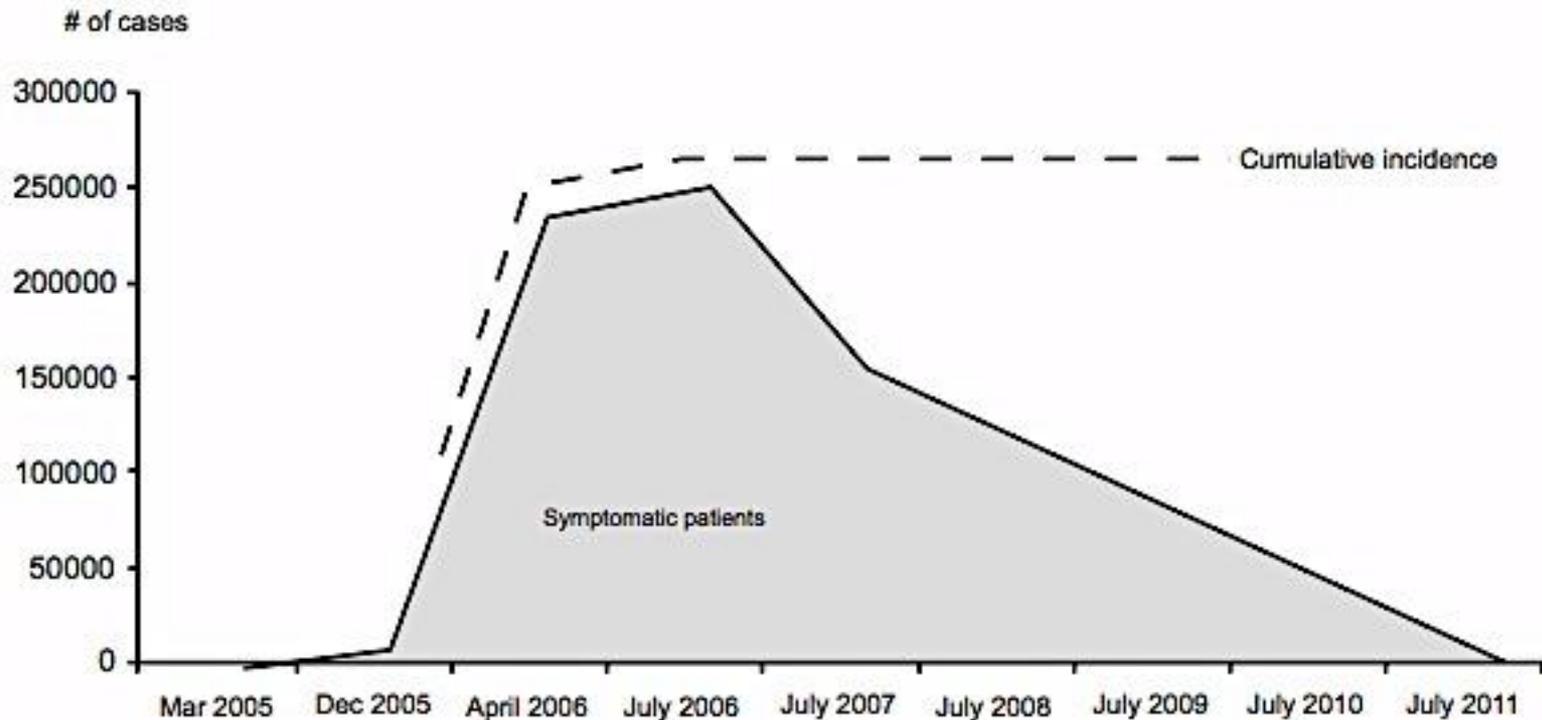


Figure 1: Progression of the symptomatic cases over time among patients infected by the 2005-2006 chikungunya outbreak in Reunion Island (linear regression model).

e-Pilly TROP

Maladies infectieuses tropicales



2012

édition web

www.infectiologie.com



Par le Collège des Universitaires
de Maladies Infectieuses et Tropicales

Epidémiologie des maladies
infectieuse et tropicales.
Santé internationale

Outils en infectiologie tropicale

Syndromes

Maladies

40 cas cliniques

Accès : www.infectiologie.com

Masters de médecine tropicale en France

Master Européen en Sciences de Santé Internationale

Erasmus Mundus Trop Ed Europ

Université de Bordeaux ISPED

Cours de base (20 ECTS) 2012 : Londres et Berlin

Puis 6 filières comportant des « modules avancés » (60 ECTS)

- **Médecine tropicale et contrôle des maladies dont 10 « modules avancés »**
- **Systèmes de santé, politiques de santé et management**
- **Santé sexuelle et de la reproduction**
- **Santé de l'enfant**
- **Méthodes de recherche en santé**
- **Santé et Urgences**

Mémoire (20 ECTS)

Master de Santé publique

EHESP-Ecole Pasteur-Conservatoire des Arts et Métiers

Tronc commun (25 ECTS) EHESP Rennes/Paris

Cinq spécialisations (20 ECTS) EP-CNAM

Dont « Risque infectieux »

- **Epidémiologie**
- **Vaccinologie**
- **Entomologie (Paul Reiter IP Vincent Robert IRD 1 an sur 2)**
- **Paludologie (atelier Madagascar)**
- **Microbiologie médicale**

Stage/mémoire (30 ECTS)

**Master 2 Recherche "NeuroEpidémiologie et
Parasitologie Tropicales"**

UMR 1094 NeuroEpidémiologie Tropicale de l'IENT de Limoges

Master de Santé publique. ISPED. Bordeaux 2

Master 1 : Santé publique (60 ECTS ± via internet)

Master 2 : 6 spécialités dont « Santé Internationale » (60 ECTS)

-Epidémiologie

-Biostatistiques

-Informatique médicale

-Management des organisations médicales et médico-sociale

-Promotion de la santé et développement social

Formation courtes du pôle Epidémiologie et Santé Publique de l'Institut Pasteur

- Arthropodes vecteurs et santé humaine (1 an/2)**
- Essais cliniques en maladies infectieuses et tropicales (1 an/2)**
- + Stage de 6 mois dans le réseau IP**

**Valident en crédits la spécialité « Risques infectieux » du Master,
diplôme Pasteur, DU UPMC et P. Diderot, modules d'Ecoles doctorales**