

CY 01

IMPACT DE L'INTRODUCTION DE L'ASSOCIATION ARTESUNATE-AMODIAQUINE SUR L'EVOLUTION DE LA MORTALITE PALUSTRE EN ZONE RURALE AU SENEGAL

J-F. TRAPE¹, P. AGNAMEY², C. ENEL³, C. SOKHNA¹, M. CISSE⁴, P. OLLIARO⁵, O. GAYE⁶, G. PISON³, P. BRASSEUR^{1,2}

1- Centre IRD de Dakar • 2 - CHU de Rouen • 3 - INED Paris • 4 - Centre de Santé d'Oussouye • 5 - OMS Genève • 6 - UCAD Dakar

L'observatoire de population de Mlomp a été créé en 1984. Depuis cette date, un suivi continu de l'évolution démographique et sanitaire de la population des 11 villages (8 000 habitants en 2002) de cette région de basse Casamance a été effectué. Le paludisme est mésoendémique à Mlomp et l'évolution de la mortalité palustre ainsi que l'évolution de la prévention et de la prise en charge de cette maladie ont été étudiés de 1985 à 2002. Depuis 1999, sous l'égide de l'OMS, la zone de Mlomp sert de cadre à une évaluation de l'association artésunate-amodiaquine pour le traitement de première intention du paludisme. De 1985 à 1989, avant l'émergence de la résistance à la chloroquine, la mortalité palustre était très faible. Ceci était associé à une très large utilisation de la chloroquine pour la chimioprophylaxie des jeunes enfants et le traitement présomptif des cas de fièvre. A partir de 1990, l'émergence de la résistance à la chloroquine a été particulièrement brutale (10 % de souches chloroquino-résistantes en 1990, 51 % en 1991, 71 % en 1997) et accompagnée d'une très forte augmentation de la mortalité palustre chez les enfants de 0-4 ans. Chez les enfants de 5-9 ans, après une augmentation initiale de la mortalité palustre, il n'y a plus eu de décès palustre après 1995, traduisant l'achèvement de la transition épidémiologique. L'augmentation massive (1100 %) de la mortalité palustre chez les jeunes enfants n'a pu être prévenue par une augmentation de 2200 % de l'utilisation de quinine et un doublement de l'utilisation de chloroquine après l'émergence de la résistance à la chloroquine. De 1999 à 2002, l'association artésunate-amodiaquine a été utilisée pour le traitement des accès simples diagnostiqués chez les malades consultant au dispensaire de Mlomp, ceci dans le cadre d'une étude multicentrique conduite sous l'égide de l'OMS. Pendant deux à cinq mois par an chaque année, en période de forte transmission, les malades présentant un paludisme confirmé microscopiquement étaient inclus dans l'étude. Une nette diminution de la mortalité palustre a été observée (moyenne : 3,36 pour mille chez les 0-4 ans de 1999 à 2002, avec seulement 1,13 pour mille lors des périodes d'utilisation de l'association au lieu de 4,30 pour mille en dehors de ces périodes. Ces différences sont d'autant plus remarquables que l'utilisation de l'association correspondait aux seules périodes de forte transmission du paludisme. L'abandon de la chloroquine pour le traitement du paludisme de l'enfant et son remplacement par une association incluant un dérivé de l'artémisine s'impose d'urgence en Afrique. Ces associations doivent être disponibles en permanence dans les dispensaires et utilisées systématiquement en cas de suspicion de paludisme chez l'enfant. Quand l'accès à un dispensaire est difficile, l'association devra aussi être disponible pour le traitement présomptif à domicile par les parents du paludisme de l'enfant ■

CY 02

SYSTEME D'INFORMATION GEOGRAPHIQUE ET SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE DU *P. FALCIPARUM* DANS LA SOUS REGION DE L'OCEAN INDIEN : MADAGASCAR ET ARCHIPEL DES COMORES

A. TAY, F. RAKOTOMANANA, R. RANDREMANANA, L. RAHARIMALALA, L. P. RABARIJAONA, P. MAUCLERE, M. RANDRANARIVELOJOSIA, F. ARIEY

Groupe de recherche sur le paludisme, Institut Pasteur de Madagascar

A l'inverse des 4 îles de l'archipel des Comores où les tests *in vitro* montrent que 36 % des isolats sont chloroquino-résistants et qu'un traitement sur 2 se solde par un échec, reflétant la situation en Afrique de l'Est, la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques ne pose pas encore de problème de santé publique sur la Grande Ile. Néanmoins, sa position géographique entre les continents africain et asiatique associée à l'augmentation du trafic international expose Madagascar à l'invasion par des gènes de résistance et ce particulièrement à partir de l'archipel des Comores. Dans cette optique, un Système d'information Géographique (SIG) a été mis en place pour détecter l'émergence et la propagation de la résistance afin d'aider les autorités sanitaires à mieux orienter les mesures de lutte antipaludique. Des fonds de carte de Madagascar et des îles de l'archipel ont été informatisés utilisant les mêmes projections terrestres avec géo-localisation de l'ensemble des districts. Un Réseau d'Etude de la Résistance mis en place par l'Institut Pasteur de Madagascar en collaboration avec le Ministère de la Santé malgache permet un recueil en continu de données épidémiologiques portant sur des tests d'efficacité thérapeutique *in vivo*, d'antipaludogrammes et de génotypages. Des études d'efficacité thérapeutique portant sur les traitements combinés selon le protocole de l'OMS ont été réalisées à Mayotte et dans l'Union des Comores en 2002 et 2003 respectivement. Des requêtes sur la base de données intégrée au SIG extraient des informations qui, par des clés de jointure, peuvent être géo-localisées. Ce SIG avec sa base de données intégrée sur le paludisme a permis de générer des cartes dynamiques, thématiques, révélant des tendances et des relations. Les cartes thématiques facilement mises à jour par des requêtes illustre l'apport que le SIG peut apporter dans la surveillance et l'aide à la décision dans la lutte contre le paludisme dans la Sous Région de l'Océan Indien. Cet apport sera discuté ■

CY 03

MISE EN EVIDENCE D'UNE TRANSMISSION URBAINE AUTOCHTONE DU PALUDISME A ANTANANARIVO, MADAGASCAR

S. COT¹, R. MATRA¹, L. RABARIJAONA¹, F. ARIEY¹, V. ROBERT^{1,2}, J.L. SOARES¹, L. RAHARIMALALA¹, A. RAVELOSON², P. MAUCLÈRE¹

1 - Groupe de Recherche sur le Paludisme, Institut Pasteur de Madagascar

2 - UR 077, Institut de Recherche pour le Développement, Service de Lutte contre le Paludisme, Ministère de la Santé de Madagascar

Le paludisme est endémique à Madagascar. A la fin des années 1980, une épidémie meurtrière a sévi dans les Hautes Terres Centrales. Grâce à une campagne de mesures de contrôle (pulvérisations intra-domiciliaires de DDT), la situation est maintenant maîtrisée, et la transmission reste faible et saisonnière. La capitale, Antananarivo, regroupe plus d'un million d'habitants dans une zone à caractère essentiellement rural (riziculture en milieu urbain). Bien que des cas de paludisme soient déclarés dans la capitale, des données fiables sur la transmission et la confirmation biologique du diagnostic font défaut. C'est pourquoi l'Institut Pasteur de Madagascar, en collaboration avec le Ministère de la Santé de Madagascar, a réalisé une étude pour répondre aux questions suivantes : - Quelle est la part du paludisme confirmé biologiquement dans les syndromes fébriles vus en consultation à Antananarivo? - Quel est l'intérêt des bandelettes réactives pour le diagnostic rapide du paludisme urbain dans les centres de santé? - Existe-t-il une transmission autochtone dans la communauté urbaine? Dans cette étude multidisciplinaire, des données épidémiologiques, entomologiques, biologiques et génétiques ont été recueillies. L'enquête de prévalence du paludisme parmi les syndromes fébriles, réalisée dans 42 dispensaires urbains d'Antananarivo (4 663 consultations dont 682 syndromes fébriles, soit 15% des consultations), a montré les points suivants. Les cas de paludisme confirmés, tous dus à *Plasmodium falciparum*, représentent 2% des cas de fièvre inclus dans l'étude. 87% des cas de paludisme confirmés sont importés des zones côtières. Les nouveaux outils de diagnostic (bandelettes réactives) et d'analyse (tests de biologie moléculaire) ont un intérêt pour la détection précoce des cas et la surveillance de la transmission palustre à Antananarivo. La présence d'une transmission autochtone à bas bruit a été mise en évidence par l'absence de notion de voyage récent hors d'Antananarivo, ainsi que par des observations entomologiques et parasitologiques : présence des vecteurs *Anopheles arabiensis* et *Flavivirus* dans les maisons des malades, toutes situées à proximité de rizières, et agrégation par maisonnée des génotypes parasites ■

CY 04

ETUDE DES POPULATIONS DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* A DAKAR AU COURS DE LA SAISON DE TRANSMISSION 2002

J. BORDES¹, I. DIALLO¹, M. HENRY², S. KA¹, B. DIATTA¹, B. PRADINES², C. ROGIER², B. WADE¹, P.S. M'BAÏE¹, M. SANE¹, M. THIAM¹, P.M. GUEYE¹, D. PARZY², T. FUSAI², J.M. DEBONNE¹, J.E. TOUZE³

1 - Hôpital Principal de Dakar, Dakar, Sénégal • 2 - Unité de parasitologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France • 3 - Action Scientifique et Technique, DCSSA

Cette étude a été réalisée en partenariat entre l'IMTSSA et l'Hôpital Principal de Dakar. Au total 50 patients, sans critères d'âge ni de sexe, ont été recrutés dans les services de l'hôpital, incluant des accès simples et graves de paludisme. Les objectifs étaient : -évaluer le niveau de sensibilité des isolats de *P. falciparum* aux antimalariques par des tests de chimiosensibilité *in vitro* et par des techniques de biologie moléculaire -évaluer le polymorphisme génétique des populations parasitaires. Les patients inclus présentaient une hypothermie dans l'anamnèse et une goutte épaisse positive. Les prélèvements ont été effectués avant tout traitement et acheminés sous 72 heures à l'IMTSSA. La sensibilité des isolats à la chloroquine, la quinine, au cycloguanil, à la pyriméthamine, à l'atovaquone, à la méfloquine et à l'halofantrine a été testée *in vitro*. A partir de ces isolats, nous avons réalisé un génotypage de résistance : aux antimétabolites par l'étude de mutations du gène de la dihydrofolate réductase (*dhfr*) ; à la sulfadoxine par l'étude de mutations du gène de la dihydroptéroïne synthase (*dhps*) ; à la chloroquine en relation avec les mutations du gène du transporteur de la chloroquine (*pftcr*). La diversité génétique des populations plasmodiales a été analysée par l'étude des familles alléliques des gènes *msp1* et *msp2* (*merozoite surface protein*). Au total, 70% des souches testées *in vitro* ont pu être exploitées. 50% des isolats analysées étaient résistants à la chloroquine et au cycloguanil. 24% à l'atovaquone, et 4% à la quinine. Nous avons observé une corrélation entre le niveau de résistance *in vitro* et la présence de mutations sur les gènes *dhfr* et *pftcr*. 18% des souches présentaient une mutation en relation avec la résistance à la sulfadoxine. L'étude du niveau de complexité des infections à *Plasmodium falciparum* durant cette période, a montré que 70% des patients inclus présentaient un nombre de populations parasitaires différentes supérieur à deux. Les résultats de cette étude confirment le niveau élevé de résistance à la chloroquine et aux antimétabolites, et le lien entre la résistance *in vitro* à la chloroquine et les mutations du gène *pftcr*. Alors que le niveau de transmission à Dakar est faible, la diversité génétique des populations rencontrées montre que les souches sont importées dans la ville, en relation avec la circulation de la population. ■

Communications orales

CY 05

REVERSION DE LA CHLOROQUINORÉSISTANCE CHEZ *PLASMODIUM FALCIPARUM* PAR DES MOLECULES DE SYNTHÈSE ET GENES ASSOCIÉS AUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE (PFCRT ET PFMDR1)

J. MILLET^{1,2}, S. ALIBERT^{2,3}, C. HOUDOIN^{1,2}, C. SANTELLI-ROUVIER^{2,3}, D. PARZY^{1,2}, J. BARBE^{2,3}, B. PRADINES^{1,2}

1 - Unité de Parasitologie, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France

2 - Institut Fédératif de Recherche 48, Marseille, France • 3 GERCTOP-UMR CNRS 6009, Faculté de Pharmacie, Marseille, France

Le développement extrêmement rapide de la résistance aux antipaludiques, même aux plus récents comme la méfloquine, les dérivés de l'artémisinine, l'association proguanil-atovaquone, nécessite d'identifier au plus tôt de nouvelles molécules. Le succès universel de la chloroquine, outre son efficacité, provient de son faible prix de revient et de l'inexistence d'effets secondaires et contre-indications importantes à doses thérapeutiques. Mais depuis une trentaine d'années, l'émergence et la diffusion de la résistance à la chloroquine en Asie et en Amérique du Sud puis en Afrique en limite dorénavant son utilisation. Cependant la chloroquine reste encore la molécule la plus utilisée que ce soit seule ou en association et son coût reste un des plus faibles. Certaines recherches actuelles visent entre autre à identifier des classes de molécules qui associées à la chloroquine permettent d'augmenter la sensibilité de souches de *Plasmodium falciparum* considérées comme chloroquinorésistantes et donc de « réverser » leur résistance. Une cinquantaine de dérivés anthracéniques (dihydroéthano- et dihydroéthénoanthracènes) ont été criblés sur des souches de *P. falciparum* sensibles et résistantes à la chloroquine. Certaines de ces molécules ont montré une synergie d'activité en association avec la chloroquine sur des clones chloroquinorésistants. Ces composés, qui augmentent l'accumulation de chloroquine isotopique dans l'hématie parasitée, augmentent aussi l'activité de la chloroquine chez des isolats chloroquinorésistants sans modifier celles des isolats chloroquinosensibles (effet de réversion). Les différents types de résistances identifiées ont pour origine des mutations chromosomiques. Des mutations sur les gènes Pfcrt et Pfmdr1 sont potentiellement liées à la résistance à la chloroquine. Des analyses sont actuellement menées pour étudier leur implication dans la modulation de la réponse des isolats de *P. falciparum* à ces dérivés anthracéniques ■

CY 06

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF SODIUM CHANNEL GENE IN *AN. CULICIFACIES*, *AN. STEPHENSI*, AND *AN. FLUVIATILIS* FROM SOUTHEAST OF IRAN IMPLICATION AND APPLICATION FOR MALARIA CONTROL

N.D. DJADID, F. FROUZESH, M.H. TABATABAI, M. KARIMI, A. RAEISI, M. RANJBAR, A.G. HASSANZEHI, M. AZIZI

Malaria Research group (MRG), Biotechnology Dept., Pasteur Institute of Iran, P.O. Box: 13164, Pasteur Avenue, Tehran, Iran

The malaria endemic areas of Iran are located in the southeastern part of the country, bordered in the south by the Persian Gulf and the Gulf of Oman, and to the east by the Afghanistan and Pakistan. These areas incorporated less than 5% of Iran's total population, but contain more than 60-85% of the total incidence of malaria in the whole country with *P. vivax* and *P. falciparum* being prevalent. Since their first application in malaria control program, DDT and different generations of other synthetic organochlorine, organophosphates, carbamates, and pyrethroids have been used in malarious areas of Iran. During these long period of time, WHO routine test has been conducted for monitoring susceptibility/resistance of insecticides. With regards to the major role of sodium channel in insecticide resistance, we partially characterized the voltage-gated sodium channel gene in *An. culicifacies*, *An. stephensi*, and *An. fluviatilis*. Based on nucleotide and amino acid compositions, length polymorphism, allelic types of kdr mutation, microsatellite regions and differences with other published works on *An. gambiae*, and *An. sacharovi*, we designed specific primers for amplification of this part of the genome in three main malaria vectors in Iran and Indian subcontinent. By using this molecular tool in compare to routine susceptibility/resistance test of WHO, we may fulfill the requirements of malaria control program in this region, which is indeed in concordance with the strategies and goals of RBM, WHO/TDR ■

CY 07

EFFET DES MOUSTIQUAIRES IMPREGNEES SUR LE PALUDISME DANS DES CAMPS DE DEPLACES EN OUGANDA

J-P. GUTHMANN¹, S. SPENCER^{2,3}, M. GARCIA², K. TUKPO², P. SALIGNON², A. GRANT³, C. GENEVIERS², P. PIOLA¹

1 - Epicentre • 2 - Médecins Sans Frontières • 3 - London School of Hygiene and Tropical Medicine

L'efficacité des moustiquaires contre le paludisme a rarement été évaluée dans des contextes instables. Cette étude présente les résultats de l'évaluation d'un programme de distribution de moustiquaires pré-imprégnées de deltaméthrine (Permanet®) sur la morbidité et la mortalité palustre dans un camp de déplacés. L'étude a été réalisée en juillet 2002 dans le district de Bundibugyo, dans l'Ouest de l'Ouganda, où le paludisme est la principale cause de morbidité. Une grande partie de la population est déplacée et vit dans des camps. Une étude transversale avec échantillonnage par sondage en grappes a été réalisée. Dans chaque maison sélectionnée, la présence et l'état des moustiquaires étaient observés. En outre, deux individus appartenant aux classes d'âge "moins de 5 ans" et "5 ans et plus" étaient choisis au hasard et prélevés pour un dosage d'hémoglobine (HemoCue®) et pour la recherche de Plasmodium (goutte épaisse).

Communications orales

La mortalité a été évaluée rétrospectivement sur une période de 6 mois. Un total de 1245 individus a été enquêté dans 835 foyers. La majorité des foyers enquêtés [75,6% (IC95%: 72,7-78,5)] possédait au moins une moustiquaire, mais plus d'un individu sur deux [56,6% (IC95%: 54,9-58,4)] ne dormait pas sous moustiquaire. La prévalence de l'infection palustre était de 10,9% (IC95%: 8,5-13,7), sans différence significative entre les deux classes d'âge. Le risque d'infection palustre était significativement plus élevé pour un individu ne dormant pas sous moustiquaire [Risque Relatif: 1,7 (IC95%: 1,2-2,5)], mais cet effet était non significatif chez les enfants de moins de 5 ans. La prévalence de l'anémie était de 29% et n'était pas significativement différente parmi les individus dormant sous ou sans moustiquaire. Les taux de mortalité étaient de 0,68 décès/10 000/jour (IC95%: 0,28-1,08) et de 0,38/10 000/jour (IC95%: 0,20-0,56), respectivement chez les « moins de 5 ans » et chez les « 5 ans et plus ». Nos résultats indiquent que le programme de distribution de moustiquaires a probablement eu un effet sur la morbidité et la mortalité attribuées au paludisme dans les camps de déplacés de Bundibugyo, bien que nos données ne soient pas catégoriques chez les « moins de 5 ans ». Les moustiquaires devraient être associées à d'autres mesures de lutte contre le paludisme dans des contextes instables de ce type ■

CY 08

LES MOUSTIQUAIRES BI-TRAITEES PRE-IMPREGNEES : UN CONCEPT PROMETTEUR DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

J.M. HOUARD, F. DARRIET, V. CORBEL

LIN/IRD, 911 av. agropolis, BP64501, 34394 Montpellier cedex 5 • E-mail : houard@mpl/ird.fr

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont fortement recommandées pour lutter contre le paludisme, particulièrement en Afrique sub-saharienne où leur efficacité n'est plus à démontrer. Les principaux obstacles au développement de cet outil de lutte sont, d'une part, la réticence des communautés vis à vis de la ré-imprégnation des moustiquaires et, d'autre part, la résistance des vecteurs et autres moustiques aux pyréthrinoides (la seule famille insecticide actuellement utilisée). Pour y remédier, un concept de moustiquaires "bi-traitées" est en cours d'évaluation en Afrique de l'Ouest. Le principe consiste à associer deux insecticides (dont un pyréthrinoides) à mode d'action différent, soit séparément (mosaïque) soit en association (mélange). L'évaluation consiste à s'assurer que ces moustiquaires peuvent être un outil efficace de gestion de la résistance et un moyen de diminuer la toxicité des insecticides et leur coût. Des évaluations au laboratoire sur *Anopheles gambiae* et *Culex quinquefasciatus* ont permis de mettre en évidence, par bioessais larvaires ou tests en cônes, des phénomènes de synergie entre pyréthrinoides d'une part et carbamates ou organophosphorés d'autre part. Les premières évaluations de terrain en cas expérimentales avec le couple bifenthrine (pyréthrinoides) / carbosulfan (carbamate) ont confirmé l'efficacité des moustiquaires bi-traitées vis-à-vis d'*An. gambiae* et *Cx. quinquefasciatus* en zone sensible comme en zone de résistance aux pyréthrinoides. L'étape suivante, en cours d'exécution dans le cadre du réseau ABC (*Anopheles Biology and Control*) de recherche sur les vecteurs du paludisme, consiste à confirmer ces résultats avec d'autres couples insecticides et des populations culicidiennes présentant d'autres mécanismes de résistance, en particulier des résistances aux pyréthrinoides de type métabolique. La dernière étape consistera à proposer à l'industrie la (les) configuration(s) les plus performantes de manière à produire dans les meilleurs délais des moustiquaires pré-imprégnées ne nécessitant pas de ré-imprégnation sur le terrain, même après plusieurs lavages (concept de "Long Lasting Bitreated Mosquito Net®").■

CY 09

EVALUATION DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME CHEZ DES MILITAIRES « VOYAGEURS » PAR METHODE SEROLOGIQUE

E. ORLANDI¹, J.B. MEYNARD², C. BAY, J.P. DURAND, T. FUSAI¹, C. DURAND, P. DUBROUS, C. PONS, R. JOSSE,
J.P. BOUTIN², D. PARZY¹, R. MIGLIANI², C. ROGIER¹

1 - Unité de parasitologie, Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France

2 - Service de Médecine des Collectivités, Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France

Une chimioprophylaxie et l'application de mesures de protection contre les vecteurs sont préconisées contre le paludisme dans les armées. Des épidémies d'accès palustres ont cependant été observées dans les forces françaises, notamment au cours de l'opération Licorne menée en Côte d'Ivoire. Il n'est actuellement pas possible d'identifier avec certitude la part des défaillances des mesures prophylactiques parmi les causes de ces épidémies. Aucune mesure prophylactique ne garantit une protection absolue contre les infections. Le taux de réponse anticorps contre des antigènes de *Plasmodium falciparum* a été proposé pour évaluer le taux d'infection chez des voyageurs ou des individus vivant en zone d'endémie. Une étude longitudinale a été mise en place pour évaluer le taux d'incidence des infections par *P. falciparum* chez des militaires en opération extérieure. Cette étude avait deux buts 1) estimer le niveau de transmission auquel les militaires, sous chimioprophylaxie sont réellement exposés au cours de leurs séjours en zone d'endémie et 2) mettre au point un outil permettant d'évaluer l'efficacité des mesures de lutte anti-vectorielle. L'étude séro-épidémiologique a été réalisée sur 219 individus appartenant à 3 compagnies d'un régiment parachutiste, qui ont séjourné au Gabon et en Côte d'Ivoire au cours du 2^e semestre 2002. Des sérums prélevés avant leur départ de métropole et à leur retour de zone d'endémie palustre (1 semaine et 3 mois après leur retour) ont été obtenus. Les individus ont été interrogés une semaine après leur retour sur i) leurs séjours en zone d'endémie palustre depuis leur naissance, ii) sur leurs antécédents d'accès palustres, iii) sur leur observance des mesures de prophylaxie contre le paludisme (vêtements longs le soir, répulsifs, moustiquaires imprégnées d'insecticide, chimioprophylaxie). Des anticorps (IgG et IgM) dirigés contre

5 polypeptides de synthèse dérivés d'antigènes de stades pré-érythrocytaires (CSP, Ag571, LSA1, SALSA, STARP) de *P. falciparum* ont été recherchés en ELISA et ceux dirigés contre des antigènes de stades sanguins ont été recherchés en immunofluorescence indirecte sur les sérums prélevés avant et après le séjour. Les taux de séroconversion et de réponses anticorps secondaires ont été estimés. Les résultats montrent qu'au moins 30% des individus avaient reçu au moins 1 piqûre infectante pendant leur séjour en zone d'endémie malgré les mesures de lutte anti-vectorielle préconisées. Les réponses contre LSA1 et STARP étaient plus fortes que celles dirigées contre l'antigène CSP, considéré jusqu'à présent comme antigène de référence. L'utilisation de nouveaux antigènes de stades pré-érythrocytaires permet d'augmenter la sensibilité de la sérologie pour estimer l'exposition à la transmission de *P. falciparum* chez les individus sous chimioprophylaxie ■

CY 10

BILAN DE 10 ANS DE PALUDISME D'IMPORTATION A L'HOPITAL BICHAT CLAUDE BERNARD, PARIS

P. RALAIMAZAVA, C. LONGUET, S. LARIVEN, A. KLUTSE, P. YÉNI, S. MATHERON, JP. COULAUD, O. BOUCHAUD

Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

Le paludisme d'importation, bien qu'évitable et de faible incidence, doit rester une préoccupation du voyageur. Nous rapportons une expérience de dix années de prise en charge. Étude prospective entre mai 1993 et décembre 2002 des accès palustres dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales A de l'hôpital Bichat Claude Bernard 846 dossiers ont été analysés. Les patients sont d'origine africaine dans 68 % des cas avec un sex ratio de 0,52 et un âge moyen de 36 ans [7-77 ans]. La contamination se passe surtout en Afrique (97 %). La durée moyenne de séjour, pour les voyageurs ayant séjourné moins de 1 an en zone d'endémie (n=693) est de 51 jours [2-365 jours]. Le type de séjour est fréquemment « chez l'habitant » (86 %) ou « routard » (11 %). Aucune chimioprophylaxie (CP) n'est prise dans 55 % des cas. Les molécules les plus utilisées sont : chloroquine + proguanil (51 %), chloroquine seule (34 %) et méfloquine (9 %). Dans 64 % des cas cette CP est soit arrêtée prématurément (42 %), soit prise de façon irrégulière. Dans 6 % des cas, les patients disent avoir pris une CP associée à l'usage d'un répulsif de façon régulière. Le délai médian entre le retour et l'apparition des premiers symptômes est de 7 jours [0-850 jours] : 5 jours pour *Plasmodium falciparum* (Pf), 105 pour les autres espèces. En moyenne, 4 jours se passent, entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. La « triade » classique (fièvre-frissons-céphalées) est retrouvée dans 76 %. Dans 15 % des cas les patients ne présentent pas de fièvre. La médiane de la parasitémie est de 0,19 % [0,0001-17 %], 0,24% pour Pf. L'espèce plasmodiale la plus représentée est Pf (90 %). La clairance moyenne de la parasitémie est de 56 heures [0-218 heures]. La clairance moyenne de la fièvre est de 45 heures [0-156 heures]. 5 % des patients ont présenté des signes de gravité et 76 % ont été hospitalisés. Le traitement le plus utilisé est la quinine (47 %), les espèces autres que Pf ont été pour la plupart (71 %) traitées par de la chloroquine. Ces données confirment la sur-représentation des migrants et la fréquence d'une prévention inadéquate. Il faut améliorer la pédagogie de la prévention vis à vis de cette cible après avoir analysé les motifs, notamment financiers, de non adhésion ■

CY 11

EXPERIENCE DE 3 ANS DU DIAGNOSTIC DU PALUDISME D'IMPORTATION PAR PCR ANALYSE DES DISCORDANCES DE RESULTAT ENTRE LES TECHNIQUES CONVENTIONNELLES ET LA PCR

A. BERRY, R. FABRE, S. CASSAING, J.F. MAGNAVAL

Service de Parasitologie, Hôpital Rangueil, TSA50032, 31059 Toulouse Cedex 9

Le Service de Parasitologie de CHU de Toulouse effectue de façon systématique et en routine depuis octobre 1999 le diagnostic du paludisme par PCR. Chronologiquement, deux techniques de PCR ont été utilisées : d'abord une PCR classique et depuis deux ans une PCR multiplex compétitive en temps réel réalisée sur un appareil *LightCycler*. Cette dernière méthode, tout en conservant une excellente sensibilité offre un gain de temps et permet un diagnostic de genre et d'espèce (*P. falciparum*) dans un même cycle opérationnel ; par ailleurs, le risque de contamination a été considérablement diminué. Sur cette période de 38 mois ont été testés 2132 prélèvements correspondant à 1903 patients. Quarante-neuf patients ont été trouvés porteurs de *Plasmodium* (toutes espèces confondues) par les techniques optiques, et 527 par PCR soit un gain de 4 % (n = 78). Tous les patients qui ont eu un diagnostic conventionnel positif ont eu une PCR positive. Les 78 résultats discordants se répartissaient en 3 groupes. Pour 39 patients, soit 50 %, il s'est agi en fait du diagnostic rétrospectif d'un accès palustre déjà traité, notion non transmise au service au moment de la demande d'examen. Un résultat positif par PCR a été retrouvé jusqu'à 30 jours après un traitement curatif. Le deuxième groupe (n = 27, soit 35 %) était composé de patients immigrés, peu symptomatiques, dont le dernier séjour en zone d'endémie pouvait précéder de 2 ans la demande de diagnostic. Le troisième groupe, (n = 12, soit 15 %) était constitué de voyageurs ou d'expatriés. Ces patients au moment du diagnostic présentaient un problème de chimioprophylaxie : celle-ci était ou avait été plus ou moins bien suivie et/ou adaptée à la zone. Pour le diagnostic d'espèce la PCR n'a pas montré d'avantage déterminant sur la microscopie dans le cas d'infection à *P. falciparum*. Par contre, elle est déterminante pour l'identification précise des autres espèces plasmodiales ainsi que pour la détection des polyparasitismes. Enfin, un autre argument majeur en faveur du diagnostic moléculaire du *Plasmodium* est qu'il permet de fournir aux services cliniques une certitude de négativité d'infection plasmodiale devant une fièvre inexpliquée. In fine, ce travail démontre que le diagnostic du paludisme d'importation par PCR est réalisable en routine, quotidiennement, dans un service hospitalo-universitaire de Parasitologie ■

CY 12

PALUDISME GRAVE D'IMPORTATION : INSUFFISANCE RENALE ET TRAITEMENT PAR QUININE

C. PONCHEL, R.C. SABY, D. BROUSSE, C. DEHAN, R. PETROGNANI, J.P. CARPENTIER

Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Laveran, Marseille

L'insuffisance rénale aiguë est un des critères de gravité du paludisme. Retrouvée dans 28 % des cas à l'admission, elle est facteur de mauvais pronostic et majore le risque de mortalité. La quinine, seul traitement de référence, est administrée par voie intraveineuse. Elle est métabolisée à 80 % par le foie avec élimination biliaire et éliminée à 20 % par le rein sous forme inchangée. L'intervalle d'efficacité thérapeutique de la quininémie plasmatique est 10 à 15 mg/l, au-delà il existe un risque de cardiotoxicité aiguë. Le traitement doit être maintenu 5 à 10 jours. En cas d'insuffisance rénale, il est suggéré dans la littérature de diminuer de 1/3 les doses à partir de la 48^{ème} heure et il ne serait pas nécessaire de modifier les doses si une technique d'épuration extra-rénale est utilisée alors que la quinine est non dialysable. En 2002, cinq cas de paludisme grave, souffrant d'insuffisance rénale aiguë d'emblée ont été pris en charge. Après avoir initié le traitement par quinine selon les recommandations : dose de charge de 16 mg/kg puis 24 mg/kg/24 H d'alcaloïde-base en entretien, des dosages répétés de quinine ont été réalisés. Aucun des patients ne présentait d'insuffisance hépatique. Tous ont nécessité une épuration extra-rénale par dialyse conventionnelle ou hémodiafiltration continue. Nous rapportons les cinétiques de la quininémie et les adaptations posologiques qui en ont découlé. Malgré la baisse des posologies de 1/3 dès le 2^{ème} jour, la quininémie s'est majorée. Lors de la réalisation d'épuration extra-rénale, le même phénomène a été observé alors que les posologies ont été à nouveau diminuées. Ces cinq observations nous ont confortés dans l'idée qu'en l'absence de dosages de quininémie, il est très difficile d'adapter les doses selon les seules suggestions rapportées dans la littérature. Chaque fois que le dosage est disponible, il doit être réalisé au moins quotidiennement en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, afin de s'assurer de l'efficacité de la quinine et de prévenir la toxicité induite par le seul traitement étiologique du paludisme grave ■

CY 13

L'IMMUNISATION AVEC UNE PROTEINE RECOMBINANTE DBL-G3 INDUIT UNE PROTECTION EFFICACE ET INHIBITRICE DE L'ADHESION DES HEMATIES PARASITEES PAR *PLASMODIUM FALCIPARUM* A LA CHONDROÏTINE SULFATE ENDOTHELIALE

M. HENRY¹, T. FUSAI¹, F.T.M. COSTA², M. TORRENTINO¹, W. DARIES¹, E. BARET¹, J. GYSIN², D. PARZY¹

1 - Unité de parasitologie, I.M.T.S.S.A., Parc du Pharo, Marseille Armées

2 - Unité de Parasitologie expérimentale, Faculté de Médecine La Timone, Marseille

Parmi les 500 millions de cas de paludisme recensés chaque année il existe 30 à 40 millions de formes graves, mortelles dans 10 % des cas. Ces formes sont dues à *P. falciparum*. Avec l'apparition de la résistance de *P. falciparum* aux antimalariques, ces formes graves sont en augmentation. Elles se traduisent cliniquement par des défaillances polyviscérales : troubles de la conscience, coma, insuffisances pulmonaires ou rénales. Le paludisme touche aussi les femmes enceintes entraînant des troubles de la croissance fœtale. Ces tableaux cliniques, regroupés sous le terme d'accès graves, sont en relation avec la séquestration des hématies parasitées par *P. falciparum* à l'endothélium vasculaire entraînant une obstruction capillaire. Cette séquestration met en relation des récepteurs endothéliaux et des ligands parasitaires exprimés à la surface du globule rouge parasité. L'un des principaux ligands appartient à la famille de protéines PfEMP-1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membran protein 1). Une famille de gènes hyper variable (gènes var) code pour ces protéines. Sur le plan structural, ces protéines sont constituées de domaines de type DBL (Duffy Binding Like) et chaque domaine DBL se lie spécifiquement sur un récepteur endothélial. Le couple chondroïtine-4-sulfate endothéliale (CSA) et le domaine parasitaire DBL-g3 est lié étroitement avec la séquestration massive des hématies parasitées au niveau du placenta. L'acquisition d'anticorps inhibant la séquestration à la CSA est corrélée avec le nombre de grossesses. Malgré la notion de variabilité antigénique de ces domaines, la structure du domaine DBL-g3CSA semble relativement conservée parmi les isolats de *P. falciparum*. A l'heure actuelle deux sous-types de domaine, issus de deux souches de laboratoire : FCR3 et 3D7, ont été décrits. Ces sous-types sont régulièrement retrouvés au niveau d'isolats placentaires. Afin de nous permettre d'étudier la physiopathologie de cette séquestration, nous avons exprimé, dans des cellules d'insecte, une protéine recombinante de type DBL-g3 CSA : (rDBL-g3CSA)-FCR3. Nous avons développé, à partir de cette protéine recombinante des anticorps monoclonaux de souris qui reconnaissent aussi bien la protéine de surface homologue (PfEMP-1 FCR3), que la protéine hétérologue (PfEMP-1 3D7), indiquant la présence d'épitopes conservés. De plus, parmi ces anticorps monoclonaux l'un d'entre eux inhibe la séquestration de manière efficace *in vitro*. Enfin, chez le singe *Saimiri* immunisé avec la protéine recombinante FCR3 rDBL-g3CSA, nous avons obtenu une réponse protectrice vis-à-vis de la séquestration, démontrant la faisabilité du développement d'une thérapie " vaccinnante anti-séquestration " des hématies parasitées par *P. falciparum* à l'endothélium ■