

La Rédaction publie dans chaque numéro les résumés de thèses de doctorat en médecine, pharmacie ou science, consacrées à des sujets de médecine tropicale. Ces thèses ainsi présélectionnées seront présentées au Jury du Prix de Thèse du Pharo attribué chaque année.

Epidémiologie génétique de deux virus oncogènes HTLV-1 et HHV-8 dans une population endémique de Guyane française

S. PLANCOULAIN - Université Paris XI I

Cette thèse porte sur la recherche de facteurs génétiques contrôlant l'infection par deux virus oncogènes : HTLV-1, virus de la leucémie/lymphome T humaine type 1 et HHV-8, herpes virus humain 8 responsable du sarcome de Kaposi. L'étude épidémiologique menée en Guyane française dans une population générale endémique, isolée, d'origine africaine inclut l'ensemble des individus Noir Marron de deux villages, soit 1638 sujets (81 familles). Les méthodes employées modélisent la relation entre le trait étudié (statut sérologique positif-négatif) et le gène recherché : analyse de ségrégation et de liaison classique. Pour l'infection par HTLV-1 (séroprévalence de 10 %) dont les modes de transmission sont connus (mère enfant par allaitement, sexuelle et sanguine), nous avons mis en évidence, par analyse de ségrégation, un gène majeur dominant prédisposant à l'infection qui explique les infections contractées par allaitement maternel. Cette étude s'est poursuivie par une analyse de liaison génétique afin de localiser ce gène. Dix régions d'intérêt ont été identifiées pour lesquelles une analyse plus fine est en cours. Pour l'infection par HHV-8 (séroprévalence de 13 %), nous avons mis en évidence de fortes corrélations familiales mère-enfant et entre enfants en faveur d'une transmission virale salivaire. Cependant, l'absence de corrélation entre époux et la séroprévalence stable entre 15 et 50 ans suggèrent la présence de facteurs génétiques de contrôle. Pour les rechercher, nous avons réalisé une analyse de ségrégation. Elle a montré l'existence d'un gène majeur récessif de prédisposition à l'infection par HHV-8, essentiellement chez les enfants. L'identification de facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité/résistance aux infections virales oncogènes et/ou aux cancers associés permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la réponse à ces infections et les mécanismes intervenant depuis l'exposition virale jusqu'au développement de cancers.

Création d'un service d'aide médicale urgente à Lagos (Nigeria) : expérience de la coopération médicale franco-nigériane de 1997 à 2000

F. EK - Université de Brest

L'institution d'un système avancé de secours, type SAMU, semble dépasser le cadre sanitaire des pays en développement. Pourtant, selon une approche critique des positions de "SAMU de France", l'auteur évoque les logiques sanitaires de l'aide médicale urgente, comme des outils d'allocation équitable des ressources de soins, fondée sur la médicalisation des secours. Il décrit ensuite les déterminants du système de Santé nigérian, à partir de son expérience à l'Ambassade de France au Nigeria de 1997 à 1998. Puis, il rapporte l'expérience de la coopération médicale franco-nigériane à partir de son expérience de 1997 à 2000 : la création du premier service hospitalier public d'aide médicale urgente à Lagos (LASEMS). Il présente l'analyse de 62 interventions consécutives du LASEMS de décembre 1999 à

novembre 2000. Il conclut enfin en discutant les finalités et les limites de l'aide médicale urgente, dans un pays africain en phase de transition vers la démocratie.

Histoplasmosse disséminée et syndrome d'immunodéficience acquis en Guyane française : à propos de onze cas adultes et un cas pédiatrique suivis à Saint-Laurent-du-Maroni

L. DARQUES - Université de Brest I

Histoplasma capsulatum est un champignon dimorphique habituellement responsable d'infections bénignes chez le sujet non immunodéprimé. La zone d'endémie comprend les régions tropicales dont la Guyane française et certaines régions tempérées mais pas l'Europe. Chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine, *Histoplasma capsulatum* se comporte comme un agent opportuniste. Il est alors responsable de formes graves, souvent disséminées, qui surviennent à un stade avancé du syndrome d'immunodéficience acquis. Nous avons tenté de montrer les difficultés diagnostiques et de prise en charge posées par cette association morbide dans un hôpital isolé en Guyane française à travers onze cas adultes et un cas pédiatrique.

Epilepsie en Afrique subsaharienne Etude du rôle de la cysticercose et de l'onchocercose

M. DRUET-CABANAC - Université de Limoges

L'épilepsie est une manifestation classique de nombreuses parasitoses du système nerveux, sans qu'il soit toujours aisé d'établir une relation cause à effet. La cysticercose et l'onchocercose sont deux parasitoses fréquentes en Afrique et leur rôle dans la survenue de l'épilepsie reste discuté. Afin d'améliorer la connaissance épidémiologique de ces facteurs de risque parasitaires (cysticercose et onchocercose) de l'épilepsie en Afrique subsaharienne, ont été réalisés les travaux suivants : *Concernant la cysticercose* - Une revue bibliographique a permis de montrer que la cysticercose était une parasitose retrouvée dans la quasi totalité des pays d'Afrique subsaharienne ; une étude épidémiologique avec un protocole d'étude adéquat et une puissance suffisante, a mis en évidence une relation de causalité au Burundi entre cysticercose et épilepsie ; la cysticercose étant une parasitose éradicable, son éradication permettrait de diminuer de 50 % la prévalence de l'épilepsie dans la population de Kiremba. L'amélioration des conditions de vie, le renforcement des contrôles vétérinaires de la viande de porc et le développement de mesures de conditionnement des carcasses devraient permettre la prévention de la survenue d'épilepsie. *Concernant l'onchocercose* - En République Centrafricaine, la réalisation d'une étude transversale a permis de mettre en évidence une corrélation positive entre prévalence de l'épilepsie et endémicité de l'onchocercose ; la réalisation d'une enquête cas-témoins appariés dans la même zone d'étude n'a pas retrouvé d'association entre onchocercose et épilepsie ; la réalisation d'une méta-analyse de toutes les études ayant mesuré le statut individuel de l'onchocercose et de l'épilepsie ne permettait pas de retrouver une association entre ces deux pathologies.

Cependant, les résultats de la méta-analyse, proches de la significativité et l'existence d'une corrélation positive entre prévalence de l'épilepsie et endémicité onco-dermique doivent inciter à poursuivre les investigations.

Intérêt de la télé-médecine dans la prise en charge des dermatoses rencontrées par des voyageurs au Burkina Faso

V. LE BRIS - Université Louis Pasteur

Le spectre des dermatoses du voyageur est mal connu. La télédermatologie est une discipline d'avenir parce qu'elle permet un accès facilité à une consultation spécialisée pour des populations desservies par la distance ou le manque de dermatologues. C'est le cas des pays en développement. Etablir le spectre des dermatoses chez les voyageurs au Burkina Faso. Comparer le spectre des dermatoses entre occidentaux et burkinabés, et entre occidentaux en fonction de la durée de séjour. Evaluer la concordance diagnostique entre un médecin généraliste (MG) basé à Ouagadougou et un panel de dermatologues en France. Evaluer l'intérêt didactique de la télédermatologie pour le MG. Tous les patients s'étant présentés pour une dermatose à la consultation du centre médical de l'Ambassade de France à Ouagadougou ont été inclus. Chaque lésion a été photographiée, à l'aide d'un appareil photo numérique, puis transmise au panel de dermatologues via Internet. 124 patients (sex-ratio = 1,17 ; occidentaux = 80,6 %) ont été inclus dans l'étude. 131 dermatoses ont été identifiées. 73 (56,2 %) étaient d'origine infectieuse (bactérienne = 18,5 % ; fongique = 13,9 % ; parasitaire = 13,1 %) et 19 (14,6 %) en rapport avec une dermatite eczématiforme. Les parasitoses n'ont été observées que chez les burkinabés. La concordance diagnostique moyenne entre le MG et les dermatologues a été de 49,2 % (IC = 95 % ; 41 %-58 %), et elle s'est accrue significativement en fonction du temps ($p < 0,05$). Le spectre des dermatoses est sensiblement le même chez les voyageurs occidentaux et chez les burkinabés, les dermatoses infectieuses étant prépondérantes dans la pathologie des voyageurs comme des burkinabés. Leur prise en charge peut être améliorée par la télédermatologie, le diagnostic du MG étant redressé par un avis télédermatologique dans la moitié des cas. Le MG profite indiscutablement de la valeur éducative de la télédermatologie.

Le paludisme chez les expatriés à Bangui (République Centrafricaine) Attitudes prophylactiques et évaluation de la chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à l'halofantrine et à l'artésunate ?

E. D'ORTENZIO - Université Victor Segalen Bordeaux 2

Le paludisme urbain qui sévit intensément à Bangui constitue la principale préoccupation des expatriés en matière de santé. Pourtant cette infection est trop souvent sous-estimée en terme de gravité potentielle. Au Centre Médico-Social de la coopération française et en collaboration avec l'Institut Pasteur de Bangui, nous avons mené deux études, l'une sur les attitudes prophylactiques, l'autre sur la chimiosensibilité *in vivo* de *Plasmodium falciparum* à l'halofantrine et à l'artésunate. Nous avons pu recueillir le com-

portement prophylactique de 233 sujets sur les 300 sollicités (77,6 %). L'antipaludique le plus utilisé chez les personnes déclarant utiliser une chimioprophylaxie (51,5 % des cas) est l'association chloroquine-proguanil (94,2 % des cas). La méfloquine est normalement recommandée en Centrafrique, pays classé en zone 3 de chloroquinorésistance, mais on connaît les limites de cette molécule pour les longs séjours. L'utilisation de moustiquaires de lit notamment imprégnées et de répulsifs cutanés est encore insuffisante. L'attitude prophylactique (association chimioprophylaxie et / ou prophylaxie mécanique ou aucune) variait significativement en fonction de l'âge, du sexe, de la situation de famille et des antécédents de résidence en Afrique. Le traitement présomptif des fièvres par automédication est très fréquent (24,9 %) malgré un accès aux soins fiable et rapide au Centre Médico-Social. L'amélioration des attitudes prophylactiques doit donc passer par une meilleure information, trop souvent inadaptée voire inexistante, sur les moyens de prévention les plus efficaces en particulier l'utilisation d'une moustiquaire de lit imprégnée et de répulsifs cutanés ainsi qu'une chimioprophylaxie peut-être plus adaptée. L'évaluation de la chimiosensibilité *in vivo* de *P. falciparum* aux deux molécules les plus employées à Bangui par les expatriés a révélé un cas d'échec thérapeutique précoce à l'halofantrine parmi 13 patients, ce qui devrait confirmer l'abandon progressif de cette thérapeutique aux effets indésirables non négligeables. Avec l'artésunate, une réponse clinique adéquate a été obtenue chez les 15 patients inclus mais avec une probable chute pour deux d'entre eux, remettant en question l'utilisation de l'artésunate en monothérapie, déjà démontrée dans d'autres études. Ainsi de nouvelles recommandations en matière de prophylaxie et de thérapeutique du paludisme chez les expatriés devraient être établies à Bangui.

Le trachome et la xérophtalmie en Afrique deux maladies de société

J-F. SCHEMANN - Université Victor Segalen Bordeaux 2

Nous présentons les résultats d'enquêtes sur le trachome et la xérophtalmie effectuées au Mali et dans certains pays limitrophes entre 1994 et 2002. Après avoir rappelé l'histoire naturelle du trachome et ses conséquences en termes de handicap, nous exposons les travaux réalisés. Une cartographie nationale du trachome au Mali, au Burkina Faso et au Sénégal nous permet d'émettre des hypothèses sur les facteurs socio-économiques qui expliquent la diminution de l'endémie au Sénégal et sur le caractère plus cécitant du trachome des zones les plus humides du sud. L'étude des facteurs de risque met en évidence des zones les plus humides du sud. L'étude des facteurs de risque met en évidence l'importance de l'hygiène et de l'accès à l'eau ainsi que le rôle des mouches et de la propreté du milieu. La maladie reste fortement liée au bas niveau socio-économique et à l'absence d'éducation. A fin de cibler les zones les plus touchées nous avons testé une méthode communautaire d'appréciation rapide du trachome qui ne devrait être utilisée que dans ce but et non pour des études épidémiologiques. La chirurgie du tri-chiasis est l'un des éléments de la stratégie "chance" visant à prévenir la cécité due au trachome. La méthode de Trabut reste la technique de référence en Afrique francophone et doit devenir accessible au plus grand nombre grâce à une offre de proximité. La distribution d'azithromycine permet de diminuer la prévalence de l'affection. Plusieurs stratégies ont été testées. Avec les taux de prévalence du Mali, la stratégie traitant les femmes et les enfants est aussi efficace que la stratégie de

masse. Lorsque les prévalences baisseront, il deviendra moins coûteux de distribuer aux seules concessions où un enfant est malade. L'amélioration de l'hygiène et de l'environnement doivent impérativement accompagner la pression antibiotique faute de quoi on observera une réémergence du trachome. Ces mesures sont étroitement dépendantes du développement économique et de l'éducation des femmes. Après avoir décrit la xérophtalmie et ses facteurs de risque, nous rapportons une cartographie de l'affection au Mali et les résultats d'une enquête clinique et biologique au pays Dogon. Une étude d'intervention au même lieu a démontré l'efficacité de la distribution de vitamine A au cours des JNV. Nous avons pu aussi mettre en évidence que la xérophtalmie était un facteur de risque pour le trachome.

.....

Approche épidémiologique des représentations socio-culturelles et des conséquences psychosociales des épilepsies au Togo et au Bénin (Afrique) et en Limousin (France)

P. NUBUKPO - *Université de Limoges*

À partir d'une revue bibliographique exhaustive sur les représentations socioculturelles des épilepsies en Afrique et les conséquences psychopathologiques et sociales de l'épilepsie en général, ce travail approfondit ces différents aspects au travers d'enquêtes épidémiologiques en Afrique et en France. D'une part, l'étude comparée de la dépression et de l'anxiété chez les épileptiques et les témoins, à l'aide de l'échelle d'anxiété et de dépression de Golberg et l'échelle de qualité de vie *Quality of life in epilepsy* dans sa version à 31 items (QOLIE 31) conduite au Bénin au Togo montre que les épileptiques présentent significativement plus souvent une anxiété ou une dépression que les témoins, qu'elle soit sévère ou non. La présence d'un traitement anti-épileptique diminue l'anxiété et la dépression. D'une façon générale les témoins ont une meilleure qualité de vie que les épileptiques ; on constate chez ces derniers, qu'une mauvaise qualité de vie est souvent corrélée à une fréquence élevée de crises et parfois à l'absence de traitement. D'autre part, il a été réalisé une étude comparative sur les croyances, les connaissances et les attitudes par rapport à l'épilepsie dans la région Limousin en France, dans le canton de Nadoba au Togo et dans quatre départements du sud du Bénin à l'aide d'un même questionnaire. La majorité des épileptiques affirme prendre un traitement. Les croyances irrationnelles sont toujours importantes au Bénin et au Togo et subsistent plus faiblement en France. Dans la connaissance de la thérapeutique, les médicaments ont une meilleure place en France. Le sentiment d'exclusion et de stigmatisation semble plus important à Nadoba. Enfin, 34 épileptiques et 34 témoins apparés selon l'âge et le sexe ont été interviewés à l'aide de l'inventaire de tempérament et de caractère (TCI) de Cloninger dans sa version française, à Nadoba (Togo) où vivent les Tamberma, une population homogène et stable aux traditions ancestrales. Cette étude ne montre pas de différence entre épileptiques et témoins au niveau de la personnalité mais laisse supposer l'existence de traits de personnalité spécifiques chez les « femmes qui tombent » (forme particulière de crise convulsive tonico-clinique observée dans cette aire culturelle). Les troubles mentaux des épileptiques doivent être pris en compte.

.....

Une épidémie de dengue à Wassiss (Pacifique sud) 1998-1999 étude épidémiologique et perspectives)

P. MALBEC - *Université de Caen*

Wallis, territoire français de 97 km², situé au milieu du Pacifique Sud a été marqué dans son histoire médicale par une succession de plusieurs épidémies de dengue depuis 50 ans. La dengue, due à un flavivirus et transmise par *Aedes aegypti* étend son aire de répartition mondiale et constitue une menace pour 2,5 milliards d'individus. L'augmentation des formes hémorragiques parfois mortelles a relancé les recherches sur la physiopathologie et la prévention vaccinale. Endémique en Asie, elle est épidémique dans le Pacifique. D'août 1998 à mars 1999, Wassiss a connu une épidémie de dengue due au sérotype II. Plus de 650 cas suspects ont été déclarés et 147 cas confirmés biologiquement. Un cas de dengue hémorragique a été mortel. L'étude de cette épidémie souligne la nécessité de la mise en place immédiate de mesures préventives anti-vectorielles primaires et secondaires. De telles mesures, en l'attente d'une prévention vaccinale, devraient permettre de limiter l'impact clinique et économique d'épidémie à venir.

.....

Détection des polymorphismes nucléotidiques pour la surveillance des résistances de *Plasmodium falciparum*

D. RAYNAUD - *Université Claude Bernard - Lyon I*

La résistance aux médicaments de *Plasmodium falciparum* est un problème majeur de santé publique dans les pays d'endémie palustre. L'évaluation de cette résistance est indispensable pour une utilisation adaptée des antipaludéens à chaque situation épidémiologique. Plusieurs polymorphismes génomiques ont été identifiés et proposés comme marqueurs moléculaires de la chloroquinorésistance. Cependant, la corrélation entre ces mutations et la résistance demeure floue et nécessite une exploration à grande échelle dans différentes zones de transmission palustre. Pour la détection des mutations des gènes *pfmdr1* et *pfcr1*, les techniques utilisées sont peu adaptées à l'analyse rapide de nombreux échantillons. Nous avons développé une technique alternative utilisant le LightCyclerTM et basé sur le transfert d'énergie de fluorescence par résonance entre deux sondes nucléotidiques marquées par deux fluorochromes différents. L'analyse des températures de dénaturationTM des duplex sonde/ADN, obtenus en fin de PCR, permet de séparer l'allèle muté de l'allèle sauvage. La validation de cette technique s'est effectuée avec 5 souches de culture pour 5 loci du gène *pfmdr1* et 3 loci du gène *pfcr1*. La spécificité de la méthode a été contrôlée par séquençage des fragments présentant les polymorphismes. Nous avons ensuite adapté cette technique à l'analyse d'isolats de malades. Au total, 217 échantillons recueillis sur anticoagulant ou sur papier buvard, ont été caractérisés, quelle que soit leur parasitémie. La technologie FRET permet également la détection des infections polyclonales correspondant à la coexistence de clones sauvages et mutés au sein d'un même prélèvement. Ceci constitue un intérêt majeur pour prévenir la sélection des souches résistantes par le traitement. Par ailleurs, la rapidité d'analyse assure un suivi dynamique des souches plasmodiales circulantes dans un biotope particulier, indispensable à l'adaptation des schémas thérapeutiques proposés par les autorités locales. Cette technologie mise en place pour l'évaluation de la chloroquinorésistance cumule les avantages nécessaires au suivi des marques moléculaires impliquées dans la résistance aux autres antipaludéens.

.....

Analyse des facteurs de risques dans une épidémie de leishmaniose viscérale dans l'Est du Soudan le village de Barbar et Fugara

B. BRUCHETON - *Université de la Méditerranée Aix-Marseille II*

La leishmaniose viscérale est une maladie causée par des parasites intracellulaires des macrophages : *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum*. Ils sont transmis à leurs hôtes mammifères par des diptères hématophages, les phlébotomes. Chez l'homme, l'infection par ces parasites est asymptomatique dans la majorité des cas. Toutefois, certains sujets ne contrôlent pas l'infection, le parasite se multiplie alors dans les organes profonds et cause la leishmaniose viscérale qui est mortelle si aucun traitement n'est initié. La leishmaniose viscérale est une maladie multifactorielle. Cette pathologie dépend de facteurs environnementaux, mais aussi de l'hôte et du parasite. L'existence de facteurs génétiques de l'hôte est suggérée par les études chez l'animal. Le travail présenté dans cette thèse a consisté à analyser les facteurs de risque pour la leishmaniose viscérale dans une épidémie qui s'est produite de 1995 à 2000 dans la population d'un village de l'Est du Soudan. Cette étude a permis d'identifier certains facteurs environnementaux qui ont probablement influencé l'exposition au parasite dans la première phase de l'épidémie. Lorsque l'analyse a été effectuée en incluant tous les cas surveillés pendant cette épidémie et alors que la quasi-totalité de la population avait été expo-

sée, les principaux facteurs de risques associés au développement de la leishmaniose viscérale étaient des facteurs d'hôtes, notamment l'appartenance à un groupe ethnique particulier. De plus, l'analyse de la distribution des cas de leishmaniose viscérale au sein du village a montré qu'ils étaient regroupés dans certaines familles. L'analyse génétique conduite sur des paires de jumeaux atteints de ces familles a permis de mettre en évidence l'existence d'un locus majeur sur le chromosome 22 dans le contrôle de la maladie. Par ailleurs, deux autres loci situés sur le chromosome 2 (dont le locus de NRAMP1) pourraient aussi être impliqués. Cette étude montre pour la première fois que des facteurs génétiques jouent un rôle critique dans le contrôle du parasitisme par *Leishmania* chez l'homme. L'identification de ou des gènes de susceptibilité à la leishmaniose viscérale devrait contribuer à mieux comprendre les mécanismes de contrôle de ces parasites dans l'infection humaine. Un dernier aspect de ce travail a été d'évaluer l'intérêt de la sérologie pour prévoir la leishmaniose viscérale. Nos résultats montrent clairement que les sujets atteints, comme chez de nombreux sujets asymptomatiques qui contrôlent l'infection, développent une forte réponse anticorps spécifique de *Leishmania*. Ainsi dans ces populations du Soudan et contrairement à ce qui a été rapporté dans la leishmaniose viscérale au Brésil et sur le pourtour méditerranéen, les hauts niveaux d'anticorps, anti-*Leishmania* ne sont pas prédictifs de la leishmaniose viscérale et doivent être utilisés avec précautions dans le diagnostic de cette maladie.

.....