

Communications orales

(amphithéâtre Gastaud)

EPIDEMIOLOGIE ET CLINIQUE DE LA BORRELIOSE A TIQUES DANS UNE ZONE RURALE DU SENEGAL

P. HOVETTE, A. SPIEGEL, E. BA, H. BOUGANALI, A. TALL, C. SOKHNA, C. ROGIER, J-F. TRAPE

*Hôpital Principal de Dakar, Sénégal; Institut Pasteur de Dakar, Sénégal,
IRD, Dakar, Sénégal*

Le but de cette étude était de préciser les modalités épidémiologiques et cliniques de la borreliose à tiques à Dielmo, un village de savane soudanienne au Sénégal

L'étude s'est déroulée de mai 1990 à juin 1998 et consistait à rechercher de manière systématique, à l'aide de la goutte épaisse, la présence de *Borrelia crocidurae* chez toute personne présentant un syndrome fébrile. Pendant la période d'étude, 150 personnes, soit plus de la moitié de la population moyenne suivie, ont présenté au moins un épisode de borreliose. Toutes les classes d'âge étaient atteintes. Au total, 323 épisodes cliniques (récurrences et/ou réinfections) avec mise en évidence de borrelies ont été observés dans cette population. Il s'agissait de 64 femmes, dont 6 femmes enceintes, et de 86 hommes, âgés en moyenne de 19,5 ans.

L'âge médian du premier épisode était de 15 ans. Les cas ont été observés toute l'année, sans saisonnalité marquée. Ils étaient souvent groupés par concessions. Le taux d'incidence annuel a varié de 4,4 % (11/250) en 1991 à 30 % (81/270) en 1997. Des épisodes répétés à plus d'une année d'intervalle ont été observés chez 85 personnes (maximum : 4). Les symptômes les plus souvent observés étaient par ordre de fréquence la fièvre, quasi-constante (93,7 %), avec une température moyenne de 38,9°C, les céphalées (85 %), l'asthénie souvent brutale et invalidante (79 %), les algies musculaires et articulaires (57 %). Étaient rares bien que classiques l'exanthème, le syndrome hémorragique, les complications neurologiques. Il n'a pas été observé de complication grave, tant chez les malades traités précocément que chez ceux diagnostiqués rétrospectivement. Ces résultats suggèrent que la borreliose dakaroise est une maladie habituellement bénigne, mais qui représente une cause importante de morbidité dans cette région.

GENERALISATION A L'AMAZONIE ENTIERE DU CONCEPT DE PALUDISME DE FRONTIERE

P. BRILLET

Université d'Angers, France

Les concepts de paludisme stable, intermédiaire et instable ont été conçus en et pour l'Afrique. Leur transposition en Amazonie, brésilienne notamment, est délicate car ce domaine constitue une mosaïque épidémiologique avec des variations considérables sur de faibles distances, variations toujours supérieures aux écarts inter- et intra- annuels notés en chacun des lieux concernés. Cette juxtaposition parfois à très grande échelle, de sites plutôt stables et d'autres plutôt instables limitent l'intérêt pratique de ces notions.

Sawyer a proposé en 1993 de rendre compte de la situation de l'Amazonie du sud-ouest partie à la fois la plus colonisée et dont le paludisme était alors le plus étudié par le concept de « paludisme de frontière », dérivé de celui de paludisme instable et marqué par trois dominantes :

- mosaïque territoriale ;
- proportion de souches de *Plasmodium falciparum* comprise entre 15 % à 40 % selon les sites et quasi stable au fil du temps ;
- transmission permanente à légère recrudescence en saison sèche (autour de +15 % de cas) et à variation inter-annuelle souvent plus marquée.

Les autres secteurs amazoniens connaissant depuis un développement comparable par leur population (origine, mode de peuplement et d'exploitation de la terre, accessibilité aux soins) et abritant le même vecteur *Anopheles darlingi*, le paludisme de frontière était en théorie un bon outil pour décrire leur endémie palustre.

Plusieurs auteurs viennent de retrouver les trois critères de Sawyer en Amazonie du nord-ouest, et nous même dans la pré-Amazonie Maranhense. D'autres viennent de les retrouver dans les foyers du Brésil méridional et développé, loin de l'hydra amazonienne.

Ces travaux, en partie seulement publiés à ce jour, précisent également que ce paludisme de frontière est localement déterminé davantage par la population et sa mobilité que par le milieu. Il reste sur un plan théorique à caractériser le suivi des souches et sur le plan pratique à mieux connaître le nombre de piqure infestantes/an.

MOUSTIQUAIRES IMPREGNEES ET SANTE PUBLIQUE AU BURKINA FASO

J.-B. OUEDRAOGO

Burkina Faso

Une analyse à usage de santé publique de la situation des moustiquaires et des insecticides a été réalisée dans 3 villes du Burkina Faso avec, au nord, la ville de Ouahigouya, au centre, la ville de Ouagadougou et au sud-ouest, la ville de Bobo-Dioulasso. Cette étude avait pour but de faire une analyse du marché des moustiquaires et des insecticides et de l'acceptabilité par les populations de la méthode l'imprégnation des matériaux avec un insecticide. Un échantillonnage en grappe a été réalisé dans la population pour l'interview de 300 ménages dans chaque localité. Les commerçants détaillants (tissus moustiquaires, insecticides et moustiquaires) ont été interviewés dans les marchés et dans 416 boutiques. Une enquête d'opinion a été organisée avec 4 groupes de discussion de 6 à 12 personnes sur l'importance et la place de la moustiquaire parmi les biens des ménages. Les ménages ont déclaré lutter contre les moustiques avec des spirales (79 %), parfois en association avec les bombes aérosols (36 %), ou en association avec la moustiquaire (34 %). Dans 45 % des ménages, il existait au moins une moustiquaire ; mais seulement 22 % des personnes dormaient effectivement sous moustiquaire, dont 9,8 % étaient des enfants de moins de 5 ans. Chaque ménage dépensait en moyenne 4 000 FCFA par mois pour combattre les moustiques. Les insecticides étaient vendus dans 97 % des boutiques, alors que les tissus moustiquaires n'étaient disponibles que dans seulement 3,4 % des mêmes boutiques. Les moustiquaires étaient vendues par des détaillants au bord des voies publiques ou à l'intérieur des marchés ou enfin par des commerçants ambulants. Les prix moyens des moustiquaires pratiqués sur la place du marché variaient entre 3 250 et 4 440 FCFA pour moustiquaire « 1 place » et entre 4 833 et 5 932 FCFA pour une moustiquaire « 2 places ». La saison des pluies correspondait à la période de pic des ventes de moustiquaires. Quant aux insecticides, 21 marques de bombes aérosol et 16 marques de spirales ont été recensées dans les boutiques. Kaltox[®] était l'insecticide le plus vendu (43 à 93 %) tandis que les spirales les plus vendues étaient Sama[®] et Coq[®] (48 à 81 %). Cette étude de marché montre que la couverture en moustiquaires est très faible et que les dépenses des ménages pour lutter contre les moustiques sont importantes. Il existe ainsi un marché potentiel pour les matériaux imprégnés.

EVALUATION DE LA PERFORMANCE DE 5 TESTS RAPIDES POUR LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM* A MBARARA, OUGANDA

J.-P. GUTHMANN, A. RUIZ, J. MEGENI, J. KIGULI, E. NGAANZI NUWAGABA, G. PRIOTTO

*Epicentre, Paris ; Médecins Sans Frontières, Paris ; Mbarara University Teaching Hospital, Ouganda ;
Mbarara University of Science and Technology, Ouganda*

Les tests rapides pour le diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum* sont utiles là où le diagnostic microscopique ne peut être réalisé. Ils peuvent être utilisés par du personnel non spécialisé et représentent un outil d'une grande utilité potentielle pour les missions de Médecins Sans Frontières. Cependant, leur validité sur le terrain n'a pas été testée. En outre, de nombreuses marques commerciales existent sur le marché.

Nous avons donc conduit une étude dans le but de comparer la performance de 5 tests rapides pour le diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum*, afin de sélectionner le test le plus apte à être utilisé sur le terrain. Tout patient se présentant au service des consultations externes de l'Hôpital Mbarara a été inclus dans l'étude après consentement éclairé. Un prélèvement sanguin a été pratiqué pour la réalisation d'un frottis-goutte épaisse et des 5 tests (Paracheck -Pf dipstick[®] et device[®] (Orchid Biomedical Systems, Inde), Para HIT[®] (Span Diagnostics, Inde), BIO PF[®] (Veda Lab, France) et Malaria Rapid[®] (Vision Biotech, Afrique du Sud). La performance du test a été mesurée selon les critères suivants : validité (sensibilité et spécificité), concordance lors de la lecture par deux examinateurs indépendants, caractéristiques générales (stabilité du résultat, nombre d'étapes nécessaires à la réalisation, quantité de sang nécessaire, coût, etc.), facilité d'utilisation sur le terrain. Les tests ont été ensuite classés de 1 à 5 selon leur niveau de performance.

Entre le 28 décembre 2000 et le 29 janvier 2001, 742 patients ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 423 (57 %) avaient un examen microscopique positif pour *Plasmodium falciparum* et 315 (42 %) étaient âgés de moins de 5 ans. Les deux tests Paracheck-Pf® et ParaHIT® avaient la meilleure validité globale (sensibilité = 97 %, spécificité = 88 %) et la meilleure concordance (coefficient Kappa = 0,97). En outre, les caractéristiques générales et la facilité d'utilisation sur le terrain de ces deux tests les plaçaient nettement devant les trois autres tests.

Le Paracheck dipstick, le moins cher des tests évalués (0,55 USD/unité), est le plus apte à être utilisé sur le terrain. Cependant, les conditions de son utilisation restent à définir.

CARDIOTOXICITE DE L'HALOFANTRINE CHEZ L'ENFANT

P. IMBERT, I. LAVALLEE, E. MARC, F. MOULIN, D. GENDREL

HIA Bégin, Saint-Mandé ; Hôpital Saint-Vincent-de Paul, Paris

L'halofantrine est un antipaludique très actif sur les souches chloroquinorésistantes de *Plasmodium falciparum*. Dans l'accès simple, il est ainsi souvent prescrit chez l'enfant du fait d'une forme galénique adaptée. Cependant, une toxicité cardiaque a été rapportée avec ce produit, essentiellement chez l'adulte. Chez l'enfant, les données sur sa cardiotoxicité sont encore très réduites.

Une enquête prospective sur la tolérance de l'halofantrine a été effectuée chez des enfants admis dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul pour un accès simple à *Plasmodium falciparum* au retour d'un voyage en zone d'endémie. Le traitement a comporté l'halofantrine 24 mg/kg en cure unique. La surveillance était clinique et électrique (ECG à H0, H12, H24), avec détermination de l'intervalle QTc. Une corrélation était recherchée entre l'augmentation du QTc d'une part, et l'âge, la dose administrée et la parasitémie d'autre part.

Parmi 25 patients, une augmentation du QTc a été observée entre H12 et H24 dans 2/3 des cas (19/25). Le seuil critique de 440 ms a été dépassé pour 10 d'entre eux (40 %) de manière asymptomatique. Chez une fille de 9 ans, cette anomalie s'est accompagnée d'extrasystoles auriculaires et ventriculaires, de troubles de la repolarisation, puis d'une bradycardie sinusale ayant motivé une surveillance en réanimation. L'évolution a été favorable, avec un retour à la normale au sixième jour. Les explorations (échocardiographie-Doppler et Holter-ECG) ont confirmé l'absence d'anomalie cardiaque. Par ailleurs, aucune corrélation statistique n'a été trouvée avec l'âge, la posologie ou la parasitémie dans cette étude.

Ces résultats confirment l'existence d'une cardiotoxicité de l'halofantrine à posologie standard, chez l'enfant non immun. Ils corroborent les travaux effectués chez l'adulte et chez l'enfant en zone d'endémie. La survenue, dans le cas rapporté, de troubles du rythme contemporains de l'augmentation du QTc alors que l'ECG pré-thérapeutique était normal, montre l'importance d'une surveillance hospitalière en cas de recours à l'halofantrine. De plus, la deuxième cure préconisée à J8 est remise en question, sous réserve d'une surveillance clinique et parasitologique rigoureuse.

La cardiotoxicité de ce produit invite, en pédiatrie, à recourir plus fréquemment à d'autres alternatives et renforce l'intérêt pour le développement de molécules mieux tolérées.

ETUDE DYNAMIQUE DE L'INTERVALLE QT APPLICATION AU TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE PAR HALOFANTRINE ET ARTEMETHER

L. FOURCADE, P. HENO, G. THOMAS, P. PAULE, P. RIVIERE, S. BOHAND,

A. KEUNDJIAN, B. MAFART, J-E. TOUZE

HIA Laveran, Marseille ; IMTSSA, Marseille

Un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes et des morts subites ont été rapportés lors du traitement du paludisme par l'halofantrine. Le potentiel proarythmique de l'artémether appelé à devenir une alternative thérapeutique n'a pour le moment pas été étudié.

Etudier la dynamique de l'intervalle QT sous artémether et halofantrine dans le traitement du paludisme non compliqué.

Etude prospective et randomisée réalisée sur une série de 45 adultes masculins répartis en 3 groupes identiques : un groupe de 15 sujets témoins et 2 groupes de 15 patients présentant un accès palustre à *Plasmodium falciparum* et traités par artémether ou halofantrine aux posologies recommandées. Ces patients étaient indemnes de toute cardiopathie, de tout traite-

ment et de tout désordre métabolique. Un enregistrement Holter ECG a été réalisé pendant les 24 premières heures. L'intervalle QTc a été mesuré selon la méthode de Bazett, et la dispersion du QTc (QTc max - QTc min) était mesurée à H0, H9 et H24 sur un ECG 12 dériviations. La fréquence dépendance de QT (pente QT/RR) a été étudiée battement par battement (Holter Reynolds Pathfinder).

Aucune arythmie n'a été notée dans les 3 groupes. L'artéméthér n'entraîne ni allongement significatif de l'intervalle QTc, ni anomalie de la dispersion. La dispersion du QTc est augmentée sous halofantrine, et ce dès la première prise (H0=59,1±15ms, H9 = 83±28 ms, H24 = 75±33 ms, p<0,0001). La pente de régression linéaire QT/RR sur 24 heures est plus élevée sous halofantrine : 0,269 versus 0,170 pour le groupe artéméthér et 0,172 pour le groupe témoin (p = 0,0002). En revanche, aucune différence n'est constatée entre les groupes artéméthér et témoin. On note une corrélation significative entre la pente QT/RR et le taux d'halofantrinéme mesuré à H9 (pic). La comparaison des périodes diurne (12-20 heures) et nocturne (24-6 heures) montre une tendance à l'accroissement nocturne paradoxal de la pente sous halofantrine.

L'artéméthér n'induit ni arythmie ni modification de la repolarisation ventriculaire. L'halofantrine augmente l'intervalle QTc, sa dispersion et la pente de la courbe de régression QT/RR, générant un substrat pour la survenue d'arythmies ventriculaires. Ainsi, les effets de l'halofantrine sur la repolarisation ventriculaire sont semblables aux modifications observées avec les antiarythmiques de classe III. Ces résultats confirment des travaux expérimentaux récents qui démontrent le blocage par l'halofantrine du canal potassique lent des cellules myocardiques.

LES TRIOXAQUINES, UNE NOUVELLE GENERATION DE MOLECULES ANTIPALUDIQUES

F. BENOIT-VICAL, O. DECHY-CABARET, A. ROBERT, B. MEUNIER

CNRS, Toulouse, France

P*lasmodium falciparum*, l'espèce parasitaire responsable des formes les plus graves de paludisme, est devenue résistante aux principales molécules antipaludiques et essentiellement à la chloroquine, médicament bon marché, de bonne tolérance qui a été efficace pendant plus de 40 ans. L'artémisinine et ses dérivés, d'extraction et d'approvisionnement coûteux et aléatoires, sont issus d'une variété d'armoise utilisée traditionnellement en Chine et présentent d'excellents résultats cliniques. Ces derniers antipaludiques ont attiré l'attention sur l'activité pharmacologique de composés comportant une structure endoperoxyde. Dans le but d'obtenir une molécule simple, peu coûteuse et ayant une double action antiparasitaire, les auteurs ont préparé une série de molécules duales appelées trioxaquinines. Ces molécules, formées de 2 fragments actifs associent une quinoléine (présente dans la chloroquine) susceptible de conférer les propriétés d'accumulation sélective dans le parasite et un motif endoperoxyde (en fait, un 1,2,4-trioxane comme l'artémisinine) choisi de façon à être un alkylant potentiel de l'hème et / ou des protéines parasitaires. Ces trioxaquinines sont les premières molécules duales à visée antipaludique et constituent en quelque sorte une bithérapie covalente.

Les premiers résultats obtenus *in vitro* sur souches sensibles ou résistantes à la chloroquine sont très prometteurs avec des CI₅₀ comprises entre 2 et 20 nM selon la souche de *Plasmodium falciparum* utilisée et la trioxaquinine testée.

ACTIVITE ANTIPALUDIQUE ET MODE D'ACTION POSSIBLE D'UNE SERIE DE DIAZA-ANALOGUES DU PHENANTHRENE

M. MUSTOFA, D. YAPI, A. VALENTIN, Y. BLACHE, M. MALLIE

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Montpellier;
Fakultas Kedokteran/Pusat Kedokteran Propis, Yogyakarta, Indonésie

L'activité antiplasmodiale de différentes séries de diaza-analogues du phénanthrène a été évaluée *in vitro* sur *Plasmodium falciparum*. Les molécules ayant le squelette 1,10-phénanthroline ont une CI₅₀ de l'ordre de 2mM. Leur cytotoxicité, exprimée en CI₅₀ sur cellules HeLa, est de 15 nM. Les 1,10-phénanthrolines étant connues pour leur activité d'inhibition des métalloprotéases par chélation des métaux divalents, un blocage du site chélateur par une N-10 alkylation a été réalisée. Les sels de phénanthroline ainsi obtenus ont une activité antiplasmodiale beaucoup plus élevée (CI₅₀ = 0,05 à 0,02 nM). Cette série, codée PRCY, a ensuite fait l'objet de différentes pharmacomodulations visant à diminuer sa cytotoxicité et à augmenter son activité spécifique sur *Plasmodium falciparum*. Trois de ces composés ont été ainsi retenus (PRCY 30, 31 et 37) et ont fait l'objet d'une étude de leur activité antiplasmodiale *in vivo* : test suppressif et de Peters et modèle souris/*Plasmodium cha*

baudi). Deux d'entre eux (PRCY 30 : $DE_{50} = 0,22\text{mg/kg/j}$ et PRCY31 : $DE_{50} = 0,45\text{ mg/kg/j}$) montrent une activité *in vivo* comparable à celle de l'arthéméther ($DE_{50} = 0,30\text{ mg/kg/j}$) étudié dans les mêmes conditions. Des expérimentations de potentialisation de l'activité antiplasmodiale de ces composés par l'halofantrine et un inhibiteur de protéases, le E64, nous ont amenés à envisager une activité anti-protéase comme mode d'action.

EFFETS DE L'IVERMECTINE SUR *ASCARIS LUMBRICOIDES* ET *TRICHURIS TRICHIURA* SUIVI LONGITUDINAL D'ENFANTS TRAITÉS TOUS LES TROIS MOIS ET RESIDANT DANS UNE COMMUNAUTE OU LES DEUX PARASITES SONT HYPERENDEMIQUES

S. RANQUE, J-P. CHIPPAUX, A. GARCIA, M. BOUSSINESQ

*CHU La Timone, Marseille ; IRD, Dakar, Sénégal
IPR, Bouaké, Côte d'Ivoire ; IRD, Yaoundé, Cameroun*

Des traitements à large échelle par l'ivermectine ont été administrés tous les trois mois pendant un an dans un village du Sud-Cameroun où *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura* étaient hyperendémiques. Des examens parasitologiques des selles ont été effectués avant chaque traitement. Entre avril 1993 et avril 1994, une cohorte de 30 enfants, âgés de 5 à 15 ans, ont pu être examinés et traités à chacun des passages. Chez ces enfants, l'intensité de l'infestation par *Ascaris lumbricoides* a chuté de manière importante après le premier traitement, puis est restée stable au cours de l'année suivante. En revanche, les traitements répétés par l'ivermectine n'ont pas eu d'effet significatif sur l'intensité de l'infestation par *Trichuris trichiura*.

LE SITE INTERNET DE L'ASNOM

J-F. BLANC

Laives, France

L'amicale santé navale et outre-mer (ASNOM) vient de créer un site internet (asnom.org) dont le but est de raconter l'histoire de la pathologie exotique et du corps de santé colonial français entre 1890, date de sa création, et 1968, date de sa disparition. Dès sa création, ce corps s'est trouvé confronté à la pathologie tropicale, et cela dans des conditions bien particulières : climat et conditions de vie mal connus ou inconnus, médecine balbutiante, heureusement transformée à cette époque précise par des découvertes de Pasteur.

Le corps de santé colonial s'est d'emblée caractérisé par son pragmatisme : sans tenir compte des réticences officielles, il a su faire confiance à Pasteur et lui confier la formation de ses « microbiologistes » tout en s'appuyant sur les précieuses observations des médecins de la Marine déjà en service outre-mer.

Une formation commune de ses médecins et pharmaciens, leur recyclage régulier lors des séjours en métropole assuraient, avec une adaptation régulière aux techniques nouvelles, une continuité dans l'action sur le terrain, unique au monde pendant cette période.

C'est ainsi qu'ont pu être étudiées puis endiguées ou éradiquées la plupart des grandes pathologies qui frappaient ces régions. Cette œuvre n'a été possible qu'avec la participation de très nombreux personnels autochtones formés sur place.

Ce site, qui raconte l'histoire du corps de santé colonial français et de son œuvre, ne prétend, en aucun cas, être un traité de pathologie tropicale ni faire le point sur les connaissances actuelles dans cette discipline.