

## CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE TROPICALE

### «MEDECINE AND HEALTH IN THE TROPICS»

11 AU 15 SEPTEMBRE 2005

*Med Trop* 2005 ; 65 : 407-437

Le congrès international de médecine tropicale « medicine and health in the tropics » qui s'est déroulé à Marseille du 11 au 15 septembre a vu se succéder à côté de 7 séances plénières et de 5 séances de cas cliniques, pas moins de 62 sessions scientifiques. L'ensemble représente 594 communications orales et 725 communications affichées. Parmi les 1685 participants inscrits venus de 87 pays figurait la promotion 2005 du Pharo, soit 42 internes du Service de Santé des Armées. Ces Médecins Lieutenants ayant choisi de servir dans l'Armée de Terre seront amenés, dans un proche avenir, à participer aux opérations extérieures de l'armée française, notamment en zone tropicale. C'est pourquoi l'équipe pédagogique de l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées et de l'Hôpital d'instruction des armées Lave ran leur avait confié la tâche de « couvrir » certaines sessions scientifiques et d'en faire un bref compte-rendu. Chaque binôme d'internes était guidé par un spécialiste. Ce sont ces synthèses que l'on pourra lire dans les pages qui suivent. Il ne s'agit pas d'une réédition du livre des abstracts mais d'un travail de composition fourni par de jeunes confrères sur des thématiques de Médecine Tropicale. Les lecteurs n'ayant pu se rendre au congrès ou assister à certaines sessions bénéficieront du travail de ces internes devenus reporters pour quelques heures. Que ceux d'entre eux qui ont pris à cœur cette mission soient remerciés, ainsi que les « pilotes » qui les ont encadrés ■

## PALUDISME

### Aspects cliniques

La session et quelques posters consacrés aux aspects cliniques du paludisme à *P. falciparum* ont permis d'aborder les aspects du paludisme d'importation en France, ses associations morbides, la splénomégalie palustre hyperactive et la pathogénie de l'atteinte respiratoire.

L'analyse rétrospective de 1200 cas de paludisme d'importation (A. Fichelle, Paris) est instructive aux plans épidémiologique et pronostique. Soixante-douze pour cent des malades sont originaires de zone d'endémie ; 89 % d'entre eux résident en France et 91 % retournent régulièrement en Afrique sub-tropicale (Côte d'Ivoire, Cameroun, Sénégal, Mali). Sur 23 % des patients déclarant avoir suivi une chimioprophylaxie adéquate, seulement 2 % présentaient des taux sériques à dose efficace. Dans 63 % des cas, le diagnostic a été posé dans les 14 jours après l'arrivée en France. Parmi les 57 patients (7 %) admis en service de réanimation, 41 présentaient au moins un critère de gravité. Un âge supérieur à 40 ans, l'existence d'un séjour au Sénégal, l'absence de prophylaxie, une parasitémie supérieure à 5 % étaient associés à l'admission en service de réanimation. La quinine et l'association atovaquone-proguanil ont été les molécules les plus utilisées (respectivement 77 % et 11 %). Le taux d'échec thérapeutique précoce ou tardif a été de 3 % et le taux de mortalité de 0,4 %.

Une autre étude (C. Rapp, Paris) a évalué la valeur pronostique de l'ictère, critère clinique de gravité OMS 2000,

au cours du paludisme d'importation à *P. falciparum*. L'analyse rétrospective de 600 patients hospitalisés entre 1993 et 2004 pour un paludisme à *P. falciparum* a identifié 62 cas avec ictère, 48 de type hémolytique (taux de bilirubine non conjuguée > 70 %) et 24 de type cholestatique (taux de bilirubine conjuguée > 50 %) et a recherché une éventuelle association à d'autres critères de gravité OMS ou au score IGSII (score de gravité individuel utilisé en réanimation), à la durée d'hospitalisation et au recours à la réanimation. Il en ressort que le score IGSII, la durée d'hospitalisation, le nombre de gestes de réanimation sont statistiquement plus élevés en cas d'ictère cholestatique ( $p < 0,01$ ). Dans une population non immune, l'ictère est donc un critère de gravité, surtout s'il est cholestatique.

M.M.Fall (Dakar, Sénégal) a étudié la problématique du « paludisme de sortie » à *P. falciparum* chez des patients admis en service de réanimation à Dakar pour une autre pathologie médicale (éclampsie...) ou chirurgicale (polytraumatismes...). L'association syndrome fébrile et goutte épaisse positive a été trouvée rétrospectivement dans 12 cas. Les auteurs évoquent le rôle de l'immunosuppression dans le passage du paludisme-infection au paludisme-maladie en l'absence de cause évidente d'infection palustre (transfusion sanguine, infection durant l'hospitalisation). Dans cette série, l'étude du taux de certaines cytokines et du titre en anticorps semble confirmer l'hypothèse immunologique. La vigilance est donc de mise devant toute fièvre du patient admis en unité de soins intensifs, même si la recherche initiale était négative. L'observation de deux co-infections paludisme-fièvre jaune par K.A.Wade (Dakar, Sénégal) permet également de



Assistance. © IMTSSA.

rappeler les similitudes cliniques et pronostiques de ces deux infections et souligne l'intérêt de réaliser une sérologie amarile en cas de doute clinique ou d'aggravation inattendue sous traitement antipaludique adapté.

Le tableau de splénomégalie palustre hyperactive (SPH) s'observe dans les régions de paludisme hyper- ou holo-endémique chez environ 2 % des adultes. La SPH apparaît comme la conséquence d'une réaction hyperimmune inappropriée au paludisme et génétiquement déterminée. Le signe essentiel est une grosse rate, ferme et indolore, atteignant ou dépassant l'ombilic. L'évolution est lente, parfois défavorable par rupture traumatique de la rate, infection bactérienne ou transformation lymphomateuse. Biologiquement, il existe une pancytopénie, mais surtout une élévation considérable d'IgM polyclonales. Simultanément, alors que la recherche d'hématozoaires est presque toujours négative dans le sang, on mesure un taux très élevé d'anticorps palustres, en partie IgM, dirigés contre les stades érythrocytaires. Un traitement antipaludique prolongé entraîne une diminution lente de la splénomégalie et une régression des anomalies biologiques dans trois quarts des cas.

Z. Bisoffi (Véronne, Italie), rapportant une série de 41 dossiers de patients atteints de SPH d'importation, en fait une entité clinique à part entière, définie par deux critères majeurs (i) un titre élevé d'anticorps antipaludiques et (ii) au moins l'un des deux signes suivants : élévation des IgM ou splénomégalie d'origine paludique. Selon lui, la SPH devrait inclure la notion de forme précoce ou incomplète relevant d'un traitement (modalités à définir) destiné à éviter l'évolution vers la forme complète. Cette conclusion est à mettre en parallèle avec le poster de Borghi (Kalongo, Ouganda) pour qui la SPH est la cause la plus fréquente de splénomégalie, relevant plutôt d'un traitement antipaludique intermittent que d'une prophylaxie irréaliste en zone endémique de chimiorésistance.

Pour mieux connaître la pathogénie de l'atteinte respiratoire au cours du paludisme à *P. falciparum*, Y. Jammes (Marseille) a étudié les modifications fonctionnelles respiratoires au cours (J0, J8) et au décours (J30) de l'accès non compliqué. Il n'a pas observé de modifications significatives du volume courant, de la capacité pulmonaire totale, du

volume résiduel, de la diffusion libre du monoxyde de carbone, ou des gaz du sang artériels, mais une augmentation fréquente des résistances expiratoires, celles-ci étant réversibles par inhalation de broncho-dilatateurs. Cette hyperactivité bronchique pourrait résulter de l'action d'une toxine parasitaire ■

Internes B. Grand et M. Aletti  
Médecin en chef F. Simon

## Le paludisme urbain

Dans sa conférence invitée, C. Lengeler (Bâle, Suisse) a présenté les caractéristiques générales du paludisme urbain en Afrique sub-saharienne. Le milieu urbain est défini comme « une zone géographique à forte densité de population qui dépasse le seuil des 20 000 habitants, où se concentrent les principales activités économiques du pays (travail plus abondant, services sociaux) et où l'accès aux soins est facilité (hôpitaux, cliniques et transports en commun) ». L'Afrique sub-Saharienne est aujourd'hui le lieu où l'urbanisation est la plus rapide de tout le continent africain (taux d'accroissement annuel de 6,3 %). Il est ainsi prévu que dans 20 ans, deux habitants sur trois de cette zone géographique vivront en zone urbaine. Les principaux facteurs expliquant ce phénomène sont un taux de croissance démographique élevé et un exode rural massif. En 2003, 38 % de la population de l'Afrique sub-saharienne résidaient en zone urbaine (le plus faible taux d'urbanisation de tous les continents), soit environ 300 millions d'individus parmi lesquels près de 200 millions vivaient en zone à risque de transmission du paludisme. Ces villes se développent de façon tentaculaire souvent sans réel plan d'urbanisation. Le centre-ville où la quasi totalité des sols est occupée par les habitations et les infrastructures se distingue habituellement d'une zone périphérique qui s'accroît souvent de façon anarchique. Les zones périurbaines sont généralement constituées d'une alternance d'habitations, de terrains vagues, de zones cultivées, de jardins maraîchers et parfois de forêt. La population à plus faible niveau socio-économique y est généralement regroupée.

Le milieu urbain est aussi caractérisé par une grande mobilité des populations : sortie des citadins vers le milieu rural (visites aux familles, activité agricole, commerce) et arrivée de ruraux qui viennent chercher du travail, s'approvisionner ou commercer en ville.

Dans ce contexte, le paludisme urbain présente des caractéristiques et des enjeux propres :

- il sévit dans une zone à forte densité de population soumise à un niveau de transmission généralement faible et ayant un faible niveau d'immunité acquise, la rendant susceptible à tout âge aux formes graves du paludisme ;

- le risque est souvent hétérogène, dépendant du développement socio-économique et des infrastructures (bidonvilles des périphéries urbaines), de la structure de l'agglomération elle-même, ainsi que des comportements de la population (construction de barrages d'irrigation, stockage de l'eau, déplacement des habitants) ;

- le taux d'inoculation entomologique est souvent nul ou inférieur à une piqûre par anophèle infecté par personne et par an en centre ville à cause de la rareté des gîtes larvaires potentiels (peu d'eau de surface, forte pollution). Le niveau de transmission est généralement plus élevé en périphérie urbaine où le milieu est plus favorable aux gîtes larvaires, intermédiaire entre celui du centre-ville et celui du milieu rural environnant. La différence entre le centre et la périphérie est d'autant plus marquée que le centre-ville est développé avec une forte concentration d'habitations et que la périphérie est faiblement urbanisée et rassemble les populations les plus pauvres ;

- malgré la faiblesse habituelle du risque de paludisme en milieu urbain, le traitement présomptif des fièvres fait trop souvent appel aux antipaludiques. Cette pratique inadaptée dans les populations rarement infectées par les Plasmodium (rarement plus de 35 % des accès fébriles à Abidjan ou 22 % à Ouagadougou) aboutit à une utilisation des antipaludiques, à des dépenses inutiles pour les populations et à une mauvaise utilisation des ressources des structures sanitaires. Cette pratique peut aussi contribuer au développement des résistances aux antipaludiques.

Par rapport au milieu rural, la stratégie de contrôle du paludisme devrait être facilitée en milieu urbain du fait d'un meilleur accès aux soins et aux mesures préventives, d'une meilleure infrastructure (routes, drainage etc.), d'une densité de population élevée, de milieux moins propices à la prolifération des anophèles et d'un niveau socio-économique supérieur. Elle devrait reposer sur :

- le contrôle des gîtes larvaires potentiels par la promotion de techniques agricoles adaptées (drainage), la gestion de l'environnement (circonscription des foyers), ou l'organisation de traitements insecticides ;

- la prise en charge efficace et précoce des cas en développant le diagnostic microscopique ou biologique rapide pour ne traiter que les seuls cas de paludisme confirmés.

L'investissement politique devrait être plus important dans les villes car la présence d'un risque de paludisme dans des zones urbaines, véritables poumons économiques de ces pays, pourrait à terme dissuader les investissements étrangers. L'enjeu est immense mais les efforts méritent d'être poursuivis en bonne entente entre les différents protagonistes (décideurs politiques, entreprises publiques ou privées, milieu médical) car le rapport coût/bénéfice d'une telle stratégie semble faible.

C. Lengeler a enfin illustré la stratégie de lutte contre le paludisme urbain par le « projet de santé urbaine de Dares Salaam » développé de 1990 à 2002 par l'Institut Suisse de Médecine Tropicale. Ce programme a permis le renforcement de l'administration en santé (planification au niveau des collectivités locales, supervision des structures de santé existantes, meilleure gestion des ressources humaines, contrôle de l'expansion du secteur privé), le développement de dotations de santé (gérées par chaque collectivité), ainsi que la participation active et la responsabilisation des différentes communautés. Les observations épidémiologiques ont montré une incidence des fièvres infantiles similaires en

milieu urbain et en milieu rural tandis que la couverture antipaludique était plus importante en milieu urbain. Ainsi au début du projet, l'utilisation des moustiquaires imprégnées, bien que trop rare dans l'ensemble, était 3 fois plus fréquente en milieu urbain. Grâce aux spécificités du milieu urbain, il a été possible de surveiller les gîtes larvaires et de circonscrire les zones à risque qui étaient en nombre limité. Cela a permis une lutte anti-vectorielle (LAV) efficace par l'amélioration des techniques agricoles urbaines telles que la modification des sillons d'irrigation des cultures maraîchères.

C. Mbogo (Kilifi, Kenya) a rapporté une étude réalisée à Malindi sur les gîtes larvaires en milieu urbain et leur contrôle. Les caractéristiques du vecteur ont été étudiées et ses gîtes larvaires ont été cartographiés. Sur un échantillon de 258 zones urbaines, 50 ont été sélectionnées de façon aléatoire et classées en zones de drainage satisfaisant ou insuffisant. Tous les milieux aquatiques de ces zones ont été repérés. Parmi les gîtes larvaires identifiés, 93 % étaient liés à l'activité de l'homme. Il s'agissait des piscines non entretenues (plus de 60 % des larves collectées à Malindi), des pneus de véhicules ou encore des citernes de stockage de l'eau. *Anophele gambiae* s.s. était l'espèce majoritairement retrouvée avec une densité moyenne de moustique par habitat allant de 0,04 en milieu urbain, à 0,07 en milieu périurbain et 0,21 en milieu rural. Ce gradient était encore plus marqué en saison humide. La densité des moustiques était inversement proportionnelle à la densité de l'habitat. Cependant, l'abondance des larves dans une zone n'était pas prédictive de l'abondance des imagos dans les maisons. La stratégie de LAV développée à Malindi a reposé essentiellement sur la gestion de l'environnement en faisant participer la population à la politique de prévention par différentes campagnes d'information et de formation menées avec le ministère de la santé et le conseil municipal. Après l'instruction de 16 formateurs, 30 groupes d'actions de contrôle du paludisme ainsi que de 28 techniciens ont été formés à la LAV. Au niveau de l'environnement, les campagnes de nettoyage, de drainage ou d'aplanissement des terrains ont supprimé les gîtes larvaires. La population a été sensibilisée au problème par l'instauration d'un rendez-vous annuel sur le thème de la lutte contre le paludisme.

M. Donnelly (Kumasi, Ghana) présentait une étude mettant en relation la prévalence du paludisme avec la proximité des zones agricoles et des voies d'irrigation dans la capitale Accra. Des communautés représentatives ont été sélectionnées à proximité ou à distance de cultures maraîchères. La parasitémie des enfants âgés de 6 à 60 mois, leur taux d'hémoglobine, le voisinage des zones agricoles ou des gîtes larvaires, le statut socio-économique, le niveau de connaissance sur le paludisme, le recours habituel aux mesures de LAV et la mobilité de la population ont été étudiés. La prévalence du paludisme était inversement proportionnelle à la distance des zones agricoles. *Anophele gambiae* s.s. était l'espèce majoritaire et résistait aux pyréthinoïdes (malgré l'absence d'utilisation antérieure de ces insecticides). Son agressivité était de l'ordre de 4,1 piqûres par personne par nuit dans les sites éloignés des zones agricoles et de 13 piqûres par personne par nuit dans les sites proches des zones agri-

coles. Comme 0,65 % des anophèles étaient infectés par *Plasmodium falciparum*, le taux d'inoculation entomologique variait de 8,1 à 22,5 piqûres infectées par personne et par an. Des moustiquaires ont été distribuées en 2004 dans deux communautés constituées de façon aléatoire (populations comparables) et représentatives d'Accra, à 6 mois d'intervalle, pour protéger les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Plus de 90 % des enfants ciblés ont utilisé les moustiquaires contre 80 % dans la population générale. La prévalence du paludisme a diminué avec le taux de piqûre dans la communauté ayant bénéficié précocement des moustiquaires (1,3 % contre 7,6 %). Chez les enfants âgés de 36 à 48 mois, le taux d'hémoglobine et la fréquence de l'anémie étaient significativement moins élevés dans ce groupe.

L'objectif du travail mené par O. Skovmand (Ouagadougou, Burkina Faso) était de réduire la prolifération des moustiques en milieu urbain et d'évaluer le coût des mesures de LAV. Une zone géographique a été sélectionnée et cartographiée puis divisée en cercles concentriques. Cette zone de 2 Km<sup>2</sup> pour une population de 17 776 habitants présentait de nombreux gîtes larvaires potentiels pour *Culex quinquefasciatus* ou *Anopheles gambiae* s.s. (fosses septiques couvrites ou à ciel ouvert, canaux d'évacuation des eaux de surface ou d'irrigation, flaques d'eau résiduelles saisonnières). Les mesures de LAV ont consisté en l'emploi de granules de *Bacillus sphaericus* à effet larvicide prolongé, l'assainissement des routes, des fosses septiques, des puits et des canalisations, le drainage des canaux d'irrigation et la responsabilisation de la population dans la mise en place et l'entretien de ces mesures de santé publique. Le coût moyen des mesures antérieures de LAV en usage dans les foyers (serpentins et aérosols insecticides, moustiquaires, aspersion intra-domiciliaires d'insecticides) a été estimé à 4,3 USD par mois, et à 45 USD par an en tenant compte des variations saisonnières. Le coût de l'emploi systématique des granules dans les gîtes larvaires de la zone étudiée a été estimé à 8350 USD. Cela représenterait une économie de 71 230 USD à l'échelle de la communauté si l'application systématique de cette mesure de LAV était efficace sur les nuisances rapportées par la population. L'aménagement de canaux d'évacuation des eaux de surface, de fosses septiques salubres et l'aplanissement du réseau routier ont également été considérés comme des mesures de LAV durables et rentables. En réduisant les nuisances dues aux moustiques et le poids du paludisme, ces travaux ont amélioré la qualité de vie de la population. Cette étude suggère que dans le cadre des stratégies de prévention du paludisme en milieu urbain, la LAV devrait préférentiellement reposer sur la gestion de l'environnement.

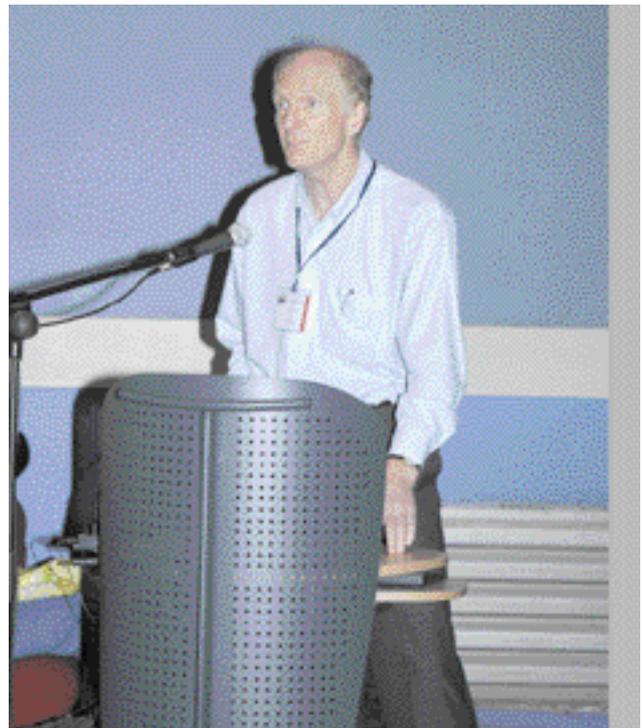
Si le paludisme urbain est considéré par certains comme le paludisme de demain, il apparaît que les villes pourraient devenir, en Afrique sub-saharienne, des îlots où il ne poserait plus de problème de santé publique grâce au contrôle des gîtes larvaires et à une prise en charge optimisée des cas ■

*Internes A. Mendibil et L. Buziaux.  
Médecin en chef C. Rogier*

## Thérapeutique

L'initiative « des Médicaments pour les maladies négligées » fait avancer la thérapeutique du paludisme. B. Pecoul (Genève, Suisse) a présenté l'organisation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) en séance plénière. Son but est de favoriser l'étude et le développement de 6 à 8 nouveaux traitements de faible coût et d'usage simple pour des maladies négligées (paludisme, maladie du sommeil, leishmanioses, dengue...) avant 2014, en partenariat avec des pays en développement, des organisations internationales (OMS...), des ONG (MSF...) et l'industrie pharmaceutique. Cette initiative cible toutes les étapes de développement des molécules thérapeutiques, de la découverte aux stades pré-cliniques et cliniques.

Abordant le traitement du paludisme non compliqué et, en particulier, les Associations médicamenteuses à Base d'Artémisine (ABA), N. White (Oxford, Royaume-Uni et Bangkok, Thaïlande) a rappelé l'importance de la mortalité (33 à 45 %) par pathologie infectieuse ou parasitaire dans les pays en voie de développement, soulignant le faible poids de la recherche et le manque d'implication de l'industrie pharmaceutique pour ces maladies négligées. Le temps moyen nécessaire pour développer et mettre sur le marché une nouvelle molécule est de 8,8 années pour une maladie négligée contre 5,4 années pour une maladie plus fréquente en Occident. La recherche sur les maladies négligées ne représente dans le monde que 10 % de l'ensemble de la recherche médicale. Enfin, il a rappelé que les recommandations de l'OMS dans la prise en charge du paludisme consistaient en l'usage de l'artésunate (AS) sans qu'il existe de présentation pharmaceutique aux normes GMP pour ce médicament.



N. White © IMTSSA.

L'intérêt des associations médicamenteuses pour les maladies parasitaires (paludisme, trypanosomose, bilharzioses, filarioses...) a été souligné par P. Olliaro (Genève, Suisse). Ces associations s'imposent devant le choix limité de traitements à notre disposition, l'apparition de non-réponses au(x) traitement(s), les « poly-maladies », les problèmes d'adhésion et d'observance. Il a insisté tout particulièrement sur le problème des résistances parasitaires aux traitements classiques. Ces résistances induisent une augmentation à la fois de la morbi-mortalité et des coûts de prise en charge des patients. Les associations médicamenteuses se justifient par une plus grande efficacité, une meilleure adhésion et par la plus faible probabilité de faire apparaître des double-résistances. Elles ont contre elles, en revanche, les interactions entre les molécules et une augmentation des coûts immédiats et de développement.

J.R. Kiechel (Genève, Suisse) a présenté le projet FACT (Fixed Dose Artesunate Combination) pour le traitement du paludisme non compliqué avec multirésistances utilisant des associations fixes d'AS avec amodiaquine (AS/AQ) ou méfloquine (AS/MQ). L'objectif est de valider ces traitements avant 2006 et de fournir des médicaments adaptés aux utilisateurs (âge, durée de traitement, présentation pharmacologique...) pour un prix abordable (< 1 US\$ pour les adultes et < 0,5 US\$ pour les enfants) en assurant une large disponibilité du traitement. Pour aboutir, ces traitements doivent être immédiatement exploités dans le domaine public, d'où l'importance du partenariat avec l'industrie pharmaceutique. S.B. Sirima (Ouagadougou, Burkina Faso) a présenté les résultats préliminaires d'une étude d'efficacité, de tolérance et de sécurité d'emploi d'une association fixe AS/AQ chez des enfants de 6 à 59 mois aphyrétiques mais présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* et une parasitémie supérieure à 1000/ $\mu$ l. Les critères d'exclusion étaient tout signe de paludisme grave, toute comorbidité, tout antécédent de réaction adverse à l'une des molécules testées, tout traitement par AS ou AQ dans les 3 à 7 jours précédents. Les enfants recevaient le traitement testé pendant les trois premiers jours. Pendant la durée de l'étude, ils étaient examinés avec prise de température quotidienne, confection d'une goutte épaisse et dosage pour étude pharmacocinétique. Une PCR était réalisée à J0 et J28. Les résultats préliminaires partiels étaient les suivants : 350 enfants sur 662 ont été enrôlés et 306 ont été suivis pendant les 28 jours que durait l'étude. Parmi ces derniers, 303 montraient une clairance parasitaire au 28<sup>ème</sup> jour, les trois autres étant en échec thérapeutique.

E. Ashley (Mae Sot, Thaïlande), illustre le projet FACT en présentant ses résultats d'une étude sur l'association AS/MQ dans une zone de forte chloroquinorésistance. Dans une étude randomisée, son équipe a comparé une association libre de ces molécules (AS : 12 mg/kg ; MQ : 25,2 mg/kg) à une association fixe (AS : 12,5 mg/kg ; MQ : 25 mg/kg). Cette dernière permet de simplifier le traitement et d'en augmenter la compliance. Cette étude s'est déroulée dans une population d'enfants et d'adultes. Les deux traitements semblent obtenir une efficacité similaire avec 95 % de patients aphyrétiques et une clairance parasitaire en fin de tra-

itement (3 jours) dans les deux groupes, mais avec une tolérance digestive bien meilleure dans le groupe testant l'association fixe. La sécurité d'emploi de ces deux associations est sensiblement similaire avec des réactions adverses enregistrées dans les mêmes proportions. Aucune toxicité biochimique ou hématologique n'a été enregistrée dans les deux groupes. Une autre étude, conduite par le même auteur à l'ouest de la Thaïlande dans une zone de polychimiorésistance, visait à optimiser le dosage et à établir l'efficacité et l'innocuité d'une association fixe de 40 mg de dihydroartémisine et 320 mg de pipéraquline (DP). A cet effet, 1029 patients souffrant de paludisme non compliqué à *P. falciparum* furent répartis en trois groupes afin d'être traités soit par DP (une dose par jour pendant 3 jours), soit par DP renforcé en dihydroartémisine afin d'obtenir une dose totale de 12mg/kg (soit le double du traitement standard par DP), soit par l'association AS/MQ (respectivement 12mg/kg et 25mg/kg). Les résultats montrent que l'association fixe de dihydroartémisine et de DP présente une très bonne efficacité, une bonne tolérance, un faible coût et l'avantage d'une prise journalière pendant trois jours.

Diallo (Dakar, Sénégal) a étudié entre septembre et décembre 2004 l'efficacité et l'innocuité de l'association artémether-luméfantine (AM/LF) (Coartem<sup>®</sup>) à deux posologies différentes (4 doses et 6 doses) pour le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Dans cet essai, 340 patients répartis en deux groupes (200 pour le bras à 6 doses, et 140 pour le bras à 4 doses) furent suivis pendant 28 jours avec un examen biologique à J14 et J28. La réponse clinique et parasitologique était de 100 % à J14 et J28 avec 6 doses et de 99,3 % à J14 et 83,6 % à J28 avec 4 doses. Aucun effet secondaire n'a été observé tant sur le plan clinique que biologique. Une cure de 6 doses de Coartem<sup>®</sup> a donc une très bonne efficacité clinique et parasitologique au Sénégal ainsi qu'une très bonne tolérance.

O. Faye (Dakar, Sénégal) a comparé l'efficacité et l'innocuité de trois associations de médicaments à base de dérivés d'artémisine : AS/AQ (Arsucam<sup>®</sup>), AS/MQ (Artéquin<sup>®</sup>) et AM/LF (Coartem<sup>®</sup>). Cette étude s'est déroulée dans 5 districts du Sénégal entre septembre et décembre 2003 chez 631 patients de plus de 5 kg souffrant de paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Répartis en 3 groupes, les patients ont été traités pendant trois jours puis évalués à J14 et J28 sur le plan clinique, parasitologique et biologique. Les résultats ont montré une bonne réponse clinique et parasitologique de l'ordre de 100 % à J14 et 97,5 % à J28 pour l'AS/AQ, 98 % à J14 et J28 pour l'AS/MQ et 100 % à J14 et J28 pour le AM/LF. Il n'a pas été noté d'effets secondaires biologiques sur le rein et le foie, mais une augmentation de 1,1g/dl d'hémoglobine chez les patients anémiés. R. Hutagalung (Mae Sot, Thaïlande) a recherché une possible toxicité auditive de l'association AS/LF qui avait été signalée lors d'une étude au Mozambique en 2004. A cet effet il a réalisé une batterie de tests (tympanométrie, audiométrie, potentiels évoqués auditifs) chez 68 sujets traités par AS/LF dans les 5 années précédentes et chez 68 sujets contrôles vivant dans la région impaludée de la frontière entre la Thaïlande et la Birmanie. Les tests effectués n'ont pas mon-

tré de différence significative entre les deux groupes, excluant la présomption d'ototoxicité du traitement par AS/LF chez l'homme.

V. Carra ra (Mae Sot, Thaïlande) a entrepris de mettre en place dans l'ouest de la Thaïlande le diagnostic précoce de paludisme associé à un traitement de 3 jours par AS 4 mg/kg et MQ 25 mg/kg, association ayant prouvé son efficacité pour diminuer la transmission de *P. falciparum* et pour arrêter la progression de la résistance à la MQ. Les cas de paludisme, les hospitalisations pour paludisme sévère ainsi que les décès ont été recensés avant, pendant et un an après la période entre octobre 1995 et septembre 2003 après avoir renforcé les structures de soins existantes, créé de nouvelles structures et formé des volontaires à la pratique du test de diagnostic rapide. Les résultats ont montré une forte diminution de la morbidité jusqu'à un an après la fin du projet, un taux élevé de guérison avec la thérapeutique combinée 10 ans après sa première introduction, un faible indice sporozoïtique ainsi qu'une adhésion rapide des structures antipaludiques. Ces données encouragent l'utilisation d'une chimiothérapie combinée dans les zones d'endémie pour diminuer l'extension de la chimiorésistance chez *P. falciparum*.

Pendant une période de vingt ans (1985-2004), M. Cisse (Oussouye, Sénégal) a étudié la mortalité due au paludisme dans onze villages de Casamance. La chimiorésistance à la chloroquine est apparue en 1990, suivie d'une nette augmentation de la mortalité. Cette étude a pour date-pivot l'introduction de l'association AS/AQ en 1999. Ainsi avant l'apparition de la chimiorésistance en 1990 les taux de mortalité chez les enfants de 0-4 ans et de 5-9 ans étaient respectivement de 0,4 ‰ et 0,5 ‰. Pendant la période 1990-1998, ils s'élevaient à 5,5 ‰ et 1 ‰ avant de retrouver à partir de 1999 les niveaux antérieurs à 1990. Entre 1999 et 2002, alors que l'AS/AQ n'était utilisée que lors de la saison de forte transmission, le taux de mortalité des enfants de 0-4 ans est passé à 1,2 ‰ pendant la saison traitée par AS/AQ contre 4,39 ‰ pendant le reste de l'année. C'est pourquoi l'AS/AQ est utilisée de façon ininterrompue depuis 2002. Le passage d'un traitement basé sur la chloroquine à un traitement par AS/AQ a donc permis de diminuer nettement la mortalité due à *P. falciparum*.

H. Noedl (Bangkok, Thaïlande) étudie l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 3 jours par l'association d'azithromycine (AZ) soit avec AS, soit avec la quinine à différents dosages, avec un suivi de 100 patients répartis en 4 groupes sur une durée de 28 jours. Les résultats montrent que toutes les associations sont très efficaces et sans effets secondaires, même l'administration d'AZ/AS une fois par jour pendant 3 jours, particulièrement dans les régions ayant des taux élevés de chimiorésistance. Les avantages de cette dernière association reposent sur la bonne compliance des patients, la courte durée de traitement et la bonne connaissance des effets de l'AZ chez l'enfant et la femme enceinte.

Enfin S. Looareesuwan (Bangkok, Thaïlande) rapporte un essai clinique sur le traitement du paludisme à *P. vivax* en Thaïlande par AS (100mg/jour, 5 jours) suivi d'une prise quotidienne de 30 mg de Primaquine (PQ). Les 399

patients étaient répartis en 6 bras suivant la durée d'administration de PQ : 5 jours, 7 jours, 9 jours, 11 jours, 14 jours ou deux fois par jour pendant 7 jours. Les taux de guérison à 28 jours étaient respectivement de 85 %, 89 %, 94 %, 100 %, 100 % et 96 %. L'efficacité et la tolérance d'un traitement séquentiel par 5 jours d'AS suivi d'une forte dose de PQ s'avèrent équivalentes voire supérieures au traitement par PQ seule à faible dose ■

Internes G. Bedubourg et M. Moris  
Médecin en chef J.P. Boutin

## Stratégie de lutte contre le paludisme

B. Snow (Oxford, Royaume Uni) a fait une mise au point relative aux objectifs fixés par le projet Roll Back Malaria (RBM), l'ONU et l'UNICEF en 2000. Le but était de répondre à trois questions fondamentales : quels sont les outils susceptibles de réduire de moitié le fléau du paludisme d'ici 2010 ? Quelles sont les contraintes biologiques qui s'opposent à un contrôle efficace ? Quelles sont les contraintes opérationnelles à prendre en compte ? Les outils définis en 2000 lors de la Conférence d'Abuja sont les moustiquaires imprégnées d'insecticide, un traitement efficace et rapide des cas, les mesures de pulvérisation intra-domiciliaire et le traitement préventif intermittent des femmes enceintes. (i) La protection conférée par les moustiquaires imprégnées a été établie par des études scientifiques rigoureuses. Elles permettent d'obtenir une diminution des cas de paludisme grave de 45 % et une diminution des accès palustres simples de 50 et 62 % respectivement dans les zones dites stables et instables. La cible d'Abuja a été atteinte voire dépassée par de nombreux pays africains. L'objectif était que 60 % des personnes exposées au risque de paludisme, en particulier les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans, bénéficient de moustiquaires d'ici 2005. (ii) Le traitement efficace et rapide se définit comme un traitement antipaludéen efficace, prescrit dans les 24 heures qui suivent l'apparition des premiers symptômes, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans. La cible d'Abuja pour cet outil de contrôle déterminait qu'au moins 60 % des malades aient accès à un traitement adéquat et abordable dans le délai fixé. Dans un contexte d'augmentation globale de la mortalité et de la morbidité du paludisme, une étude éthiopienne a mis en évidence une diminution significative de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, dès lors que les mères étaient familiarisées avec le traitement par la chloroquine. En raison de la résistance croissante du *Plasmodium falciparum* aux monothérapies par chloroquine ou sulfadoxine-pyriméthamine, l'OMS recommande actuellement les dérivés de l'artémisine dans tous les pays confrontés à cette contrainte. (iii) Les mesures de pulvérisation intra-domiciliaires sont des mesures dont l'efficacité est empiriquement reconnue mais non analysée selon des méthodes rigoureuses. Elles ne bénéficient que rarement d'un soutien populaire. Leur mise en œuvre est recommandée seulement dans les situations d'urgence ou les périodes d'épidémies. Il existe actuellement une augmentation de la résistance des vecteurs aux insecticides utilisés, alors que la recherche industrielle dans ce domaine est faible.

En mai 2004, la Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants a envisagé la reprise de l'emploi du DDT comme insecticide malgré les risques écologiques qui lui sont liés. L'OMS a émis un avis favorable sur son utilisation, mais dans des situations restreintes, après analyse de la situation épidémiologique locale. (iv) Le traitement préventif intermittent était déterminé par la cible d'Abuja comme devant couvrir au moins 60 % des femmes enceintes exposées au risque de paludisme durant leurs première et deuxième grossesses. Les femmes enceintes représentent le principal groupe d'adultes à risque en zone d'endémie palustre. La gravité résulte directement de l'infection parasitaire, ou indirectement d'une anémie secondaire profonde. La molécule utilisée dans ce traitement est la sulfadoxine-pyriméthamine et l'OMS recommande un schéma préventif de deux prises en cours de grossesse, à l'occasion des visites médicales systématiques. Deux études réalisées en 2001 et 2003 ont montré une réduction de 59 et 65 % des accès palustres simples et une diminution de 50 et 67 % des cas d'anémie sévère. L'ensemble de ces mesures apparaît cependant comme insuffisamment évalué. Par ailleurs, de nombreuses interrogations persistent quant à l'emploi d'autres moyens de lutte et de prévention. Ainsi, la combinaison des outils déjà décrits n'est pas analysée en termes d'efficacité. La place d'un éventuel vaccin dans les programmes de contrôle n'est pas déterminée et même la situation épidémiologique exacte (zones de transmission et nombre de personnes exposées) n'est qu'imparfaitement connue. De plus, le risque de faire un accès palustre est plus important chez les enfants de moins de 8 ans, et plus encore chez les enfants de moins de 3 ans. Le risque de paludisme grave est majeur pour les enfants de moins de un an dans les zones à haute transmission où l'on observe un pic franc, à l'inverse des zones à transmission faible où aucun pic de transmission en fonction de l'âge n'est retrouvé. Seulement deux études cartographiques du paludisme ont été réalisées, l'une par les Russes en 1960 et l'autre, plus récente, par les chercheurs français. Le développement de nouvelles méthodes et de nouveaux outils de surveillance épidémiologique est nécessaire. Dans ce cadre, l'outil moderne informatique, couplé à des méthodes mathématiques, tient toute sa place dans les stratégies futures. Des projets actuels d'étude climatologique sont en cours, afin de déterminer les régions les plus favorables à la pérennisation de la transmission vectorielle. Le Global Malaria Atlas Project (MAP) apparaît sans doute comme le plus performant car il prend en compte les données relatives au taux des différents parasites, à la morbidité, et construit des modèles spatiaux du risque d'infection associés à des modèles informatiques se basant sur les morbidité et mortalité en fonction de l'âge et des zones endémiques. Son but est d'établir des projections de la modification du risque global en fonction des mesures préventives appliquées, des diversités écologiques et démographiques des pays concernés et du polyparasitisme. Ce projet permettrait ainsi d'obtenir une surveillance épidémiologique accrue, préalable indispensable à un meilleur contrôle. Le développement des mesures de prévention doit être poursuivi. Les objectifs initiaux déterminés par le RBM sont en effet loin d'être tous atteints. Des études statistiques

rigoureuses de leur application et des résultats obtenus doivent être menées dans un but de supervision. A l'heure actuelle, seul l'emploi des moustiquaires imprégnées a été correctement évalué, quoique l'adéquation entre le taux de personnes qui en bénéficient, le risque spatial de transmission et le niveau socio-économique des pays concernés ne soient pas clairement établis. Dans ce cadre, le développement de nouveaux outils modernes est indispensable. L'arsenal thérapeutique doit être élargi et l'axe de recherche sur les dérivés de l'artémisine doit être particulièrement approfondi. L'ensemble de ces objectifs est bien sûr dépendant du maintien d'une aide financière durable, mieux utilisée, conformément aux données scientifiques.

Retraçant les différents programmes de contrôle du paludisme mis en place au Vietnam, au Brésil, en Inde et en Erythrée au cours de cette dernière décennie, L. Barot (Washington, USA) s'est efforcé de dégager les facteurs communs vraisemblablement responsables de leur succès : implication active à tous les niveaux du gouvernement, implication des communautés et autorités locales, approche technique ciblée utilisant un panel d'outils réputés efficaces, prises de décisions documentées et basées sur une bonne surveillance et une recherche opérationnelle, fortes personnalités à la tête des programmes n'hésitant pas à faire fi des obstacles bureaucratiques, crédits suffisants et flexibles avec un contrôle décentralisé des finances, haute capacité technique aux niveaux national et régional et enfin, soutien technique actif conforme au programme de la part des donateurs et des organismes partenaires. Bien évidemment, le soutien des pays ayant atteint leurs objectifs est indispensable.

C. Rogier (Marseille) a étudié les facteurs déterminant l'utilisation des antipaludiques. L'enquête a été conduite sur 3052 enfants de 30 régions différentes du Sénégal, du Burkina Faso et du Cameroun. Des prélèvements urinaires et sanguins ont été réalisés afin de détecter et d'identifier la présence de chloroquine, de pyriméthamine et d'autres anti-paludiques. Les résultats objectivent une hétérogénéité qualitative et quantitative de l'utilisation des antipaludéens entre les différentes zones étudiées. Ils suggèrent également que les zones hypo et méso-endémiques peuvent jouer un rôle clé dans le développement de la chi-



C. Rogier © IMTSSA.

mio-résistance de *Plasmodium falciparum* en Afrique tropicale.

S. Males (Paris) présentait une étude menée conjointement avec l'Université et l'IRD de Dakar de 2001 à 2003 sur l'influence du portage asymptomatique de *P. falciparum* pendant la saison sèche et sur l'incidence des accès palustres simples pendant la saison de transmission chez les enfants sénégalais. Les résultats suggèrent que le portage asymptomatique protégerait contre les manifestations cliniques du paludisme. D'autres études sont actuellement menées pour mettre en évidence les mécanismes immunitaires en cause ainsi que les particularités de la susceptibilité des hôtes étudiés.

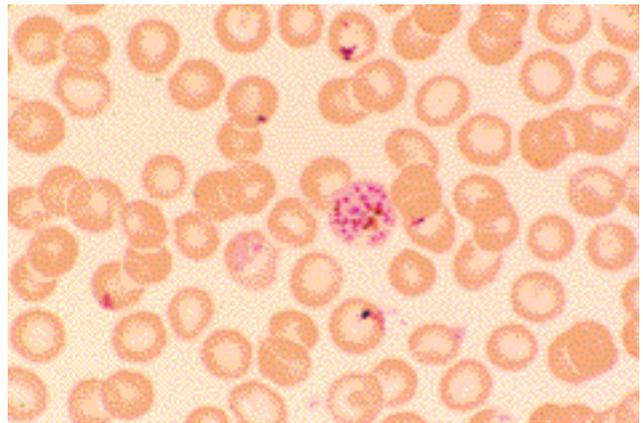
L'épidémie de paludisme qui a sévi à Madagascar vers la fin des années 1980 a causé plus de 30 000 morts. Cette épidémie a été contrôlée grâce à un programme de lutte anti-vectorielle utilisant les moyens de protection intra-domiciliaire. R.V. Randremanana (Antananarivo, Madagascar) a ainsi présenté la mise en place d'un système de prévention du risque épidémique basé sur une cartographie des zones à haut risque de transmission. Ces zones sont définies par le croisement des différentes données que sont les zones de riziculture, délimitées par les données des images satellitaires, la densité de la population et la température. Ces cartes sont la première étape d'un système de pré-alerte et illustrent parfaitement le développement d'outils modernes informatisés, nécessaires dans les programmes actuels de lutte contre le paludisme.

O. Gaye (Dakar, Sénégal) concluait cette session en rappelant que la chimiorésistance du parasite, ainsi que les contraintes environnementales et socio-économiques restent les défis actuels qui modulent le contrôle du paludisme en Afrique sub-Saharienne. Il a insisté sur les actions entreprises dans le cadre du Programme National de Contrôle sénégalais, telles que le traitement efficace rapide, les mesures de prévention appliquées aux femmes enceintes et les moyens physiques de lutte antivectorielle dont les moustiquaires imprégnées. Il a enfin mis l'accent sur d'autres facteurs à prendre en compte : le niveau des rivières, les précipitations et la température, sur des sites périphériques « sentinelles ». Enfin, il a souligné la nécessité d'évaluer de façon permanente les moyens mis en œuvre, de continuer les programmes de recherche, en particulier de pharmacovigilance et d'essais vaccinaux, et de poursuivre le soutien financier de cette région la plus touchée, où le paludisme majore une pauvreté déjà alarmante ■

Internes N. Gagnon et B. Frattini  
Médecin en chef R. Migliani

## Paludisme à *Plasmodium vivax*

*Plasmodium vivax*, est l'espèce la plus répandue après *P. falciparum*. Il se rencontre dans plusieurs régions du monde, notamment en Amérique du Sud et en Asie du Sud-est, du fait d'une augmentation du nombre de ses vecteurs et d'une résistance accrue aux antipaludiques. *P. vivax* se distingue par une présentation clinique particulière liée au risque



*P. vivax* © M. Morillon.

de reviviscences, et par sa morbidité, notamment chez l'enfant. Le problème de la chloroquinorésistance a été également abordé par les intervenants.

Bien que *P. vivax* soit l'espèce la plus fréquente sur le continent américain, son impact sur la grossesse est très peu documenté contrairement à celui de *P. falciparum*. L'étude menée par L. Brutus (La Paz, Bolivie) sur les femmes accouchant dans deux hôpitaux de district boliviens de décembre 2002 à août 2004, met en évidence l'impact de l'infection à *P. vivax* sur le risque d'anémie maternelle sévère (Hb < 8g/dl) et de petit poids à la naissance (< 2500 g). La recherche de parasites sur frottis et goutte épaisse est effectuée à partir du sang périphérique avant l'accouchement et du sang placentaire lors de la délivrance. Le taux d'hémoglobine est contrôlé par Hémocue®. Sur 1463 mères examinées, *P. vivax* est mis en évidence 81 fois (5,5 %) dans le sang périphérique et 39 fois (2,7 %) dans le sang placentaire. L'infection placentaire à *P. vivax* est associée à une augmentation du risque d'anémie maternelle sévère (RR = 2,4), et à un petit poids de naissance (RR = 3,9). Le risque attribuable à l'infection à *P. vivax* est de 3,8 % pour l'anémie maternelle sévère et de 7,2 % pour le petit poids à la naissance.

P. Delattre (Cayenne, Guyane Française) présentait deux cas de paludisme néonatal sévère à *P. vivax*. Le premier est un nouveau-né de 19 jours, hospitalisé pour une suspicion clinique de maladie de Hirschprung. Les examens biologiques sont normaux et une brève amélioration sous antibiothérapie est constatée. Cependant une rapide rechute (diarrhée profuse, douleur abdominale, anémie et thrombopénie) impose un transfert à Paris. Un deuxième examen de sang met en évidence *P. vivax*. Le nouveau-né est traité par chloroquine (25 mg/kg) pendant 3 jours. Deux ans après cet épisode, l'enfant n'a pas présenté de rechute. Le deuxième cas est un prématuré de 35 semaines (poids de naissance : 1500 g) hospitalisé pour hypotrophie. La mère a présenté plusieurs accès de paludisme sévère pendant la grossesse. L'enfant présente une thrombopénie et une parasitémie à *P. vivax* de 0,3 %. Chez la mère, on ne trouve que des gamétocytes. Malgré un traitement par chloroquine et une réani-

mation intensive, l'enfant décède à 3 jours d'une hémorragie cérébrale.

La tolérance et l'efficacité de la primaquine dans la prévention des rechutes à *P. vivax* ont été abordées par F. Djossou (Cayenne, Guyane Française). Les reviviscences imprévisibles d'accès palustre à *P. vivax* sont prévenues par administration de primaquine qui élimine les hypnozoïtes du foie. Mais les effets secondaires potentiels de ce médicament sont à prendre en compte, notamment l'anémie hémolytique survenant surtout chez les patients porteurs d'un déficit en G6PD. L'étude a inclus 114 patients ayant fait un accès palustre à *P. vivax* de janvier 2003 à décembre 2004, non porteurs de déficit en G6PD, et n'ayant pas été exposés depuis plus de 3 mois. Les explorations clinique et biologique du foie et des reins sont réalisées à J7 et J14 après le début du traitement. Seuls 7 patients ont rechuté 4 à 8 semaines après le traitement, aucun patient n'a présenté d'effet secondaire. Ainsi, en dehors des zones endémiques de Guyane française, un traitement de 14 jours par primaquine à 0.25 mg/kg/j est efficace et dénué d'effets secondaires.

J.P. Verhave (Nimègue, Pays-Bas) compare la transmission expérimentale à des volontaires et l'infection naturelle par *P. vivax*. Plusieurs phénomènes biologiques sont expliqués grâce à l'exposition de patients ou volontaires à des anophèles infectées. Dans les conditions naturelles, la phase de prépatence, entre l'infestation et les signes cliniques, est longue, de l'ordre de 8 mois, car l'infection survient en général après une seule piqûre de moustique. Seule l'exposition à plusieurs piqûres peut réduire la durée de la latence. Le délai d'apparition des trophozoïtes est fonction du temps de développement pré-érythrocytaire, c'est à dire du cycle shizogonique dans le foie. Une inoculation expérimentale avec 5 à 12 piqûres par volontaire montre que 1 000 sporozoïtes sont suffisants pour raccourcir la latence. Le nombre de piqûres détermine aussi le nombre de rechutes après la première attaque : plus le temps de prépatence est court (du fait du grand nombre de sporozoïtes), plus grands sont les risques de reviviscence. Il faut noter que les expériences de J.P. Verhave sur la transmission de *P. vivax* ont pu être menées à bien sans difficulté, ce qui semblerait difficilement envisageable pour la transmission de *P. falciparum* du fait des réglementations sévères régissant les expérimentations humaines.

E. Tjitra (Jakarta, Indonésie) étudie l'impact des infections à *P. vivax* en Papouasie, une région à haut niveau de chloroquinorésistance pour *P. falciparum* et *P. vivax*. L'étude a concerné 128 000 personnes avec un recueil journalier des infections chez les patients hospitalisés et un recueil hebdomadaire chez les écoliers pendant l'année 2004. Sur les 50 020 cas de paludisme confirmés, 38 % étaient dus à *P. vivax*. Deux pour cent des écoliers étaient porteurs asymptomatiques de *P. vivax*. De plus, *P. vivax* était responsable de 19 % des admissions à l'hôpital pour paludisme et de 40 % des hospitalisations chez les enfants de moins de 1 an. La mortalité attribuable à *P. vivax* était de 1,6 %, due à deux principales complications : l'anémie sévère (48 %) et la détresse respiratoire. Les patients infectés par *P. vivax* étaient significativement plus souvent anémiés que les

patients infectés par *P. falciparum*. Quant à l'occupation des lits dans le service de médecine, *P. vivax* était responsable de 5 % des hospitalisations contre 20 % pour *P. falciparum*. En Papouasie, zone d'endémie palustre à forte chloroquinorésistance, l'infection à *P. vivax* est donc à l'origine d'une morbidité considérable, particulièrement chez les jeunes enfants.

I. Müller (Goroka, Papouasie-Nouvelle Guinée) révisé la définition du paludisme à *P. vivax* chez les enfants de Papouasie. Tandis qu'il existe une littérature considérable sur le lien entre la densité parasitaire et le risque d'épisode fébrile pour *P. falciparum*, peu d'informations similaires sont disponibles pour *P. vivax*. La fièvre du paludisme à *P. vivax* apparaît pour une densité parasitaire inférieure à celle de *P. falciparum*. Les densités parasitaires sont comparées chez le patient fébrile et le patient asymptomatique et une méthode algorithmique estime le pourcentage de fièvres attribuées à *P. vivax*. Dans tous les groupes d'âge, peu de cas de fièvres sont symptomatiques pour une densité parasitaire en dessous de 800 parasites/ $\mu$ l. En revanche, une densité de 2000 parasites/ $\mu$ l est associée à une fièvre toujours symptomatique. Au total, une densité seuil de 500 parasites/ $\mu$ l de *P. vivax* s'avère spécifique à plus de 90 %, dans tous les groupes d'âge, excepté entre 2 et 4 ans. Avant l'âge de 4 ans, des accès palustres symptomatiques peuvent être dus à une parasitémie plus faible ■

Internes P. Mounier et D. Seguy  
Médecin en chef T. Fusai.

## TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE

Après les succès incontestables de E. Jamot durant la première moitié du siècle dernier, la maladie du sommeil ou trypanosomiase humaine africaine (THA) a été plongée dans l'oubli avec l'abandon de stratégies de lutte pourtant efficaces. Ainsi la situation épidémiologique de cette maladie a atteint des niveaux alarmants selon l'OMS, avec environ 500 000 personnes touchées, et 60 millions de sujets exposés. En 2001, un partenariat est créé entre l'OMS, les laboratoires pharmaceutiques Aventis et des ONG pour combattre la THA. Une subvention de 25 millions de dollars sur 5 ans est attribuée pour restructurer des équipes de lutte, fournir gratuitement des médicaments, et développer de nouvelles molécules. Cette somme est la plus importante consacrée à cette maladie dite « orpheline » depuis 50 ans.

La THA est due à deux parasites (i) *Trypanosoma brucei rhodesiense* (T.b.r.), à l'Est des Grands Lacs africains, est l'agent d'une épizootie dont la transmission à l'homme entraîne une forme clinique d'évolution rapide ; (ii) *Trypanosoma brucei gambiense* (T.b.g.) présent en Afrique de l'Ouest et du Centre, dont le réservoir est humain, est responsable d'une forme chronique constamment mortelle en l'absence de traitement qui seule, pose un véritable problème d'épidémie et de réémergence.

Les postulats émis par Jamot restent d'actualité : la lutte contre la THA repose sur le traitement du réservoir

humain afin de rompre la chaîne épidémiologique. Ceci n'est possible qu'au prix d'un dépistage actif, utilisant des unités mobiles qui sont remises à l'honneur depuis peu.

## • *Le dépistage des malades*

Si l'aspect technique du dépistage a été souvent évalué, d'autres dimensions, notamment psychologiques et sociales, doivent être prises en compte. Une enquête, explorant les perceptions de la THA dans les villages, a été réalisée en République Démocratique du Congo (RDC) afin d'expliquer les raisons d'une mauvaise adhésion de la population au dépistage (P. Lutumba, Kinshasa, RDC). Parmi elles, la ponction lombaire est certes douloureuse mais elle est surtout perçue comme humiliante lorsqu'elle est réalisée en public. Elle stigmatise les sujets atteints : la THA dans sa forme neurologique est associée à une maladie mentale dont les conséquences sociales sont le rejet par la population. Les médicaments sont fournis gratuitement mais la prise en charge (matériel à usage unique, hospitalisation, et isolement loin du village) représente un coût pour le patient. Le traitement est perçu comme violent, agressif, parfois dangereux et pouvant entraîner le décès du malade peu de temps après les injections. Tous ces éléments contribuent à enfermer cette pathologie et son traitement dans des croyances et des tabous.

Une meilleure information sur la maladie, mais aussi une plus grande confidentialité et une prise en compte du coût réel du traitement des malades pourraient améliorer la participation de la population au dépistage.

## • *Diagnostic*

La confirmation biologique de la maladie repose sur des techniques sérologiques, le CATT (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis) et la recherche directe du parasite par des méthodes de concentration. Leur sensibilité a été évaluée en RDC : 45 % pour le frottis de sang ou la ponction ganglionnaire, 57 % pour la triple centrifugation en tube capillaire (coût : 0,8 euros) et 76 % pour la colonne échangeuse d'anions ou mAECT (coût : 3 euros). La spécificité de ces tests est de 100 %. Le CATT à la dilution au 1/8 est de plus en plus utilisé en Afrique. Il présente une sensibilité de 78 % mais une spécificité de seulement 60 % (P. Buscher, Anvers, Belgique).

Le deuxième enjeu au laboratoire est le diagnostic de l'atteinte neurologique. En effet la maladie du sommeil évolue en deux phases : la première lymphatico-sanguine où le parasite se multiplie dans le sang et le réseau lymphatique, la seconde méningo-encéphalitique liée au passage du parasite dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce diagnostic de phase est primordial car il conditionne le choix de traitements très toxiques. Trois paramètres conventionnels sont utilisables sur le terrain pour le diagnostic de l'atteinte neurologique (i) une cytorachie supérieure à 5 ou 20 cellules/ $\mu$ l (selon les équipes), (ii) une protéinorachie supérieure à 37 mg/100ml, (iii) la recherche directe du parasite. Depuis quelques années, la recherche d'une synthèse intra-thécale d'IgM par des techniques d'agglutination de particules de latex (positif si le taux est supérieur à 1/8) est de plus en plus

utilisée. Parfois la discordance des résultats rend difficile le diagnostic de phase. Ainsi de nouveaux tests utilisant une technique de dot-Elisa, à la recherche d'anticorps anti-galactocérebrosides et anti-neurofilaments, ont été développés. Ces anticorps, dirigés contre des constituants du système nerveux central (respectivement la myéline et le neurone), seraient spécifiques de l'atteinte neurologique. Ils contribueraient, par la formation d'immun-complexes, à la pathogénèse de l'atteinte neurologique. Testées en Angola et République Centrafricaine sur 140 LCR, ces techniques sérologiques ont montré une sensibilité de 83,2 % et une spécificité de 100 % et seraient applicables sur le terrain (M.O. Jauberteau Marchan, Limoges, France).

## • *La prise en charge thérapeutique*

L'arsenal thérapeutique est ancien et aucun médicament trypanocide n'est totalement satisfaisant. La pentamidine, synthétisée pour la première fois en 1929, n'est active qu'à la phase lymphatico-sanguine due à *T. b. gambiense*. Le mélasoprol, dérivé de l'arsenic connu depuis 1949, est efficace à tous les stades mais très toxique, responsable de dermatites et surtout d'encéphalopathies mortelles dans 5 à 10 % des cas. Enfin l'éflornithine a représenté un espoir car peu toxique, mais elle est peu active chez l'enfant, inactive sur *T. b. rhodesiense*, et d'un maniement difficile et coûteux, chaque traitement nécessitant 28 à 56 perfusions.

La mise au point de nouvelles molécules est donc impérative. Deux substances, analogues de la pentamidine, sont actuellement à l'étude : DB289 et 844 qui sont en fait les prodrogues des molécules actives DB75 et 820. Leur mode d'action est encore mal élucidé mais elles semblent agir sur l'ADN du noyau et du kinétoplaste (A. Mathis, Chapel Hill, USA).

La DB289 n'est active que sur la première phase de la maladie et, avantage important, peut être administrée par voie orale. Des essais de phase II ont été conduits en RDC versus pentamidine (J. Blum, Bâle, Suisse) : les résultats sont incomplets avec 5 jours de traitement (35 guéris/40 versus 41 guéris/41 sous pentamidine), mais une cure de 10 jours entraîne la guérison de tous les patients (30/30) sans rechute et la disparition de la parasitémie en 24 heures sans effet adverse notable. Des essais de phase III sont en cours.

La DB844 est encore en développement. Elle serait active sur la phase neurologique de la maladie. Des essais sur modèle animal, singe vervet et souris, sont encourageants (T. Wenzler, Bâle, Suisse). Malgré tout, dans le meilleur des cas, ces molécules ne seront pas disponibles sur le marché avant 5 ans. En attendant ces nouveaux traitements, des équipes telles que Médecins Sans Frontières/Epicentre ont essayé des associations d'antiparasitaires afin d'en améliorer l'efficacité, la tolérance et l'acceptabilité. Ils ont testé les trois bithérapies possibles utilisant le nifurtimox (N) (utilisé dans le traitement de la maladie de Chagas), l'éflornithine (E), et le mélasoprol (M) (G. Priotto, Paris). Trois études ont été conduites entre 2001 et 2003, deux en Ouganda, et une en RDC. Les combinaisons NM et ME ont montré la plus forte létalité et ont été interrompues en cours d'étude. L'efficacité des combinaisons NM, ME et NE est respecti-

vement de 53, 83 et 100%. La supériorité de l'association NE est confirmée dans les trois études. En comparaison avec l'éflornithine utilisée seule, la tolérance est meilleure et surtout la bithérapie permet de réduire le nombre de perfusions de 56 à 14.

Plus anecdotique, mais restant à surveiller, est l'observation rapportée par les équipes indiennes (R. Katti, Bombay, Inde) d'une infection humaine à *Trypanosoma evansi*. Il s'agit d'un trypanosome animal, décrit par Evans dès 1880, bien connu des vétérinaires et responsable du « surra » en Inde, atteignant de nombreux animaux domestiques, notamment les chevaux et les chameaux. La contamination de cette patiente s'est probablement produite par l'intermédiaire de plaies situées sur les mains lors de la délivrance d'un animal infecté. La symptomatologie s'est limitée à une phase I malgré cinq mois d'une évolution caractérisée par des fièvres intermittentes. L'infection était massive avec 106 parasites/ml. La patiente ne présentait pas de facteurs d'immunodépression. Le traitement par suramine a entraîné la clairance parasitaire en 24 h, sans rechute après 6 mois d'évolution. Cette observation illustre le risque de franchissement de la barrière d'espèce pour tout agent pathogène lorsque certaines conditions sont réunies. Outre cet exemple récent de *T.b. rhodesiense*, on peut se demander si un tel événement pourrait se reproduire à partir d'autres espèces de trypanosomes animaux ■

Internes S. Conort et T. Ferlet  
Médecin en chef E. Garnotel

## MALADIE DE CHAGAS : UN REGAIN D'INTÉRÊT

Sept communications et 14 posters étaient consacrés à la maladie de Chagas ou trypanosomose américaine. Cette parasitose, véritable problème de santé publique en Amérique latine, connaît depuis peu un regain d'intérêt de la part du corps médical français du fait de son émergence récente en Guyane Française. Les données récentes exposées lors de ce congrès seront intégrées à une revue synthétique de cette maladie présentée en début de session par W. Apt (Santiago, Chili).

### • Epidémiologie

Connue depuis plus de 9000 ans, la maladie de Chagas se répartit sur le continent américain entre les parallèles 35° Nord et 43,5° Sud. Elle touche actuellement 18 millions de personnes en Amérique latine, dont plus de 25% des cas au Brésil. Aux USA, quelques 100 000 cas ont été recensés au sein de la population immigrée hispanique.

Le programme de santé publique INCOSUR, mis en place dans les années 80 par les pays du cône sud de l'Amérique latine en collaboration avec l'OMS, a permis d'interrompre la transmission vectorielle et transfusionnelle en Uruguay (1997), au Chili (1999), dans quatre provinces d'Argentine (2001), dans une province du Paraguay (2003) et enfin dans dix des douze états endémiques du Brésil



« Carbet » en forêt guyanaise © M. Morillon.

(2004). Suite à ce programme, une baisse significative de la mortalité et de la morbidité a été observée (C.O Sà, Uberaba, Brésil). Un programme similaire est en cours d'exécution jusqu'en 2010 dans les pays des Andes et d'Amérique Centrale.

Récemment mise en évidence en Guyane Française, l'extension du cycle selvatique au cycle domestique, jusqu'alors épargné, pourrait annoncer une possible transmission de la maladie à l'homme (C. Vanessche, Cayenne, Guyane Française). En effet, l'infestation de chiens a pu être documentée dans des zones rurales et urbaines, avec mise en évidence des insectes vecteurs dans ces mêmes zones. Une telle surveillance basée sur le réservoir canin, a été conceptualisée en Argentine depuis 1998.

### • Cycle parasitaire et mode de transmission :

Chez l'homme, *Trypanosoma cruzi* se rencontre sous deux formes : la forme amastigote au niveau du système réticulo-histiocytaire et des fibres musculaires striées, et la forme trypomastigote au niveau du sang périphérique. Les hôtes définitifs sont représentés par un réservoir humain et un réservoir animal, domestique et selvatique. Les hôtes intermédiaires, vecteurs naturels de la maladie humaine, sont des punaises hématophages, les réduves, du genre *Triatoma*, *Rhodnius* et *Panstrongylus*.

L'infestation humaine peut être indirecte à partir des déjections contaminées de la punaise, par passage transcu-

tané lors de piqûres ou de lésions de grattage, ou par passage transmuqueux, au niveau conjonctif ou digestif. Elle peut aussi être directe lors de transfusions sanguines ou de transplantations d'organes, et se fait de la mère à l'enfant par l'allaitement ou par passage transplacentaire.

Il existe deux formes infestantes de *T. cruzi* selon l'environnement : le trypanostigote sanguin et le trypanostigote métacyclique, ayant des caractéristiques biologiques distinctes. Une expression génétique propre à chaque forme induit une réponse spécifique des cellules hôtes (M.N. Meirelles, Rio de Janeiro, Brésil). D'autre part, les techniques de PCR ont permis de mettre en évidence deux types distincts de trypanosomes : *T. cruzi* I et *T. cruzi* II. La prévalence des deux types est variable selon la localisation géographique et selon le cycle selvatique ou domestique. De plus, le système immunitaire pourrait mieux contrôler l'infection due à *T. cruzi* I (S.F. Brenière, Montpellier, France). Ceci pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des formes cliniques en fonction des régions. Il existe des coinfections par les 2 types de trypanosomes, particulièrement fréquentes en Bolivie.

### • Formes cliniques

On distingue deux formes symptomatiques de la maladie de Chagas : une forme aiguë et une forme chronique. La forme aiguë est dominée par la gravité de l'atteinte myocardique (myocardites aiguës) ou méningo-encéphalitique et touche préférentiellement les enfants de moins de 15 ans, particulièrement entre 1 et 5 ans. En cas de porte d'entrée conjonctivale, on observe un complexe ophtalmo-ganglionnaire nommé signe de Romana. Lorsque la porte d'entrée est cutanée, une lésion ulcéro-nécrotique appelée chagome peut être notée.

Passée la phase aiguë, il s'établit un état d'équilibre entre le parasite et le système immunitaire et l'évolution naturelle se fait vers une phase chronique. Celle-ci comporte 3 tableaux : une atteinte myocardique, une atteinte digestive et une forme dite indéterminée. La cardiomyopathie représente 10 % à 30 % des formes chroniques et s'ex prime après environ 10 à 20 ans d'infestation. Elle est la conséquence d'une nécrose cardiomyocytaire et d'une cicatrisation fibreuse, responsables d'une dilatation ventriculaire, de microanévrismes de la pointe du ventricule gauche, typiques et quasi-pathognomoniques dans ce contexte. Il existe des atteintes du faisceau de His ainsi qu'une dysrégulation du système nerveux autonome favorisant les troubles du rythme et de la conduction (J.A Benitez, Caracas, Vénézuéla). Le tableau clinique associe palpitations, malaises, douleurs précordiales et signes d'insuffisance cardiaque. C'est enfin une cause fréquente de mort subite en zone d'endémie. Les modifications échocardiographiques au cours du traitement des formes chroniques ne sont pas corrélées à la négativation de la parasitémie (G. Sanchez, Santiago, Chili). Les biopsies endomyocardiques montrent que les lésions fibreuses prédominent au stade de cardiomyopathie. Pourtant, la recherche de parasites par PCR demeure positive, justifiant la réalisation d'un traitement curatif quel que soit le stade de la maladie (W. Apt, Santiago, Chili). L'atteinte digestive est dominée par la survenue d'un

mégacœsophage et plus rarement d'un mégacolon. La symptomatologie est celle de ces deux affections (dysphagie, constipation), sans aucune spécificité liée à la maladie de Chagas. Les patients porteurs de formes digestives présentent également une atteinte du système nerveux parasympathique cardiaque, comme en atteste l'altération de la variabilité sinusale mise en évidence par Holter ECG (D. Correia, Uberaba, Brésil).

La forme indéterminée peut être comparée à une forme latente asymptomatique. Elle représenterait de 50 % à 70 % des formes chroniques.

### • Diagnostic

Le diagnostic de maladie de Chagas doit être évoqué chez un sujet jeune, vivant en zone d'endémie. Des facteurs de risques tels que les transfusions sanguines avant mise en place des contrôles systématiques ou les antécédents maternels de trypanosomose doivent être recherchés.

Sur le plan biologique, le diagnostic de certitude repose sur la positivité d'une des méthodes de diagnostic direct. Le xénodiagnostic de Brumpt, qui consiste à rechercher *T. cruzi* chez la punaise après piqûre puis incubation, reste le gold standard. Les techniques de PCR effectuées sur les déjections des triatomes (PCR-D) (I. Zulantay, Santiago, Chili) ou technique de PCR effectuée sur le sang du patient (PCR-B) sensibilisent beaucoup la recherche, notamment à la phase chronique. Des techniques de diagnostic direct sur le sang (frottis, goutte épaisse) peuvent être utiles lors de la phase aiguë. Un diagnostic post-mortem peut être établi par l'analyse histologique de la langue des patients et permettre ainsi une meilleure compréhension de la maladie par le biais des anomalies morphologiques observées, incluant une importante atteinte inflammatoire (S.A.L. Pereira, Uberaba, Brésil).

Les méthodes sérologiques par immunofluorescence indirecte et Elisa n'ont qu'une valeur d'orientation, étant donné les réactions croisées qui existent avec les leishmanioses viscérales, la lèpre et *T. rangeli*. Cependant, dans les zones exemptes de ces dernières affections, une positivité de ces tests peut confirmer le diagnostic. Selon W. Apt, la négativation de la réaction de déviation du complément permet de confirmer la guérison complète après traitement.

### • Traitement

Les deux traitements de référence demeurent le nifurtimox (NF) et le benznidazole (BNZ). Tous les stades de la maladie doivent bénéficier d'un traitement à l'exception du stade chronique en phase terminale. Le traitement permet d'obtenir une guérison parasitologique et sérologique dans 60 % à 80 % des cas. Le don d'organe d'un sujet atteint est possible à condition de traiter le donneur 15 jours avant et le receveur 15 jours après la transplantation. Lors d'un accident d'inoculation, il convient d'administrer un traitement par BNZ de 10 jours.

La recherche pharmacologique de nouveaux traitements n'a malheureusement pas encore dépassé le stade de l'expérimentation animale, ce qui renvoie la commerciali-

sation de nouveaux principes actifs à plus d'une dizaine d'années. L'itraconazole et l'allopurinol présentent l'avantage d'occasionner moins d'effets secondaires que les molécules de référence, mais restent encore au stade de l'évaluation clinique (G. Sanchez, Santiago, Chili). Enfin, une composante de la recherche porte sur des produits naturels actifs sur le trypanosome afin de limiter la survenue d'effets toxiques, comme les diterpénoïdes naturels actuellement à l'étude au Venezuela (D. Ajami, Caracas, Vénézuéla) ■

Internes N. Prat et C. Gallineau  
Médecin en chef L. Fourcade.

## LEISHMANIOSES

Les leishmanioses, qui ont fait l'objet de 7 communications orales et de plus de 60 posters, restent très répandues au XXI<sup>e</sup> siècle : 350 millions de personnes, dans 88 pays, sont encore exposées. La prévalence mondiale, toutes formes confondues, est estimée à 12 millions. L'incidence annuelle des leishmanioses cutanées (LC) est d'environ 1 500 000, dont 90 % des cas en Afghanistan, Algérie, Arabie Saoudite, Brésil, Iran, Irak, Pérou et Syrie.

### • Epidémiologie

L'épidémiologie a constitué une part importante des communications. J. Alvar (Genève, Suisse) a présenté le programme de lutte et de contrôle de l'OMS pour les leishmanioses. Cinq centres principaux participent à ce programme, en Colombie, Tunisie, Espagne (Madrid), France (Montpellier), Ouzbékistan. Leur mission est de standardiser les protocoles de recherche, de diffuser l'information scientifique et technique, de mener les essais cliniques (notamment chez les enfants et les sujets infectés par le VIH) et de renforcer la prévention. Ils sont secondés dans ces tâches par quatre autres centres : USA (Atlanta), Brésil, Soudan, Inde. L'OMS pilote trois programmes. Le premier en Afghanistan où est observée une recrudescence importante des LC dues à une espèce anthroponotique, *L. tropica* : 2,7 % de la population présente des lésions actives, 22 % des cicatrices, l'incidence est de 2,9 %. Le second programme concerne 3 pays d'Asie du Sud : Népal, Inde, Bangladesh. *L. donovani* est impliquée dans les leishmanioses viscérales (LV) et dans les LC post Kala-azar, ici fréquentes. Dans ces zones, la leishmaniose avait été bien contrôlée par les pulvérisations de DDT lors des programmes de lutte contre le paludisme mais depuis leur interruption, le nombre de cas augmente à nouveau. L'OMS envisage une réduction de l'incidence à 1/10 000 d'ici 2015. Enfin, le troisième programme concerne la LV dans la Corne de l'Afrique, Soudan et Ethiopie. L'association à la dénutrition et à l'infection VIH rend l'évolution ici incertaine.

Z. Fouatih (Oran, Algérie) a rapporté la situation épidémiologique actuelle dans son pays. La région connaît une recrudescence de la maladie depuis 2002. Ainsi, en 2003, plus de 14 000 cas de leishmanioses, toutes formes confon-

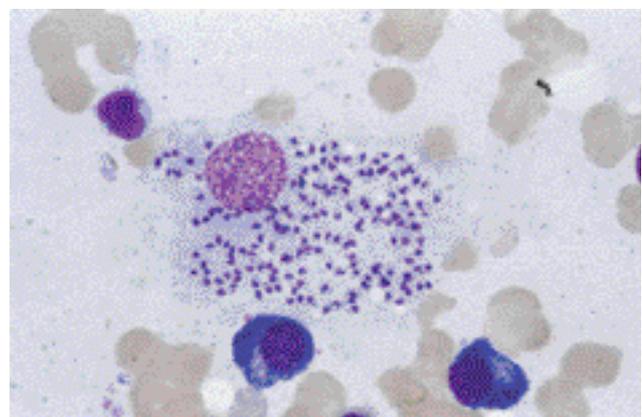
dues, ont été déclarés avec une nette extension vers le centre et l'ouest du pays. A Oran, jusque là indemne, 10 cas ont été recensés. On suspecte des modifications écologiques et le développement d'un réservoir au sein même des villes côtières. Des stratégies de prévention sont initiées. S. Tebbal (Batna, Algérie) s'est plus particulièrement intéressé aux formes cutanées, essentiellement dues à *L. major*, espèce zoonotique, endémique dans le sud algérien. Une étude rétrospective portant sur 415 cas suivis de 1996 à 2005 dans la région de Batna a montré une progression de l'affection vers le nord, avec prédominance des formes humides. Plusieurs hypothèses sont avancées : nouveau réservoir animal, changements climatiques favorisant la prolifération des vecteurs, transplantation d'une population non immune.

La leishmaniose est toujours endémique en Tunisie d'après N. Haouas (Monastir, Tunisie) : LC dans le centre et le Sud, LV dans le nord. L'identification isoenzymatique de 128 souches a montré le premier cas de LV à *L. infantum* dans le centre du pays, la large distribution de *L. major* dans le centre et le sud, la progression vers le centre et le nord de *L. killicki*, initialement identifiée dans la région de Tataouine.

Dans le Nouveau Monde, l'incidence des LC est croissante : plus 151 % au Brésil, particulièrement dans le nord et le nord-est (C. Corbett, Sao Paulo, Brésil). Une première étude menée en Colombie (R. Cardenas, Norte de Santander, Colombie) confirme l'impact des variations climatiques sur l'incidence des LC. En Guyane (B. Rotureau, Cayenne), le complexe *L. (V) guyanensis*, à l'origine de formes localisées ou disséminées, reste largement prédominant, avec plus de 90 % des cas, et réparti sur tout le territoire.

Au Sri Lanka, (*T. Agatsuma*, Japon), considéré comme indemne de leishmaniose jusqu'en 1992, des cas récents sont décrits. Une identification des souches effectuée à partir de 11 patients a mis en évidence *L. donovani*. A ce jour, le vecteur et le réservoir ne sont pas connus.

Les britanniques ont rapporté l'expérience de leurs forces armées (M.S. Bailey, Camberley et N.J. Beeching, Liverpool, Royaume Uni). Les LC constituent une importante cause de morbidité lors de l'entraînement des troupes en forêt équatoriale au Belize. En Irak, 10 cas ont été rap-



Leishmanies © M. Morillon.

portés en 2004 mais, après les 650 cas observés depuis avril 2003 au sein de l'armée américaine, une augmentation de l'incidence est attendue dans l'armée britannique. En Afghanistan, où *L. tropica* est endémique en zone urbaine, 19 cas de LC ont été notifiés chez 120 soldats stationnés près de Mazar-e-Sharif. La dissémination lymphatique (10 cas) est inhabituelle. L'identification des souches par PCR a retrouvé *L. major* dans 14 cas.

Outre l'épidémiologie, les aspects cliniques, diagnostiques et les avancées thérapeutiques ont été abordés. La LC est caractérisée par un large polymorphisme, sans parallélisme strict entre une espèce de leishmanies et une présentation clinique particulière. Ainsi, M. Ben Saïd (Sousse, Tunisie) rapportait 10 cas de LC sporotrichoïde. Cette forme clinique, fréquemment observée avec *L. braziliensis*, est rare en Tunisie, zone d'endémie à *L. major*.

#### • Diagnostic

La confirmation diagnostique repose sur le frottis et les cultures sur milieux spéciaux. R. Azaiez (Monastir, Tunisie) montre l'intérêt de la PCR. Dans une étude menée en Tunisie, 820 patients suspects de LC ont été prélevés pour examen direct, cultures et PCR. La sensibilité de la PCR a été de 98,9 %, contre 82,4 % pour l'examen direct et 19,2 % pour la culture. Ces résultats concordent avec les données de la littérature (sensibilité variant de 60 à 100 %). Par ailleurs, 95 cas étaient positifs uniquement en PCR. Cette technique, rapide, améliore la qualité du diagnostic biologique et constitue un complément intéressant de l'examen direct. A. Fata (Mashhad, Iran) s'est intéressé aux corrélations entre les manifestations cliniques et le statut immunitaire des patients. Dans une étude cas-témoins menée durant 20 mois, il a montré que les taux d'IgG et d'IgM sont significativement plus bas dans les leishmanioses cutanées diffuses (LCD) que dans les formes localisées (LCL) et chez les sujets sains. De plus, les réponses au traitement standard par glucantime sont différentes : 100 % de guérison en cas de LCL versus 28,57 % en cas de LCD.

#### • Traitement

Les difficultés thérapeutiques chez les immunodéprimés ont été soulignées. M. Guffanti (Milan, Italie) rapportait un cas de LC post-Kala azar observé chez un patient infecté par le VIH. Les lésions cutanées sont apparues 3 mois après le traitement de la LV. Le diagnostic a été confirmé par PCR et culture. Cinq traitements de 28 jours de miltéfosine conduits à 15 jours d'intervalle n'ont permis qu'une amélioration clinique transitoire suivie de rechute. La guérison a été obtenue par un traitement prolongé par amphotéricine B liposomale. Le deuxième cas présenté par S. Tebbal (Batna, Algérie) était un patient atteint de LCD, sous corticothérapie générale pour une polyarthrite rhumatoïde, en échec thérapeutique après quinze jours de glucantime. Une deuxième cure, administrée après l'arrêt des corticoïdes a entraîné la guérison. Dans la LC, les traitements classiques utilisant les antimoniés par voie locale ou générale restent encore en faveur dans le

monde. Les britanniques (N.J. Beeching, Liverpool, Royaume Uni) indiquent leur algorithme thérapeutique établi sur les critères suivants (i) Ancien ou Nouveau Monde, (ii) forme clinique simple ou complexe, (iii) identification d'espèce ou non.

Pendant les formes graves, cutanées disséminées (LCD) ou cutanéomuqueuses (LCM) s'avèrent souvent résistantes aux antimoniés et à la pentamidine. Suite à l'utilisation de la miltéfosine dans les LV, des essais ont été menés dans la LC. Ainsi, une étude conduite en Bolivie et au Vénézuéla (G. Anders, Francfort, Allemagne) sur des LCM et LCD a conforté l'intérêt de cette molécule, administrée par voie orale, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la prise en charge des LC sévères ■

Internes E. Philippon et C. Gramond  
Médecin en chef C. Chouk

---

## TOXOPLASMOSE AIGÜE SÉVÈRE DU SUJET IMMUNOCOMPÉTENT : UN FOYER AMAZONIEN ?

---

La primo-infection aiguë par *Toxoplasma gondii* est un événement fréquent et cosmopolite, volontiers asymptomatique ou responsable d'une polyadénopathie fébrile bénigne chez le sujet immunocompétent non gravide. La contamination se fait le plus souvent par l'ingestion de viande insuffisamment cuite ou par contact avec les déjections de chat, principal hôte définitif.

Depuis une dizaine d'années, quelques dizaines de cas sporadiques de toxoplasmose aiguë survenus chez des patients immunocompétents ont été décrits. La présentation clinique typique est un syndrome infectieux sévère, parfois léthal, avec amaigrissement massif, fièvre élevée prolongée, hépatosplénomégalie, pneumopathie bilatérale grave quasi-constante, les atteintes cérébrales et/ou cardiaques étant inconstantes. Les tests sérologiques classiques confirment l'infection toxoplasmique aiguë qui relève alors du traitement de référence par sulfadiazine et pyriméthamine.

Dans plus de la moitié des cas décrits, la contamination a eu lieu en Guyane française. Les neuf dixièmes de ce territoire français d'outre-mer sont couverts par la forêt amazonienne, connue pour la richesse de sa faune et de sa flore. Un certain nombre d'habitants, de militaires ou de voyageurs sont en contact avec différents mammifères tropicaux (herbivores, rongeurs, carnivores) par leurs conditions de vie, leur emploi ou leurs loisirs en forêt. L'enquête épidémiologique (F. Djossou, Cayenne, Guyane Française) a individualisé quelques facteurs de risque de contamination : séjour en forêt profonde, consommation de viande de gibier insuffisamment cuite, ingestion d'eau possiblement souillée par des oocystes. L'absence de chats domestiques ou sauvages dans l'entourage des malades a fait évoquer un autre réservoir animal. Une étude a ainsi identifié une séroprévalence de 40 à 60 % pour les espèces non carnivores, probablement infectées par l'ingestion d'oocystes éliminés sur le sol ou dans l'eau par des félins



Remise du prix du poster par le Professeur Charmot à M. Demar © IMTSSA.

sauvages tels que jaguars et pumas. Des avancées ont été obtenues récemment par l'investigation (M. Demar, Cayenne, Guyane Française) d'une épidémie de primo-infections toxoplasmiques sévères chez des sujets immunocompétents (deux formes multiviscérales, deux formes congénitales) survenue en 2003 à Patam, village du Surinam situé sur la frontière avec la Guyane Française. Il en ressort que la majorité des habitants du village n'étaient pas immunisés contre la toxoplasmose et que les souches cultivées à partir des cas étaient génotypiquement identiques aux souches européennes, mais atypiques. En revanche, l'enquête épidémiologique n'a pas permis d'identifier de lien entre les malades, ni de source environnementale de contamination pour cette épidémie communautaire. Par ailleurs, le typage moléculaire par la technique des microsatellites d'une souche de *T. gondii* cultivée à partir d'un jaguar sauvage séropositif (*Panthera onca*) a montré son atypie génétique, ne permettant pas son classement dans l'une des trois lignées génétiques connues. Il semble donc exister un cycle propre à la forêt néotropicale, impliquant les félinés sauvages et leurs proies. Ce travail a été couronné par un prix de poster ■

Internes H. Daligand et G. Weber  
Médecin en chef F. Simon

## BILHARZIOSE À *SCHISTOSOMA MEKONGI* : UNE ENDÉMIE EN VOIE D'ÉRADICATION ?

La bilharziose à *Schistosoma mekongi*, en dépit d'une aire de répartition très limitée, reste un problème de santé publique dans les régions qu'elle touche. Un atelier de travail réuni autour de C. Dumurgier (Phnom Penh, Cambodge) faisait le point sur le programme cambodgien d'éradication de cette parasitose.

S. Odermatt (Bâle, Suisse) a rappelé l'histoire et l'épidémiologie de la maladie. Décrite en 1957 sur l'île de Khong (Laos), puis en 1968 dans le village de Kratie (Cambodge), cette bilharziose a été par la suite négligée puis oubliée du fait de l'état de guerre qui a dévasté la région. Aussi, aucun nouveau cas n'a été déclaré de 1975 à 1992. La maladie a été « redécouverte » en 1992 à travers des tableaux atypiques attribués initialement au paludisme. Le climat politique redevenu favorable a permis la prise en charge de cette parasitose par les autorités sanitaires cambodgiennes soutenues par une coopération internationale active (MSF, OMS, Institut tropical Suisse...). Ces autorités ont mis en place un programme national d'éradication comprenant la formation des équipes, les études malacologiques et un traitement de masse.

L'aire de répartition de *S. mekongi* s'étend le long du Mékong sur environ 30 km au Laos, 100 km au Cambodge et le long de quelques affluents. Les foyers les plus connus sont l'île de Khong et les villages flottants de pêcheurs à Kratie. L'hôte intermédiaire, *Neotricula aperta* vit sur les rochers immergés. Les foyers sont par conséquent localisés aux villages proches des berges rocheuses ou de rochers immergés, alors que les villages situés près d'une rive sableuse sont plus épargnés. L'éradication de l'hôte intermédiaire est rendue difficile par son habitat, le réensemencement à partir des affluents en amont et le débit du fleuve en saison humide. Enfin, le réservoir n'est peut-être pas exclusivement humain, des chiens et des porcs ayant été trouvés porteurs de *S. mekongi*.

Les activités à risques sont classiques : baignade, toilette, lessive, pêche, orpaillage... Les contacts avec l'eau sont nombreux pour ces communautés de pêcheurs vivant dans des villages flottants dans des conditions d'hygiène fécale précaires. Le risque est accru pendant la saison sèche avec les basses eaux, de février à avril.

L'OMS estime qu'environ 80 000 personnes sont exposées au Cambodge et 60 000 au Laos. Dans une étude réalisée en 1994 et 1995 dans 20 écoles, la prévalence atteignait jusqu'à 90 % de la population de certains villages. La maladie touche surtout les sujets jeunes, entre 10 et 14 ans. Du fait de l'infection quasi simultanée de la population en période sèche, les premiers signes cliniques, aspécifiques, apparaissent d'avril à mai avec un prurit suivant la baignade et une dermatite, puis de juin à juillet une fièvre nocturne, différente de la classique fièvre de Katayama (*S. japonicum*). Dans les semaines suivantes apparaissent des douleurs abdominales et une diarrhée muco-sanglante. Ensuite au cours des ans, apparaît l'hépatosplénomégalie qui révèle l'hyperten-



Baignade dans le Mékong © M. Morillon.

sion portale. Chez l'enfant s'ajoutent un retard statural et un retard pubertaire. Les conséquences sociales sont importantes : les sujets atteints sont inaptes au travail, les jeunes filles impossibles à marier. L'impact socio-économique est important du fait des complications de l'hypertension portale : cachexie, splénomégalie, hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes, grevées d'une lourde mortalité.

Les traitements par praziquantel pendant 4 mois permettent une évolution favorable sans pour autant éviter des récurrences de poussées d'ascite qui, notamment pendant la grossesse, peuvent entraîner des avortements.

C. Saem, (Kratie, Cambodge) a décrit les quatre volets de la campagne cambodgienne de lutte. Il s'agit en premier lieu d'éducation sanitaire, bien que les habitudes soient difficiles à changer en raison de l'importance et de la proximité de l'eau dans la vie de ces populations : information sur la maladie, construction de puits pour limiter les contacts avec le fleuve, promotion de la baignade vers les bancs de sable, le plus loin possible des rochers, hygiène fécale avec construction de latrines et interdiction de déféquer dans l'eau, enfin préférence de l'eau du puits pour la boisson ou le ménage. Le deuxième volet a reposé sur le traitement de masse par une dose unique de praziquantel, 40 mg/kg, de 1995 à 2002. Seuls les enfants de moins de 2 ans et les femmes enceintes en ont été exclus. Ainsi, 85 % des 45 000 personnes vivant dans cette région ont reçu ce traitement standard, associé au mébendazole (500 mg) pour traiter d'éventuelles co-infections par des parasites intestinaux. Ces campagnes furent annuelles. L'importance du soutien des autorités locales, des enseignants et de l'éducation du personnel de proximité a été souligné. Depuis 2002, ce traitement est devenu ciblé. Le troisième volet du plan comporte la formation des personnels de santé, des enseignants et des autorités locales afin de renforcer la connaissance de la maladie (« ne pas l'oublier ») et de maintenir la vigilance des équipes de surveillance épidémiologique.

Enfin le quatrième volet est la surveillance épidémiologique. Quatre écoles sentinelles des rives du Mékong ont été sélectionnées. L'évaluation y est pluriannuelle par questionnaire, examen clinique, examen parasitologique des

selles, sérologie (test spécifique mis au point par l'équipe japonaise de H. Matsuda) et échographie hépatique pour évaluer le retentissement de l'hypertension portale. Depuis 2002, les résultats sont encourageants avec une diminution nette de la prévalence de la maladie et l'absence de nouvelles hépatomégalies chez les enfants. En 2004, aucun prélèvement de selles n'a été trouvé positif pour *S. mekongi* et en 2005, la prévalence est estimée inférieure à 1 %. Pour le futur, les autorités cambodgiennes envisagent l'élimination de la schistosomiase maladie en 2010 ainsi que la disparition des cas sévères. H. Matsuda (Tochigi, Japon) a présenté ses travaux concernant le développement d'une technique Elisa de diagnostic rapide. Elle devrait permettre d'améliorer la surveillance épidémiologique le long du Mékong. Le test a été développé initialement à partir d'antigènes de *S. japonicum*, remplacés depuis 2003 par des antigènes de *S. mekongi* obtenus en culture sur souris. Enfin, le test a été sensibilisé par l'ajout de SMP. En pratique, le nombre de patients présentant des anticorps détectables par cette méthode diminue parallèlement à celui des positifs lors des examens de selles.

La prise en charge chirurgicale des complications de l'hypertension portale est également envisagée. C. Dumurgier (Phnom Penh, Cambodge) a présenté l'expérience de l'hôpital Calmette de Phnom Penh concernant 11 patients ayant eu au moins une hémorragie digestive haute, éligibles pour une intervention de dérivation. En l'absence de possibilité de traitement endoscopique à cette époque, le traitement a été chirurgical d'emblée. La stratégie opératoire a évolué depuis la dérivation porto-cave latéro-latérale à débit minimum jusqu'à l'anastomose spléno-rénale terminale latérale associée à la splénectomie. Des biopsies hépatiques per-opératoires ont été effectuées chez 7 patients, montrant un haut degré de fibrose (D. Monchy, Phnom Penh, Cambodge), aspect qui contraste avec les autres schistosomioses (*S. mansoni* et *S. japonicum*) et la présence d'œufs de schistosomes.

Sur un suivi de 36 mois, un seul patient est décédé, à J10. On notait également une occlusion intestinale sur bride réopérée avec succès et 4 ascites post-opératoires résolutive. Les 10 patients ont pu reprendre une activité normale.

La bilharziose à *S. mekongi* semble donc en voie d'être contrôlée au Cambodge du fait d'un programme de lutte nationale efficace. Cependant, l'éradication complète semble difficile à envisager. En effet, en amont du fleuve, au Laos, le programme de lutte est encore à l'étude. De plus, l'épandage de molluscicides est inefficace en raison du débit du fleuve, de l'habitat de *N. aperta* dans les rochers et du réensemencement en amont par les affluents. Enfin, l'existence probable d'un réservoir animal, en partie confirmée, rendrait illusoire tout programme d'éradication.

La question du risque pour les voyageurs a été posée. Aucun cas n'a été signalé jusqu'à présent mais le tourisme au Laos se développe depuis peu, notamment sur l'île de Khong... ■

Internes J.P. Freiermuth et F. Sauvet  
Médecin chef des services M. Morillon

## L'ULCÈRE DE BURULI

Plusieurs communications affichées étaient consacrées aux ulcères à *Mycobacterium ulcerans* (UMU) ou ulcères de Buruli. A. Sow (Dakar, Sénégal) rappelle l'importance croissante de l'UMU au Soudan où, en 2002, 578 cas ont été rapportés en moins de 6 mois dans le camp de réfugiés de Tambura. Le rôle d'un insecte aquatique dans la transmission de la maladie étant maintenant admis depuis 2003, il insiste sur la nécessité d'une éducation sanitaire dans les écoles et au sein des familles africaines. Les enfants jouant pieds nus dans l'eau sont les plus exposés, 90 % des cas concernent les membres inférieurs.

F. Nackers (Bruxelles, Belgique) s'est interrogé sur le lien entre une éventuelle hémoglobinopathie sous jacente et l'UMU, notamment dans sa localisation osseuse. Son étude porte sur 181 cas d'ulcère, dont 47 ostéomyélites, et 242 cas témoins. L'électrophorèse de l'hémoglobine a objectivé une hémoglobinose S ou C dans respectivement 30 % et 27 % des cas. Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre les variations génotypiques de l'hémoglobine (SS, SC, AS, AC...) observées et un taux plus important d'ulcère de Buruli, toutes formes confondues, par rapport à la population témoin. Par contre, en appariant sur l'âge, le sexe et le lieu d'habitation, la population témoin au groupe d'ostéite par UMU, il apparaît une relation significative ( $p=0,047$ ) faisant suspecter un rôle facilitant de l'hémoglobinopathie pour le développement osseux de la mycobactérie. Les formes pré-ulcéraires, nodules indolores ou papules aux membres, inquiétant peu l'enfant africain, passent souvent inaperçues et c'est au stade d'ulcères parfois étendus que la maladie est diagnostiquée, le seul recours thérapeutique étant alors la chirurgie par excision-greffe.

Toute la difficulté est d'affirmer précocement le diagnostic d'UMU : les outils biologiques disponibles sur le terrain sont la recherche de BAAR sur frottis après coloration de Ziehl-Neelsen (positive seulement une fois sur trois) et l'histologie cutanée (nécrose dermo-hypodermique typique avec présence de BAAR). La culture se heurte aux exigences du bacille (croissance lente à 30°C) et à sa sensibilité aux méthodes de décontamination rendue nécessaire par le caractère septique du site de prélèvement. C'est pourquoi ont été développés les techniques d'amplification génique (PCR) qui ne sont réalisables pour l'instant que dans des laboratoires de recherche. D. Diaz (Bâle, Suisse) s'est intéressé au développement d'un sérodiagnostic grâce à la détection des antigènes de la mycobactérie par des anticorps monoclonaux. Mais les difficultés rencontrées sont nombreuses compte-tenu des similitudes antigéniques entre les différentes mycobactéries, notamment avec *Mycobacterium tuberculosis*.

Sur le plan thérapeutique, la chirurgie demeure essentielle mais une antibiothérapie bactéricide, comportant une association de rifampicine + amikacine (ou streptomycine ou fluoroquinolone) durant 3 mois minimum limite très probablement les récurrences et l'extension de la maladie. S. Lefrançois (Paris) rapporte l'activité de ces différents antibiotiques *in vitro* et chez la souris. En pratique, les modalités

de prescription restent complexes sur le terrain en raison du coût des antibiotiques, de leurs modalités d'administration orale ou parentérale, de leurs effets secondaires non négligeables, surtout chez les enfants qui sont les plus touchés par la maladie. L'avenir est peut-être dans une meilleure compréhension des processus de lyse hypodermique par la mycolactone (exotoxine nécrosante sécrétée par la mycobactérie) et des réactions immunitaires de l'hôte. Le rôle possible d'un déficit en IFN- $\gamma$  chez l'enfant a été évoqué par E. Peduzzi (Bâle, Suisse). Quant à la prévention, l'identification précise des acteurs de la transmission (punaises d'eau...) permettra peut-être d'envisager des procédés de lutte entomologique ■

*Internes F. Verdier et M. Berend  
Médecin en chef J.J. Morand*

## MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES

La session sur les méningites à méningocoques s'est ouverte sur un rappel historique. Voyageant sur les traces du Mahdi, B. Greenwood (Londres, Royaume Uni) a rappelé que les premières épidémies au Soudan datent probablement de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Le rôle du pèlerinage à la Mecque et des pèlerins dans la propagation de la maladie le long des routes à travers le Sahara est probable. Il est toujours d'actualité puisque, en 1987 et en 2000, deux épidémies mondiales ont débuté en Arabie Saoudite. En 1963 le médecin général Lapeyssonnie a décrit la ceinture de la méningite qui porte désormais son nom : « il s'agit d'une étroite bande de terrain courant de l'Atlantique à la Mer Rouge et comprise entre le 4<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> degré de latitude nord où l'on trouve en permanence un état endémo-sporadique élevé et le retour inlassable de grandes poussées épidémiques apparaissant à des espaces de temps plus ou moins réguliers ».

Le suivi épidémiologique des souches de méningocoque utilise actuellement la biologie moléculaire. Il est réalisé par la technique de « multilocus sequence typing » (MLST). Il s'agit de séquencer 7 loci ce qui permet d'attribuer à chaque méningocoque sa séquence type (ST). P. Nicolas (IMTSSA, Marseille) et D. Caugant (Oslo, Norvège) ont montré, par cette technique, que trois séquences types ont été responsables des grandes pandémies de 1988 à nos jours. Le ST-5 a marqué de son empreinte la période de 1988 à 2001. Le ST-7, apparu en 1997, est actuellement le plus fréquemment isolé. Ces deux séquences types correspondent au sérotype A et ont été responsables de centaines de milliers de cas de méningite. Après l'épidémie en Arabie Saoudite de 2000, on a noté une augmentation du nombre de cas dus au méningocoque W135 ST-11 qui a abouti à une épidémie en 2002 au Burkina Faso, à la première imputable à ce sérotype en Afrique. Des souches appartenant à ce ST-11 sont à présent isolées dans tous les pays de la ceinture de la méningite, ce qui inquiète les pays limitrophes du Burkina Faso.

Ces inquiétudes justifient une surveillance épidémiologique renforcée. M.P. Preziosi (Genève, Suisse) a pré-

senté un protocole de surveillance mis en place par l'OMS en coopération avec 13 pays africains, en donnant l'exemple de trois d'entre eux : le Burkina Faso, le Niger et le Mali. Depuis trois ans le centre de surveillance pluri-pathologique (MDSC Multi-disease surveillance centre) de Ouagadougou envoie chaque semaine à l'OMS les données de la surveillance clinique et biologique qu'il a recueillies. Ces données sont classées géographiquement en fonction de leur district d'origine. Cette approche de la surveillance en temps réel dans ces zones à risque donne la possibilité de réagir rapidement en cas d'épidémie. Le manque de laboratoire terrain en périphérie, la difficulté de transporter des échantillons de LCR ou des isolats de méningocoque, ont favorisé l'émergence de nouvelles techniques. P. Boisier (Niamey, Niger) rapporte l'expérience du Niger qui a mis en place au sein de son réseau une surveillance des méningites par PCR dès 2003. Cette technique, réalisée à Niamey sur les échantillons de LCR au laboratoire de référence du CERMES, permet le diagnostic *a posteriori* des méningites à méningocoques A, B, C, W135, Y, ainsi que des méningites à *Haemophilus influenzae* b et à *Streptococcus pneumoniae*. L'avantage essentiel de la PCR est de pouvoir conserver le LCR au froid et de l'analyser plus tard, après la collecte et le transport. Bien que le résultat différé ait peu d'intérêt pour le malade, il fournit des données épidémiologiques capitales pour comprendre l'épidémiologie des méningites bactériennes. Sur 1 651 échantillons de LCR analysés entre novembre 2002 et mai 2003, 778 (47,1 %) ont été trouvés positifs : 661 (85 %) pour *Neisseria meningitidis*, 83 (10,1 %) pour *Streptococcus pneumoniae* et 34 (4,4 %) pour *Haemophilus influenzae*. Parmi les méningocoques, 8,5 % étaient du groupe W135, le reste étant essentiellement du groupe A. B. Njanpop-Lafourcade (AMP, Paris) a formé l'équipe du laboratoire de référence de Bobo Dioulasso (Burkina Faso) à la pratique de la PCR. Entre 2002 et 2003, ils ont ainsi testé 1 645 échantillons de LCR dont 560 prélevés de méningites bactériennes. Parmi ces derniers ils ont retrouvé 281 *Neisseria meningitidis* (50 %), 193 *Streptococcus pneumoniae* (34 %) et 86 *Haemophilus influenzae* (15 %). Une étude rétrospective comparant la PCR et la mise en culture du LCR montre une meilleure sensibilité de la PCR.

Les deux expériences du Niger et du Burkina Faso montrent qu'il est possible d'implanter avec succès en Afrique subsaharienne, un laboratoire de référence pour le diagnostic des méningites bactériennes par PCR. Cet outil apparaît aujourd'hui comme capital dans le suivi épidémiologique des méningites. Cependant cette méthode est à réserver à des centres de référence et confiée à des techniciens expérimentés. Elle ne peut pas se substituer à la bactériologie classique.

P. Boisier (Niamey, Niger) a présenté la mise en évidence au Niger parmi les souches W135, de 2 clones différents : le ST-11 hypervirulent, et le ST-2881, moins virulent et responsable uniquement de cas sporadiques. Ce dernier pourrait induire une immunité croisée vis à vis des souches W135 de ST-11 avec lequel il partage les antigènes capsu-



Afrique Sahélienne © M. Morillon.

laire et des antigènes de sous type, ce qui pourrait expliquer l'absence de grandes épidémies W135 au Niger.

S. Chanteau (Niamey, Niger) a présenté les résultats de l'étude préliminaire d'un test rapide par immunochromatographie sur LCR pour la mise en évidence des antigènes solubles. Il s'agit de bandelettes sur lesquelles sont fixés des anticorps anti-polysaccharide. Après migration du LCR, les polysaccharides, s'ils sont présents sont capturés puis mis en évidence grâce à un anticorps conjugué. Cette méthode permet de réaliser le groupage des méningocoques A et Y/W135. Comparé à la PCR, ce test atteint une sensibilité de 95,6 % pour le sérotype A et de 100 % pour le sérotype W135, avec une spécificité identique de 96,5 %. Ce test est actuellement en cours de validation au Niger pour le LCR, le sang et les urines. Il sera complété par des bandelettes vis-à-vis des autres sérotypes, de *Haemophilus influenzae* b et de *Streptococcus pneumoniae*. Cette méthode de diagnostic de terrain sera très utile pour la détection précoce des méningites à *Neisseria meningitidis*, elle permettra sans doute de remplacer les tests au latex. L'avantage de ce test par rapport à l'agglutination de particules de latex sensibilisées est sa rusticité : il peut être conservé à température ambiante et sa lecture est plus facile que celle de l'agglutination. Les tests latex sont très chers et ont une péremption souvent courte. Ils doivent être conservés au réfrigérateur et sont très fragiles si des règles strictes d'utilisation ne sont pas respectées. La différenciation rapide des épidémies dues au sérotype A de celles dues au sérotype W135 est capitale pour le choix du vaccin le plus adapté à la situation : soit le vaccin polysaccharidique AC, soit le vaccin trivalent ACW135.

M.P. Preziosi évoque la mise sur le marché pour 2007 d'un vaccin méningococcique A conjugué. Les vaccins polysaccharidiques non conjugués ne sont efficaces qu'à partir de l'âge de deux ans et cette efficacité n'est que de 3 à 4 ans chez l'adulte. Les vaccins conjugués (polysaccharide + protéine) peuvent être administrés à partir de l'âge de trois mois et pourraient donc être inclus dans le PEV. Ils auraient une durée d'efficacité plus longue avec un effet rappel lors des revaccinations. Le Meningitis Vaccine Project (MVP) s'est efforcé de diminuer le prix de la dose (0,4 USD la dose) ouvrant la possibilité d'un emploi à grande échelle en

Afrique. Les auteurs ont présenté le calendrier de développement en phase II et III de ce vaccin très prometteur. Il pourrait à terme diminuer sensiblement le risque d'épidémie due à *Neisseria meningitidis* de sérotype A, comme l'a montré l'exemple britannique de vaccination avec le vaccin C conjugué. L'évolution perpétuelle du méningocoque maintient les experts dans un état de veille permanent et incite à la recherche de solutions diagnostiques et thérapeutiques innovantes ■

Internes P. Carrara et D. Lamban  
Médecin en chef P. Nicolas.

## LA DENGUE

La dengue est devenue l'arbovirose la plus importante par son incidence et constitue actuellement un problème prioritaire pour les populations vivant en zone d'endémie. G. Kouri (La Havane, Cuba) en rappelle les aspects généraux et quelques aspects particuliers propres à Cuba. La dengue est une maladie endémo-épidémique étendue aux régions tropicales et sub-tropicales sur tous les continents. Elle est transmise par des moustiques du genre *Aedes*, notamment par *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. L'OMS classe la dengue parmi les maladies émergentes en raison de son expansion géographique et de son impact sanitaire et économique croissant. En effet, alors que le diagnostic est relativement simple mais pas toujours effectué, il n'existe ni vaccin, ni traitement prophylactique ou curatif. La prise en charge est donc symptomatique alors que l'évolution peut être grave voire létale.

La dengue se présente essentiellement sous 3 formes : asymptomatique la plus fréquente, classique et hémorragique. La forme classique (DF) fut décrite en 1779 et comprend une fièvre avec au moins deux des symptômes suivants : céphalée/douleur rétro-orbitaire, myalgie/arthralgie, rash cutané, quelques signes hémorragiques sans gravité. Le choc septique (DSS) en est la complication la plus redoutée, qui peut survenir brutalement, notamment en fin d'évolution lors du retour à l'apyrexie. Dans la forme hémorragique (DHF), l'état du patient s'aggrave brutalement au 3-5<sup>e</sup> jour avec des manifestations hémorragiques (pétéchies ou ecchymoses, hémorragie gastro-intestinale ou autre). Les examens biologiques montrent alors une thrombocytopénie (plaquettes <20 000/mm<sup>3</sup>), une hémococoncentration (hématocrite >20 % de la normale), des perturbations de l'hémostase et une hypoprotéïnémie. La survenue d'épanchements pleuraux ou péritonéaux signe l'entrée dans le syndrome de choc.

Des cas de dengue ont été rapportés dans plus de 100 pays, et plus de 2,5 milliards de personnes sont exposées à cette infection en milieu tropical. L'OMS estime l'incidence annuelle à 50 millions d'infections par an, avec 50 000 patients hospitalisés pour des formes hémorragiques et 25 000 décès par an. Cette mortalité, affectant souvent les enfants et les sujets jeunes, est corrélée avec l'apparition puis l'extension, depuis les années 60, de cas de dengue grave (DHF ou DSS), sans qu'un facteur de risque spécifique ait pu être identifié. Les facteurs déterminant les diverses formes

de la maladie (asymptomatique, DF ou DHF) sont inconnus. On évoque en particulier la possibilité d'une facilitation de l'infection par des anticorps d'origine maternelle ou développés à l'occasion d'une primo-infection (théorie dite séquentielle due à S. Halstead) ou la responsabilité de variants viraux plus pathogènes. A ce jour cependant, aucune des hypothèses avancées n'a reçu de confirmation ou de démenti absolu.

Le virus de la dengue est un Flavivirus dont on distingue 4 sérotypes différents : 1, 2, 3 et 4. La distribution des 4 sérotypes a évolué dans le temps, avec la propagation de virus provenant souvent du sud-est asiatique. Alors que les sérotypes 1 et 2 prédominaient dans les années 70 en Amérique, ils ont été progressivement rejoints par les sérotypes 3 et 4. Les 4 sérotypes sont actuellement présents presque partout dans le monde, sauf au Moyen Orient (sérotypes 3 et 4 absents) et en Australie (sérotipe 4 absent), créant une situation d'hyper-endémie. Chaque sérotipe peut être responsable des différentes formes cliniques connues de la dengue.

Là où elle a été souvent étudiée (pays à forte transmission), la dengue a été considérée comme une maladie de l'enfant et du sujet jeune. Des études réalisées au Laos (Martinez B, Vientiane, Laos) et à Cuba (O. Castro-Peraza, La Havane, Cuba) ont cependant rappelé que le diagnostic devait aussi être évoqué chez l'adulte, y compris dans les régions où la circulation du virus est quasi permanente.

De plus en plus de cas de dengue importés sont identifiés chez des voyageurs au retour des zones d'endémie. Ils peuvent évoluer vers les différentes formes de la maladie. A Porto Rico, une étude menée entre 2001 et 2004 a permis d'identifier 366 cas cliniques de dengue en retour de voyage, avec une confirmation biologique chez 19 % des patients. Leur âge médian était de 37 ans (8 mois à 72 ans). La forme hémorragique est apparue dans 24 % des cas, 12 patients ont été hospitalisés et un homme de 32 ans est décédé (E. Hunsperger, San Juan, Porto Rico). Les USA connaissent également une recrudescence des cas importés (G. Clark, San Juan, Porto Rico), rendant nécessaire une surveillance renforcée.

Le système de santé français se trouve lui aussi confronté à la dengue avec la médecine du voyage et les épidémies qui touchent les territoires français hors métropole.

C. Peyrefitte (IMTSSA, Marseille) montre que la Martinique et l'île de Saint Martin, où sévissaient jusqu'à présent des sérotypes 1 et 2 responsables d'épidémies saisonnières, ont vu depuis 2003 l'apparition d'un sérotipe 3 probablement issu du Sud-Est asiatique. Les présentations cliniques n'ont pas connu d'aggravation, mais la situation épidémiologique se rapproche actuellement de l'état d'hyper-endémie connu dans le Sud-Est asiatique, avec survenue de cas en périodes interépidémiques. A l'opposé, la Réunion continue de connaître des épidémies très espacées. Une épidémie de dengue 1 a frappé l'île en 2004, 26 ans après la dernière épidémie de dengue 2. Elle a touché au moins 228 personnes dont une majorité de personnes de plus de 30 ans (71 %), mais il n'y a eu ni forme compliquée à type



Dengue hémorragique © Biologie, HIA Laveran

de DSS ou de DHF ni décès (D. Sissoko, Saint Denis, La Réunion).

Les premiers cas de DHF furent décrits en 1958 aux Philippines. Aujourd'hui ils représentent jusqu'à 15% des cas cliniques (G. Clarck, San Juan, Porto Rico ; B. Martinez, Vientiane, Laos ; M. Laille, Papeete, Tahiti), sachant qu'une majorité des patients infectés par le virus de la dengue sont asymptomatiques. Dans cette forme hémorragique, aucun facteur de risque spécifique lié à l'hôte, au moustique ou au virus n'a pu être identifié jusqu'à présent. On peut postuler qu'il n'y a pas un seul facteur favorisant le développement global de la pandémie et des formes DSS et DHF, mais un ensemble de facteurs d'ordre démographique, géographique, socio-économique (accroissement de la population, urbanisation incontrôlée, apport d'eau inadéquat). Plusieurs voies de recherche sont privilégiées.

Les études menées par M. Guzman et ses collaborateurs (La Havane, Cuba) retrouvent comme facteur de risque principal de DHF et DSS la succession, chez les mêmes individus, de deux infections par des virus dengue de sérotypes différents, constatation faite initialement par S. Halstead dans les années 60 aux Philippines. En effet, les épidémies de dengue 1 de 1977 à 1978 provoquèrent l'apparition d'anticorps anti-dengue 1 chez une partie des habitants, puis 20 à 24 ans plus tard les épidémies de dengue 2 et dengue 3 déclenchèrent une augmentation des cas de DHF. Au contraire, les épidémies de 2003-2004 en Martinique et à Saint Martin (sérotipe 3) et l'épidémie de 2004 à la Réunion (sérotipe 1) n'ont pas été accompagnées d'une aggravation clinique des cas de dengue (C. Peyrefitte, Marseille). L'hypothèse de la facilitation par les anticorps ne suffit donc pas à expliquer le déterminisme de la DHF.

Des études récentes laissent supposer une relation entre la sévérité clinique et le polymorphisme génétique viral, lequel est lui-même lié au taux de transmission du virus au sein de la population : l'hétérogénéité virale est maximale en zone d'hyper-endémie (J. Aaskov Brisbane, Australie).

La compréhension du déterminisme des formes graves de la dengue passera peut-être par les travaux entrepris par différentes équipes qui visent à analyser les mécanismes au niveau moléculaire. P. Couissinier-Paris (IMTSSA,

Marseille) a présenté les résultats de recherches qui indiquent un rôle distinct de l'infection des cellules endothéliales vasculaires appartenant à des territoires différents dans le déroulement de la dengue. Les mécanismes mis en jeu pourraient se trouver à l'origine, dans certains cas, de la fuite plasmatisque qui est à l'origine du syndrome de choc.

Face à la menace croissante que représente le dengue, les efforts se concentrent vers la lutte anti-vectorielle et vers la recherche médicale pour une meilleure compréhension de la physiopathologie et la mise au point de vaccins ou de traitement efficaces. Cependant, bien que cette infection soit particulièrement prévalente et non maîtrisée dans le monde tropical, elle fait partie des maladies orphelines pour lesquelles les efforts de recherche restent insuffisants.

La lutte anti-vectorielle est aujourd'hui la seule méthode en mesure de protéger les populations et de limiter les épidémies. De ce fait, malgré les difficultés auxquelles elle se heurte, plusieurs travaux visent à en améliorer l'efficacité. Les études de P. McCall (Liverpool, Royaume Uni), menées en Amérique Latine, montrent l'efficacité de la couverture des citernes et de la pose de moustiquaires imprégnées d'insecticides rémanents aux fenêtres : la densité d'*Aedes aegypti* intradomiciliaires chute immédiatement et les cas cliniques de dengue se raréfient. Cependant, ces méthodes de lutte dépendent largement de l'adhésion des communautés concernées. De nombreuses initiatives ont été lancées à Cuba afin d'impliquer la population dans la lutte antivectorielle, ce qui nécessite un travail pédagogique de présentation de la pathologie et de ses contraintes (P. Van der Stuyft, Anvers, Belgique). La participation de la population à la prise de décision dans le programme de lutte antivectorielle améliore les résultats de protection des citernes d'eau par couvrecle (85,5% vs 22,5%) et par traitement chimique (87,5% vs 65,5%), prolonge la baisse dans le temps du container index (CI) et réduit les sites de reproduction domestiques (29,5% vs 93,6%).

La recherche de vaccins et de nouvelles voies thérapeutiques exige un travail en amont vers une meilleure compréhension de la physiopathologie avec la création de modèles cellulaires et l'identification des différents intervenants à l'échelle moléculaire (P. Couissinier-Paris, IMTSSA, Marseille). De tels modèles constitués à partir de cellules dendritiques sont également utilisés pour différencier les virus sauvages pathogènes des virus vaccinaux sur lesquels travaillent diverses équipes, dont celle de Sanofi Pasteur (C. Hessler, Marcy l'Etoile, France). A terme, ce modèle permettra de tester *in vitro* les futurs vaccins.

Les vaccins en cours d'élaboration sont basés sur différentes approches, allant de la mise au point empirique de souches virales atténuées jusqu'à des techniques très modernes de construction de virus chimères : virus amaril 17D exprimant les protéines d'enveloppe des virus dengue, présenté par T. Monath (Cambridge USA) ou utilisant un vecteur bactérien (W.T. Liu W.T., Taipei, Taiwan). Les vaccins de type chimère (Chimerivax) paraissent très prometteurs et entrent en phase d'essais cliniques. Cependant, ils présentent un risque de relâcher dans la nature des virus nouveaux, totalement artificiels, dont on ne peut pas prédire com-

ment ils évolueront. Une autre voie de recherche consiste à isoler le récepteur moléculaire du virus dans les cellules cibles, chez l'homme et le moustique. La compréhension de l'interaction entre cette molécule et le virus pourrait ouvrir de nouvelles perspectives vaccinales et thérapeutiques. La recherche d'un vaccin est une entreprise difficile dans le cas de la dengue. En effet, il n'existe pas de protection immunitaire croisée entre les différents sérotypes. La variabilité virale au sein de chaque sérotype est importante, non maîtrisée, et ce d'autant plus que la transmission virale est intense. Il s'agit donc de réaliser un vaccin tétravalent, couvrant une variabilité virale étendue (J. Askov, Brisbane, Australie). Des anticorps de spécificité insuffisante générés par un vaccin pourraient s'avérer plus délétères que protecteurs en facilitant l'introduction du virus au sein des cellules monocytaires, ce qui s'exprimerait sur le plan clinique par une fréquence plus importante de DHF et de DSS.

La recherche concerne aussi la mise au point de molécules d'activité antivirale qui pourraient avoir une application thérapeutique. Peu de travaux, encore très fondamentaux, étaient présentés dans ce domaine. J.-L. Romette (Marseille) a pu faire état d'avancées décisives dans le clonage de la polymérase du virus et sa cristallisation, ouvrant la voie pour des études fonctionnelles et structurales nécessaires à l'identification d'inhibiteurs ■

*Internes L. Geraut et N. Juzan  
Médecin en chef H. Tolou.*

## APPROCHE MULTISECTORIELLE DE LA PRISE EN CHARGE DU SIDA

**T.** Barnett (Londres, Royaume Uni) a abordé le douloureux problème des orphelins d'Afrique sub-saharienne (43,4 millions dont 12 millions dus au sida en 2003). En touchant essentiellement les tranches actives de la population, l'épidémie aura des conséquences sociales, économiques et culturelles de plus en plus lourdes. La question de la transmission du savoir et des connaissances se pose dès maintenant : qui seront les médecins, les juristes, les hommes politiques, les enseignants de demain en Afrique ? Comment va se réaliser la reproduction sociale sans la transmission des connaissances ? Il est urgent d'inclure ces paramètres dans les programmes de lutte contre le sida.

R. Grellier (Londres, Royaume Uni) a illustré la nécessité d'une prise en charge multisectorielle en présentant les conséquences de l'épidémie de sida sur l'industrie de la pêche en Afrique. Le programme « Perspectives pour la pêche jusqu'en 2020 » présenté en 2003 par l'IFPRI (International Food Policy Research Institute) et le WFC (World Fish Center), n'a pas tenu compte dans ses projections de l'impact du sida sur le secteur de la pêche. Or, la prévalence de l'infection par le VIH est exceptionnellement élevée parmi les communautés de pêcheurs (30,5 % au Kenya, 24 % en Ouganda). La vulnérabilité de ces communautés peut s'expliquer par différents facteurs : mobilité, importance du temps passé en dehors

du foyer, accès à un revenu journalier dans un contexte général de pauvreté, profil démographique, disponibilité immédiate d'un commerce sexuel dans les ports de pêche, culture d'une certaine « prise de risque ». Dans ces pays où la pêche contribue de manière importante à l'économie régionale voire nationale et où elle est vitale pour la qualité et la quantité des apports nutritionnels, l'impact de l'infection à VIH/sida se fait ressentir bien au-delà du secteur de la pêche.

Le Malawi est un des pays d'Afrique les plus durement touchés par l'épidémie de sida (9 % des 10,6 millions d'habitants seraient séropositifs). Comme dans d'autres pays, depuis 10 ans, des secteurs autres que celui de la santé ont été impliqués dans la lutte contre le sida. S. Choudury (Oxford, Royaume Uni) s'est intéressée plus particulièrement à la réponse apportée dans le secteur éducatif. En effet, l'éducation nationale est le plus grand employeur de fonctionnaires du pays et représente à ce titre un bon « marqueur » de la qualité de l'approche multisectorielle de la lutte contre le sida. Son enquête montre que, malgré des allocations budgétaires pour l'achat de fournitures et de matériels divers, aucune réponse n'a été apportée sur le long terme afin de juguler l'impact du sida sur l'éducation. Une stratégie de lutte dans le secteur éducatif a été initiée en février 2005. Les bailleurs de fonds non gouvernementaux proposent quant à eux d'allouer des fonds, avec des garanties de fonds bloqués pour des actions prioritaires.

Toujours au Malawi, I Makwiza (Lilongwe, Malawi) s'est intéressé aux facteurs limitant l'adhésion du patient au traitement antirétroviral. L'étude a été menée au sein de l'association Lighthouse (le phare), l'un des deux pôles nationaux de traitement par les antirétroviraux. Durant l'étude, les médicaments ont été fournis à prix coûtant aux patients et, depuis peu, gratuitement. Six groupes de discussions et 14 entretiens individuels ont été organisés avec des patients des deux sexes à propos de leur connaissance de la maladie et de sa prise en charge. « Lighthouse » était perçue comme une structure de soins offrant des services de bonne qualité, pour des sommes modiques, avec des personnels accueillants, chaleureux et consciencieux ; les défauts cités étaient la difficulté de maintenir le secret médical, le manque d'intimité induit par les mouvements fréquents des soignants entre les salles de travail, le temps d'attente, le délai nécessaire avant d'obtenir les médicaments, la nécessité de visites répétées.



*Fresque murale, N'Djamena (Tchad), 2004 © Beneditti.*

Concernant la maladie, la plupart des patients connaissaient la différence entre VIH et sida ; ils décrivaient le VIH comme responsable « d'une destruction de l'immunité du corps, d'une perte de la force du corps ». Concernant la transmission, les causes fréquemment rapportées étaient le multi-partenariat sexuel, les échanges de rasoirs, de brosses à dents, de seringues et d'aiguilles non stérilisées ; seuls les hommes ont rapporté comme cause possible la transfusion de sang infecté. Les femmes, elles, incriminaient les guérisseurs traditionnels, mais également les échanges de savon dans les maternités. La compréhension du mode d'action du traitement antirétroviral était bonne : « il combat et affaiblit le virus, il accroît l'immunité, il augmente le nombre de soldats ». Les effets secondaires les plus fréquemment cités étaient l'asthénie, les douleurs abdominales, les éruptions cutanées, les nausées, les dysesthésies. Les conséquences d'une mauvaise observance étaient reliées à « l'inefficacité du traitement, le renforcement du virus, l'acquisition d'une résistance au traitement ». Les raisons du défaut d'observance étaient le coût des médicaments jugé élevé, la difficulté de déplacement, le manque de temps et enfin l'oubli simple. L'arrêt du traitement était principalement motivé par des raisons financières, des responsabilités domestiques, le retrait des mécènes financiers, des effets secondaires et enfin des motifs religieux. Par ailleurs, les hommes trouvaient en majorité important de se confier à leur épouse tandis que les femmes éprouvaient de la peur à se confier à leur mari. Cette étude a permis de mettre en évidence que, malgré la bonne compréhension de la maladie et de son traitement, le coût élevé des médicaments est une menace pour l'observance thérapeutique chez l'ensemble des patients.

K. Peltzer (Le Cap, Afrique du Sud), a évalué l'implication des tradipraticiens africains dans la prévention et le traitement de l'infection à VIH/sida en contexte périnatal dans la province du Kwazulu-Natal. Sachant que 80 % de la population fait régulièrement appel aux services d'un guérisseur, le gouvernement sud-africain a jugé nécessaire de les impliquer dans la lutte à travers des stages d'entraînement qui n'avaient jusqu'alors jamais été évalués. La moitié des guérisseurs savait que la mère pouvait transmettre le virus à son enfant, la plupart connaissait la transmission par l'allaitement, mais certains ne prenaient toujours aucune précaution. Les tradipraticiens constituant un relais privilégié auprès de femmes non informées des risques liés au sida, leur entraînement et leur supervision sont donc essentiels. En retour, ceux-ci apportent aux réseaux de santé conventionnels des informations sur le sentiment des populations vis-à-vis de cette maladie encore jugée « honteuse », des précisions sur certains termes zoulous inconnus des infirmières, et hésitent moins à adresser les cas difficiles à des interlocuteurs connus.

Aujourd'hui, par sa gravité, ses modes de transmission et l'ampleur de sa diffusion, le sida représente un défi qui dépasse le seul cadre des laboratoires de virologie et des services d'infectiologie, singulièrement en Afrique où 25 millions de personnes sont infectées suivant les dernières estimations. C'est une véritable croisade de santé publique que les orateurs de cette session ont prêchée. Les interventions

ont souligné la complexité du problème en insistant sur la nécessité d'une analyse précise des besoins, d'une coordination des moyens spécifiques à chaque culture et à chaque pays et par conséquent, d'une approche multisectorielle ■

*Internes F. Ferrand et E. Le Pape  
Médecin chef des services J.M. Debonne.*

---

## ACCEPTABILITÉ DES PROGRAMMES DE VACCINATION DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT : ASPECTS SOCIOCULTURELS

---

Cette session était organisée conjointement par l'Association Emile Brumpt et la Société de Pathologie Exotique dans le cadre du VII<sup>e</sup> Congrès International de la Société de Pathologie Exotique

A.M. Moulin (Le Caire, Egypte) retrace l'histoire des programmes de vaccination dans les pays en développement. Dès le début du XIX<sup>e</sup> siècle, la diffusion de la vaccine a été extraordinairement rapide, compte tenu des moyens de l'époque, dans de nombreux pays d'Afrique, d'Asie et même d'Amérique avec la « croisière » espagnole de Balmis en 1808, souvent avec le soutien actif des dirigeants locaux. La vaccine, modèle auquel se réfère constamment l'histoire des vaccins, apparaissait comme une technique de masse aisément applicable à un coût relativement bas à des populations entières, un moyen de libérer l'essor démographique et de consolider un appareil d'état désormais impliqué dans la lutte contre les épidémies. Cette vision positive, voire positiviste et optimiste, s'avère inexacte dans le détail. La vaccine, et après elle les autres vaccins, ne sont pas des produits faciles à obtenir, à distribuer et à contrôler dans leur efficacité et leurs conséquences immédiates et à long terme. Leur mise en place suscite dans les populations des affects variés, liés au mode d'administration, aux effets secondaires, au contexte politique et culturel. Si l'histoire des réactions locales, y compris lors des phases finales de l'éradication de la variole, a donné lieu à des travaux approfondis, comme de même au Brésil autour de l'anniversaire de la Révolte du Vaccin à Rio de Janeiro, l'histoire intégrale des vaccins contemporains reste à écrire.

Il existe aujourd'hui, dans les pays du Sud, une certaine confusion dans l'esprit du public, à propos de la signification de la vaccination en général et de l'application de tel vaccin en particulier. La confusion, manifeste lors de certains épisodes violents, par exemple au Cameroun pendant une campagne antitétanique, risque de s'aggraver avec la polysémie croissante du vaccin : vaccin curatif, vaccin anticancéreux, vaccin anticonceptionnel...

Il apparaît à la fois urgent et délicat, de gérer l'héritage complexe de la vaccination historique. B. Assemien (Abidjan, Côte d'Ivoire) analyse la perception des maladies cibles du Programme Elargi de Vaccinations (PEV) dans une région du Nord de la Côte d'Ivoire, où les objectifs de vaccination sont très loin d'être atteints. A Bouna, département semi-rural du Nord-Est de la Côte d'Ivoire, les populations

# Congrès Congrès Congrès



Assistance © IMTSSA.

connaissent le nom de chacune des maladies du programme et d'une manière générale, les causes de leurs manifestations, malgré un taux d'analphabétisme important. La vaccination sous sa forme moderne est connue ; mais son but reste fortement ignoré. Plusieurs causes justifient le retrait des populations face à la vaccination : les effets délétères des vaccins (fièvre, plaie), « l'allongement de la grossesse », l'inutilité des soins tant que l'on est indemne de maladie, la détention de « vaccins » traditionnels, la croyance aux dieux tutélaires. La vaccination moderne reste cependant compatible avec leur vision du monde. L'homme est le chef de famille ; il détient les pouvoirs économiques et/ou magico-religieux. De ce fait, il doit être informé avant que la femme et l'enfant ne soient vaccinés. Par ailleurs, l'enfant n'a pas besoin de plus de santé que ses géniteurs. En d'autres termes, la préoccupation de la société passe par la santé du père qui est économiquement et socialement responsable de la santé de l'enfant. L'absence de prise en compte des aspects socioculturels dans le PEV explique les mauvais résultats de ce programme à Bouna. L'amélioration de ses performances dépendra de l'habileté de ses promoteurs et animateurs.

J. Cook (Paris) fait part d'un travail déjà ancien. A la suite de la campagne « Action Vaccination Togo » de 1988, et à la demande de l'UNICEF-Togo, une étude a été menée sur l'acceptabilité de la vaccination auprès de 120 familles dans trois préfectures de la Région Maritime. Les familles étaient globalement en faveur de la vaccination. Les différences de couverture vaccinale des familles par préfecture reflétaient certaines caractéristiques sociales et culturelles : éducation maternelle, modèles explicatifs des maladies infantiles, religion pratiquée et couverture sanitaire fournie par l'Etat. Bien qu'il soit tentant de considérer ces variables comme déterminantes, nous manquons de données sur l'histoire sociale et politique de ces préfectures ainsi que sur la façon dont la campagne gouvernementale de vaccination a fonctionné. Nous savons au moins que la campagne a été menée de manière autoritaire, avec des menaces, avec convocation de l'ensemble des villageois pendant une journée donnée, sans tenir compte des problèmes locaux (jours de marché, travaux des champs...). La moitié des familles interviewées a dit faire vacciner ses enfants pour éviter des

sanctions. Pour évaluer l'acceptabilité de la vaccination par la population, il est donc nécessaire d'inclure, en plus des variables socioculturelles, des variables descriptives du déroulement du programme, du comportement du personnel de vaccination et des relations politiques entre les collectivités locales et le gouvernement central. Des campagnes de vaccination plus récentes au Togo ne semblent pas avoir changé de stratégie.

Y. Jaffré (Marseille) a exposé les programmes fixes de vaccination dans les dispensaires africains en s'attachant aux rapports soignant-soigné. Malgré de notables efforts et d'importants résultats, près de 50% des enfants de nombreux pays d'Afrique de l'Ouest ne sont pas correctement vaccinés dans l'année suivant leur naissance. L'amélioration de la couverture vaccinale et la pérennisation de cette action de prévention impliquent que l'immunisation soit effectuée au quotidien. Certes, la réalisation de cet objectif pose des questions économiques et techniques. Mais le geste vaccinal, comme toute interaction sanitaire, engage aussi d'autres dimensions plus proprement anthropologiques qu'il importe d'analyser si l'on veut améliorer l'efficacité des services de santé. Il s'agit tout d'abord de décrire comment la proposition préventive médicale s'inscrit dans le système culturel des prudences locales. Il s'agit ensuite de comprendre comment s'articulent les conceptions populaires et scientifiques de la maladie. Il faut enfin analyser la qualité de l'accueil des populations dans les services de santé et comment le patient y est reconnu comme digne de dialogue. La prise en compte de ces dimensions sociales de l'acte médical permet une évaluation de la qualité des soins du point de vue des usagers et une analyse des « horizons d'attente » des populations envers la prévention. A partir d'analyses sémantiques et de données empiriques précises concernant l'Afrique de l'Ouest, l'intervenant décrit comment la vaccination, comme toute pratique sociale, engage des dimensions linguistiques, sociales, déontologiques et politiques. Améliorer la couverture sanitaire implique de les prendre en compte.

C. Perrey (Paris) dôturait cette session par l'étude des problèmes d'acceptabilité rencontrés lors d'un essai comparatif de deux protocoles de vaccinations contre l'hépatite B en Côte d'Ivoire. Il apparaît que le consentement du sujet représente un élément clé de toute recherche biomédicale sur l'homme. Idéalement conçue comme libre de toute contrainte, éclairée par une information bien comprise et attestée par l'apposition d'une signature, son obtention dans le cadre d'essais cliniques réalisés dans les pays du Sud soulève un certain nombre de difficultés. Les motivations d'un groupe de femmes abidjanaises (n=127) à participer ou non, avec leur nouveau-né, à un essai de protocole vaccinal contre l'hépatite B portant le nom d'HEPACI étaient analysées. Loin de reposer sur une information parfaitement comprise, cette décision n'en représente pas moins une rationalité de type pragmatique. Leur consentement témoigne avant tout de l'anticipation de bénéfices immédiats pour elles et leurs enfants (possibilité d'accéder rapidement et gratuitement à une vaccination perçue globalement comme efficace, mais non dénuée d'effets secondaires, espoir d'une meilleure prise en charge globale de la grossesse par le personnel soignant)

ou plus simplement d'une absence de raison majeure à décliner la proposition. Cette décision s'accommode d'une mémorisation assez faible des informations relatives à l'hépatite B ou aux objectifs de l'essai. A l'opposé, les refus de participation sont essentiellement motivés par la volonté d'accoucher dans leur région d'origine (en dehors donc des formations sanitaires d'Abidjan) et par une crainte diffuse à l'égard de toute demande provenant d'une autorité sanitaire largement conditionnée par le contexte sociopolitique de l'époque (imminence du coup d'état). Tout en respectant scrupuleusement la liberté de choix des candidats à l'essai, il paraît important de développer de véritables stratégies pédagogiques basées à la fois sur la répétition de l'information (sous forme orale, écrite et/ou visuelle), la sensibilisation des conjoints et des différents leaders communautaires et sur un travail de type ethnolinguistique visant à établir les correspondances entre nosologies biomédicale et vernaculaire ■

*Internes B. Malgras et L. Petit  
Médecin en chef J.P. Boutin*

## VPO OU VPI ? QUEL VACCIN POUR ACHEVER L'ÉRADICATION DE LA POLIOMYÉLITE ?

Fort de sa victoire sur la variole, l'OMS avait annoncé en 1988 l'initiative pour l'éradication mondiale de la poliomyélite pour l'an 2000. Avec une diminution de plus de 99 % des cas déclarés au bout de 15 ans, l'objectif semble près d'être atteint. La question qui se pose aujourd'hui est celle de la stratégie vaccinale à adopter pour mener à bien ce programme mondial. Trois personnalités engagées dans l'éradication de la poliomyélite à des échelons différents ont confronté leurs points de vue : A. Plotkin (Université de Pennsylvanie, USA), D. L. Heymann (OMS, Genève), et N. Khury-Bolos (Amman, Jordanie).

La poliomyélite est une maladie du péril fécal. Elle est due à des virus à ARN appartenant à la famille des entérovirus, les poliovirus de type 1, 2 et 3, dont l'homme semble être le seul réservoir. L'infection est le plus souvent asymptomatique ou paucisymptomatique. Dans un cas sur cent à un cas sur mille, le virus atteint la corne antérieure de la moelle, provoquant des paralysies flasques aiguës évoluant vers la mort (5 à 10 %) ou laissant des séquelles motrices qui font la gravité de la maladie. Les contacts avec le poliovirus étant immunisants, la majorité des formes graves en zone d'endémie se rencontre chez les enfants. Il n'existe pas de traitement curatif efficace ce qui souligne l'importance capitale d'une prévention primaire par la vaccination. Deux vaccins contenant les trois types de poliovirus sont disponibles :

- le vaccin polio inactivé injectable (VPI), mis au point par Salk, qui induit une bonne immunité humorale mais dont le coût élevé réserve l'emploi aux pays développés ;
- le vaccin polio oral (VPO) : mis au point par Sabin, c'est un vaccin vivant qui, outre une immunité humorale, confère une immunité locale au niveau de la muqueuse intestinale. Son coût réduit permet de l'employer pour les cam-

pagnes de masse ce qui en fait un outil très précieux pour le contrôle des épidémies. Il a toutefois deux inconvénients majeurs :

- la survenue de cas de poliomyélites paralytiques (VAPP pour vaccine associated paralysis poliomyelitis) chez des personnes vaccinées ou dans leur entourage, dont la fréquence est estimée à 1 pour 790 000 doses aux USA ;
- la diffusion possible de variants recombinants virulents (cVDVP pour circulating variant derived virulent polio-virus) à l'origine d'un risque épidémique.

A l'initiative de l'OMS et avec l'aide du Rotary International, des CDC et de l'UNICEF, une vaccination de masse par VPO a été mise en place dans le cadre du programme élargi de vaccination. Les nourrissons reçoivent quatre doses de VPO pendant la première année. Afin d'obtenir un couvert revaccinal élevé pour empêcher la circulation des virus sauvages, des journées nationales de vaccination permettent d'immuniser tous les enfants de moins de cinq ans.

S. Plotkin retraçait les grandes étapes de cette immense entreprise : ont été successivement certifiés exempts de poliomyélite le continent américain (36 pays) en 1994, la région du Pacifique occidental (37 pays dont la Chine) en 2000, puis l'Europe (51 pays) en 2002. Pourtant, d'autres événements semblent compromettre l'aboutissement du programme d'éradication : signalement de VAPP sporadiques voire épidémiques, recrudescence des cas au Nigeria depuis 2002, survenue d'épidémies dues à des cVDVP en Egypte (1988-1993), à Saint-Domingue (2000-2001), aux Philippines (2001) et à Madagascar (2002). Comme lors de l'éradication de la variole, le moment est venu de se demander si le risque de maladie naturelle n'est pas supplanté par celui des effets adverses du VPO. Lorsque la maladie touchait plus de 60 000 enfants par an dans le monde, les VAPP pouvaient être considérées comme le prix à payer pour maîtriser la diffusion du virus. En 2005, les circonstances sont totalement différentes. Aussi la substitution du VPO par le VPI, à l'instar de ce qui a été entrepris en Amérique du nord et en Europe, mériterait d'être envisagée dans les autres pays.

D. Heymann constate que, au 1er janvier 2005, la poliomyélite reste endémique dans six pays d'Asie (Inde, Pakistan, Afghanistan) et d'Afrique (Nigeria, Niger, Egypte) et qu'une circulation de poliovirus sauvages est réapparue dans dix pays précédemment indemnes (Indonésie, Somalie, Soudan, Tchad, Yémen, Angola, Ethiopie, Mali, Erythrée, Cameroun). Pour la première fois, le nombre de cas déclarés dans les pays réinfectés (749 en 2005) dépasse celui des pays d'endémie (470 cas). Dans cette situation épidémiologique charnière, six conditions sont nécessaires pour l'éradication de la poliomyélite :

1. L'interruption complète de la transmission des virus sauvages doit être formellement établie.
2. Un stockage de tous les poliovirus doit être réalisé dans les meilleures conditions de biosécurité.
3. Un stock international de VPO monovalent doit être maintenu et utilisable en cas de résurgences à l'occasion d'accidents industriels ou malveillants ou de persistance de VDPV chez des sujets immunodéprimés porteurs chroniques.

4. Un réseau de surveillance optimal devra être maintenu durant les 3 années suivant l'arrêt d'utilisation du VPO.

5. La cessation d'emploi du VPO doit être coordonnée et synchronisée entre tous les pays afin de réduire les risques de circulation occulte de VDPV.

6. Les pays doivent mettre en place une stratégie de vaccination post-VPO s'ils décident de continuer de vacciner contre la polio en utilisant le VPI.

Enfin, lorsque la transmission du poliovirus sauvage sera interrompue, un suivi intensif devra être maintenu pendant au moins six ans avant de pouvoir affirmer son éradication.

N. Khury-Bolos rappelle que l'investissement mondial pour l'éradication de la poliomyélite aura coûté près de 4 milliards de dollars en 17 ans.

Au regard de l'émergence récente de cVPDV, il est évident que le contrôle de la circulation des poliovirus devra associer l'arrêt de la vaccination orale à l'élimination du virus sauvage lorsque l'éradication de la poliomyélite sera sur le point d'être certifiée. Mais la plupart des pays en voie de développement ne peuvent pas se doter d'une politique de vaccination à base de VPI pour des raisons économiques. A l'heure actuelle, l'OMS dispose de 100 millions de doses de VPI. Ses fonds propres lui permettent d'acquérir 200 millions de doses, mais ce sont bien 300 millions de doses qui seraient nécessaires pour les pays en voie de développement. De plus, nombre de ces pays ne sont pas en mesure d'élaborer une stratégie efficace de lutte contre la réémergence de la poliomyélite. Il faut aussi prendre en compte les aspects socio-culturels qui peuvent contrecarrer les programmes de vaccination : la propagation de rumeurs sur de prétendus effets secondaires du vaccin (infertilité, retard de croissance, retard mental, contamination par VIH) ont facilité la recrudescence de la maladie, notamment au Nigeria. La stérilisation du réservoir peut aussi s'avérer difficile, les porteurs immunodéprimés pouvant excréter des poliovirus pendant plusieurs années. Enfin, l'élimination de la poliomyélite fournit une nouvelle arme potentielle au bioterrorisme, tout poliovirus représentant une réelle menace pour les populations non immunisées. Dans ces circonstances, il n'est pas possible d'envisager actuellement l'arrêt de la vaccination, mais plutôt son remplacement par une stratégie utilisant un VPI rendu accessible pour tous les pays. A l'extrême, si l'éradication du poliovirus s'avérait impossible, il serait préférable de protéger les populations avec le VPI dans les pays développés et avec le VPO dans les pays en voie de développement, en association au VPI chaque fois que possible ■

Internes A. Duhoux et A. Vialan  
Médecin chef des services Y. Buisson

## NEUROLOGIE TROPICALE

### • Epilepsie

L'épilepsie est un problème majeur de santé publique dans les pays tropicaux où sévissent de nombreux parasites à tropisme cérébral. Mais elle y est souvent négligée en

raison de facteurs culturels et de l'insuffisance des moyens sanitaires, certains pays n'ayant pas la capacité de mettre en place un programme de santé publique. Pour la première fois, des études cliniques et épidémiologiques ont été menées au Laos et ont fait l'objet de deux communications (T. Angerth, Vientiane, Laos ; P.M. Preux, Limoges, France). Une étude menée dans une zone sous-médicalisée de la banlieue de Dakar (M. Ndiaye, Dakar Sénégal) a montré qu'il était possible d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients par une politique de formation et d'éducation du personnel soignant et de la population. Le manque de moyens n'est donc pas une fatalité.

Certaines infections parasitaires en phase aiguë peuvent générer des crises d'épilepsie. Leur rôle dans la survenue d'une comitialité séquellaire est discuté. La relation entre comitialité et filarioses est étudiée par B. Bouteille (Limoges, France), notamment dans l'onchocercose. En effet le parasite ne passe pas dans le sang et ne peut donc pas *a priori* traverser la barrière hémato-encéphalique. Par ailleurs, O. Doumbo (Bamako, Mali) montre qu'un neuro-paludisme avec coma et convulsions multiplie par 3,4 le risque de faire une épilepsie tardive.

### • Neurocysticercose

Due à *Taenia solium*, la neurocysticercose (NCC) est fréquemment responsable d'une épilepsie d'apparition tardive dans les pays en voie de développement. Le diagnostic et le traitement de cette maladie se sont considérablement améliorés au cours des dernières années. H. Garcia (Lima, Pérou) dirige le groupe de travail sur la cysticercose qui a pour objectif l'élimination de la maladie au Pérou.

Les larves du ver peuvent se nicher partout dans le corps humain mais la symptomatologie de la cysticercose humaine est quasi exclusivement nerveuse ou oculaire. Les manifestations cliniques dépendent du nombre, de la localisation, de la taille, de la viabilité, et du stade de dégénérescence des kystes larvaires dans le système nerveux central. Elles sont toutefois cliniquement peu spécifiques (épilepsies, hydrocéphalie, AVC...), d'où l'intérêt des examens complémentaires. La présence d'éosinophiles dans le LCR suggère le diagnostic de NCC qu'il faudra confirmer par des examens sérologiques et neuroradiologiques. Le Western Blot, beaucoup plus fiable que la technique Elisa, s'est imposé comme diagnostic sérologique de la NCC. Les premières évaluations de ce test avaient montré une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %. Mais il est moins sensible chez les patients présentant seulement un kyste dégénératif ou des lésions calcifiées intra-parenchymateuses. En outre, les anticorps peuvent persister longtemps après la mort des parasites. Ainsi, la constatation fréquente d'un test sérologique positif chez des patients présentant des cysticercoses calcifiées ne doit pas être interprétée comme une infestation par des kystes viables. Ce test utilisait jusqu'ici des antigènes glycoprotéiques purifiés extraits de métacestodes de taenia. Récemment, on a pu synthétiser des composants de cette glycoprotéine, soit chimiquement, soit par recombinaison génétique. Il s'est avéré expérimentalement que ces antigènes de synthèse conféraient une meilleure sensibilité. Deux anti-

gènes sélectionnés à partir des œufs de taenia et obtenus par recombinaison génétique ont permis la synthèse d'un vaccin protégeant efficacement le porc de la maladie à plus de 98%. L'utilisation de ce vaccin dans le cadre de la lutte contre la cysticercose est à l'étude.

La détection d'antigènes dans le LCR ou le sérum reflète la présence de parasites viables, donc d'une infection en cours. Ils peuvent se révéler utiles pour le diagnostic et le suivi de l'efficacité d'un traitement mis en route en l'absence d'images radiologiques caractéristiques.

La neuro-imagerie (scanner et IRM) permet de connaître le nombre, la taille, la localisation et le stade de développement des kystes intracrâniens. Les images sont quelquefois non spécifiques et posent le problème du diagnostic différentiel avec d'autres infections ou maladies néoplasiques du SNC. Il faut dans ce cas s'aider des arguments sérologiques et épidémiologiques.

La spécificité et la sensibilité du scanner peuvent aller jusqu'à 95% selon les études. Pourtant ses images sont rarement pathognomoniques de la maladie. Les kystes viables apparaissent habituellement comme des images hypodenses à contour net à l'intérieur desquelles on aperçoit un nodule hyperdense représentant le scolex. La dégénérescence du kyste va se manifester par une majoration du contraste de ses bords et la formation d'un oedème périlésionnel provoqué par l'inflammation. À des stades plus avancés de dégénérescence, le kyste devient isodense et n'apparaît qu'après administration de produit de contraste, sous forme d'un nodule ou d'un anneau. Le diagnostic différentiel avec la tuberculose est alors particulièrement difficile compte tenu de l'endémicité commune des deux maladies. À la fin de son évolution, il ne restera plus du kyste qu'un nodule calcifié. Il est admis que ce nodule est généralement asymptomatique. Toutefois un oedème péri kystique ou une prise de contraste sont souvent synonymes de rechute.

La sensibilité du scanner est moindre dans certaines localisations de la maladie, d'où l'intérêt de l'IRM. Elle permet notamment de mieux visualiser les lésions dans les ventricules, le tronc cérébral, le cervelet et de mieux distinguer le stade évolutif des kystes. Mais elle détecte moins bien les calcifications que le scanner.

L'albendazole et le praziquantel sont efficaces sur le parasite. Ils sont associés aux corticoïdes afin d'éviter la majoration de l'inflammation associée à la lyse parasitaire. Toutefois, l'utilisation d'antiparasitaires a été souvent discutée dans les localisations intraparenchymateuses. En effet, le parasite n'y devient souvent cliniquement repérable qu'au moment de sa lyse immunitaire. Administrer des antiparasitaires alors que les larves sont déjà tuées ferait prendre inutilement des risques au patient du fait de la majoration inflammatoire pouvant être exceptionnellement létale. D'un autre côté, certains auteurs avancent l'idée que le traitement réduirait les cicatrices et diminuerait le risque de survenue d'épilepsie. Les études récentes sur les résultats de l'albendazole ou des corticoïdes vont dans ce sens.

Une conférence de consensus sur la NCC en 2002 a établi que la décision thérapeutique devrait être adaptée à chaque cas et prendre en compte le nombre, la localisation,

et la viabilité des parasites. Ainsi, on associera antiparasitaires et corticoïdes dans les cas de kystes viables avec une infection modérée, de kystes subarachnoïdiens, de kystes grossissant et de kystes ventriculaires. Dans ces deux cas la chirurgie peut s'avérer utile.

Le traitement antiparasitaire ne sera pas préconisé en cas de kystes calcifiés (abstention thérapeutique totale en l'absence de symptômes) et dans la forme encéphalitique qui sera traitée par de fortes doses de stéroïdes et des diurétiques osmotiques.

Les posologies ayant actuellement apporté les meilleurs résultats en terme curatif et pronostic sont :

- Pour l'albendazole et les stéroïdes :
  - formes intraparenchymateuses : albendazole (15mg/kg/j) pendant 7 jours ou plus, associé à dexaméthasone (0,1mg/kg/j) pendant au moins la première semaine de traitement ;
  - formes subarachnoïdiennes : les posologies n'ont pas encore été clairement établies. Les études ont montré qu'il faudrait au moins 4 semaines d'albendazole (15mg/kg/j) associé à des stéroïdes dont la dose et la durée optimale sont discutées. Les auteurs préconisent 60 mg/j de prednisone pendant 10 jours, puis décroissance progressive de 5 mg tous les 5 jours.
  - complications par AVC : on dispose de peu de données mais la pratique courante est de donner de la dexaméthazone durant la phase aiguë, relayée par de la prednisolone orale à plus long terme.
- Pour le praziquantel : 25mg/kg/3 à 2 heures d'intervalle chez des patients avec un seul kyste ou 50-100mg/j pendant 15 jours si plus d'un kyste. En général le praziquantel est moins larvicide que l'albendazole. En outre, les stéroïdes diminuent sa concentration ■

*Internes B. Calichiana et X. Queran  
Médecin principal E. Sagui*

## OPHTALMOLOGIE SOUS LES TROPIQUES

**S**. Resnikoff (Genève, Suisse) dépeint l'ophtalmologie tropicale telle qu'elle se présente de nos jours. Une définition strictement géographique n'est pas suffisante : le poids des facteurs socio-économiques dans la genèse, le développement ou la disparition d'une affection est souvent prépondérant par rapport aux conditions climatiques. Les disparités sociales entraînent ainsi de fortes inégalités de prise en charge entre les pays, sans oublier les îlots de pauvreté au sein des pays riches et l'existence de groupes privilégiés au sein des pays en développement.

Dès lors, il faut distinguer deux approches thérapeutiques :

- la prise en charge des ophtalmopathies tropicales dans les pays en développement et dans les pays industrialisés où ce sont des « cas importés » du fait des migrations ;
- la mise en œuvre de soins oculaires s'intégrant dans une stratégie de « santé pour tous » adaptée à la réalité des pays en développement.

Les maladies oculaires sévissant sous les tropiques peuvent être classées en deux catégories :

- les ophtalmopathies dites spécifiquement « tropicales », qui sont en fait retrouvées dans les pays les plus défavorisés, tropicaux ou non :
  - onchocercose et autres parasitoses oculaires ;
  - xérophtalmie (déficit en vitamine A) ;
  - kératopathie climatique ;
  - trachome, lèpre ;
  - atteinte iatrogène de certaines pratiques « traditionnelles ».
- les ophtalmopathies « cosmopolites » présentes en milieu tropical :
  - cataracte, glaucome ;
  - kératite, uvéite ;
  - rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
  - tumeurs de l'œil ou de ses annexes.

Ces dernières, autrefois apanage des pays industrialisés, sont actuellement les plus fréquentes en milieu tropical. On assiste donc à une véritable mutation du champ de la pathologie oculaire dans ces pays.

L'OMS estimait ainsi en 2002, que la cataracte représentait la première cause de cécité (47 %) dans le monde, devant le glaucome (12 %), la dégénérescence maculaire liée à l'âge (9 %) et le décollement de rétine (5 %). Moins de 10 % des étiologies relevaient d'ophtalmopathies tropicales (trachome 4 %, onchocercose 0,8 %, opacité cornéenne 5 %). La fréquence de la cécité par cataracte ne cesse de croître en milieu tropical, atteignant à présent 50 %. Or, c'est une pathologie bien connue des pays industrialisés même si dans ces derniers, c'est la dégénérescence maculaire liée à l'âge qui représente la première cause de malvoyance (50 %).

Le programme de lutte contre la cécité en milieu tropical initié par l'OMS s'appuie désormais sur une stratégie à la fois sanitaire et socio-économique, la pauvreté reflétant davantage la réalité tropicale que les considérations géographiques et climatiques. L'éducation sanitaire y tient un rôle de premier plan.

Parmi les stratégies de lutte menées contre les affections spécifiquement tropicales, celle initiée contre le trachome a été exposée par C. Stengel (Kigali, Rwanda). Le trachome est une kérato-conjonctivite chronique due à un agent bactérien intracellulaire, *Chlamydia trachomatis*, qui infecte les cellules épithéliales de la conjonctive.

Le trachome touche 84 millions de personnes dans sa forme active, et environ 8 millions de trachomateux sont devenus aveugles ; de ce fait, le trachome reste encore aujourd'hui la principale cause de cécité évitable dans le monde. Il sévit principalement en Afrique subsaharienne, en Chine et en Inde. La transmission se fait par contact direct ou indirect avec des objets infectés (vêtements, mains sales, ...) : ainsi, la transmission entre la mère et l'enfant est fréquente. Par ailleurs, les mouches jouent le rôle de vecteurs passifs.

Une classification du trachome, basée sur l'examen clinique proposé par l'OMS, permet de suivre l'évolution de la maladie aussi bien sur le plan individuel que sur le

plan collectif et ainsi d'évaluer ses conséquences sur la santé publique.

On distingue les stades :

- TF trachome inflammatoire folliculaire = conjonctivite ;
- TI trachome inflammatoire intense ;
- TS trachome cicatriciel (lignes de ARLT) = fibrose pré-tarsale ;
- TT trichiasis trachomateux = frottement des cils sur la cornée ;
- CO opacité cornéenne évoluant vers la cécité.

La prise en charge du trachome repose sur quatre piliers principaux : c'est la stratégie SAFE qui englobe :

- S (surgery) pour chirurgie : une chirurgie tarsale de la paupière en prévention du trichiasis, acte simple qui peut être effectué par des infirmiers entraînés en zone rurale ;
- A (antibiotics) pour antibiothérapie : une antibiothérapie orale à base de Zithromax® (azithromycine) en dose unique favorisant la guérison et limitant la transmission ;
- F (facial cleanliness) pour hygiène du visage : l'hygiène du visage reposant sur l'éducation sanitaire et visant à diminuer la prévalence ;
- E (environmental improvement) pour amélioration des conditions de vie.

Le programme de lutte contre le trachome en zone endémique englobant la stratégie SAFE et piloté par l'organisation ITI (International Trachoma Initiative) fait appel à l'aide internationale (OMS, UNICEF, World Bank, ONG...) et à la donation de Zithromax® par les Laboratoires Pfizer & Co. (prévision 2009 : 50 millions de doses).

De nombreux plans nationaux de lutte contre le trachome supportés par l'ITI ont ainsi abouti dans les pays en développement (Ethiopie, Ghana, Mali, Népal, Vietnam, Sénégal, ...). Ils ont été très efficaces. Mais l'éradication du trachome dans les pays en développement, outre les contributions apportées par la coopération internationale, les agences des Nations Unies et les ONG, nécessite aussi une volonté politique de lutte globale. Celle-ci repose sur :

- l'intégration des programmes nationaux de lutte contre le trachome à d'autres programmes de santé ;
- le développement rural (accès à l'eau, ...) ;
- la diminution du taux de pauvreté ;
- l'amélioration des infrastructures sanitaires.

R. Baltussen (Rotterdam, Pays Bas) a présenté une analyse des facteurs économiques dans le contrôle de la cécité. Il en résulte que la chirurgie de la cataracte avec implantation intra-oculaire est plus rentable qu'une chirurgie sans implant intra-oculaire. En effet, la correction de l'aphakie par implant intra-oculaire est moins onéreuse que la correction par lunettes (1,23\$ contre 1,57\$). La stratégie de lutte contre le trachome est d'autant plus « économique » que les antibiotiques font l'objet d'une donation (1,65\$ contre 1,9\$ par jour).

N. Alexander (Londres, Royaume Uni) a démontré expérimentalement que si la prévalence du trachome diminuait en-dessous de 5 à 10 %, grâce notamment à une anti-

biothérapie de masse, le cycle de transmission de la maladie serait interrompu ■

Internes S. Bosso et M. Robert  
Médecin en chef F. Meyer.

## TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE UTILISÉS EN MÉDECINE TROPICALE

Depuis 1998, sous l'impulsion de l'OMS de nombreux pays se sont engagés à unir leurs efforts dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses prioritaires. Mais les contraintes locales, et la difficulté de l'utilisation de techniques conventionnelles comme les techniques de bactériologie ou Elisa ont fait que de nouveaux tests de diagnostic rapide ont été développés, reposant le plus souvent sur le principe de l'immunochromatographie. Différents des tests d'orientation, ces tests dont le délai de réalisation est de l'ordre de quelques minutes sont simples à mettre en œuvre, se conservent à température ambiante et ne nécessitent aucun réactif. Les supports le plus souvent utilisés sont des bandelettes nues ou encastrées dans un étui de carton ou plastique. Néanmoins leur utilisation est subordonnée à la formation du personnel utilisateur, tant dans la technique de réalisation que dans l'interprétation et les limites du résultat.

M.L. Ralimanantsoa (Antananarivo, Madagascar) rapporte l'expérience de deux années d'utilisation du test de diagnostic rapide de la peste. Il s'agit d'un test basé sur la détection de l'antigène glycoprotéique F1 spécifique de *Yersinia pestis*, utilisable à la fois dans les formes pulmonaires et buboniques de la maladie et sur plusieurs types d'échantillons : expectoration, liquide de ponction. Sa spécificité et sa sensibilité sont proches de 100%. Alors que plusieurs jours sont nécessaires pour établir le diagnostic en utilisant les techniques conventionnelles de bactériologie, quelques minutes suffisent pour affirmer la présence de la bactérie. Les travaux présentés montrent une excellente corrélation entre les résultats des tests sur bandelettes réalisés par les agents de santé sur le terrain et ceux des tests effectués en laboratoire. La mise en œuvre de ce test, simple et rapide, contribue efficacement à la mise en route d'un traitement précoce et adapté et à la surveillance épidémiologique de la maladie.

Le diagnostic rapide de la leishmaniose viscérale (LV) a également fait l'objet de plusieurs communications. S. Sundar (Munich, Allemagne) a présenté un travail sur les nouvelles stratégies diagnostiques du kala-azar en Inde où cette maladie affecte plusieurs millions de personnes dont 90% se trouvent dans la région du Bihar. Les principales manifestations cliniques associent fièvre et splénomégalie. Localement, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence des formes amastigotes du parasite dans le produit d'aspiration médullaire ou de ponction splénique. Compte tenu de la sensibilité insuffisante de la première technique et des risques iatrogènes de la seconde, l'auteur a évalué les performances d'un test rapide immunochromatographique (DiaMed-IT-LEISH) de détection d'anticorps dirigés contre



Assistance © IMTSSA.

l'antigène rk39 (protéine recombinante de 39 acides aminés de *Leishmania chagasi*). Ce test, réalisable soit sur sang total prélevé à la pulpe du doigt, soit sur sérum a donné des résultats très satisfaisants et comparables à un autre test rapide fonctionnant sur le même principe (InBios). La sensibilité est de l'ordre de 98%. En revanche, la spécificité est meilleure sur sang total que sur sérum (87% versus 68%). Les cas de fausse positivité ont été observés chez des patients tuberculeux (4 cas) ou impaludés (2 cas).

F. Chappuis (Genève, Suisse) a présenté une étude réalisée par Médecins Sans Frontières, comparant les tests de diagnostic rapide (à base d'antigène rk39) à l'examen parasitologique et au test d'agglutination directe de promastigotes formolés. Cette étude, réalisée sur le terrain en Ouganda, au Kenya et au Soudan, a montré l'utilité des techniques rapides s'inscrivant au sein d'un algorithme décisionnel, mais également une différence des valeurs prédictives positive et négative suivant la région d'endémie.

La leishmaniose viscérale n'est pas l'apanage des pays tropicaux. P. Marty (Nice, France) a évalué deux tests de diagnostic rapide de la leishmaniose viscérale humaine à *Leishmania infantum*. Il s'agissait du test précédemment décrit DiaMed-IT-LEISH et du test DiaMed-ID-PaGIA leish qui se présente sous la forme d'une carte gel contenant des particules sur lesquelles est fixé l'antigène rk39. Ce dernier nécessite l'emploi d'une centrifugeuse adaptée, ce qui ne le fait plus tout à fait considérer comme un test de diagnostic rapide stricto sensu. Après centrifugation les complexes antigène/anticorps sont retenus à la surface du gel alors que les particules libres de toute agglutination vont migrer au fond du tube. Les résultats ont montré que les deux tests étaient positifs chez 98% des patients présentant une LV, la valeur prédictive positive étant de 100% avec le test IT-LEISH et de 99% avec le test ID-PaGIA.

De nombreux travaux présentés lors de ce congrès évaluaient les performances des tests de diagnostic rapide du paludisme et les comparaient aux autres techniques disponibles et dans différents contextes. J. Delmont (Marseille) a comparé les performances respectives du frottis mince, d'un test rapide le NOW ICT MALARIA Pf/Pv (qui dépiste l'antigène HRP2 spécifique de *Plasmodium falciparum* et un

antigène commun aux quatre espèces plasmodiales), et une technique de PCR en temps réel dans le diagnostic du paludisme d'importation. Les 3 techniques sont concordantes dans 85 % des cas. Par rapport à la PCR, le test immunochromatographique rapide a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 92 %. Parmi les patients négatifs en PCR, 7 % étaient positifs avec le test rapide, ce qui peut s'expliquer par la circulation prolongée d'antigène HRP2 en l'absence de toute forme viable de parasite. L. Rabarijaona (Antananarivo, Madagascar) a montré que le test rapide détectant la pLDH (plasmodial Lactate déshydrogénase) était utilisable pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique. Lors du workshop organisé par la société DiaMed, O. Doumbo (Bamako, Mali) a comparé deux tests rapides en insistant sur les seuils de détection des différents tests qui sont de l'ordre de 50 à 100 parasites par microlitre, soit une parasitémie de 0,001 à 0,002 %. Au cours de ce symposium B. Faye (Dakar, Sénégal) a rappelé les chiffres alarmants du paludisme : 500 millions de nouveaux cas par an, 2,7 millions de décès dont les 9/10 sur le continent africain. Si les problèmes liés à la prise en charge thérapeutique sont réels, le diagnostic pêche par l'absence de recours à des tests biologiques performants et à la formation parfois insuffisante des personnels de santé et ce d'autant plus que les structures de soins sont dépourvues de moyens techniques. Dans ces conditions, le diagnostic reste le plus souvent clinique et conduit à traiter systématiquement tout accès fébrile comme un paludisme. Or il faut distinguer les zones de faible endémie (ou à transmission saisonnière) dans lesquelles la probabilité qu'un accès fébrile soit d'origine palustre est élevée, des zones de forte endémie (ou à transmission permanente) caractérisées par une exposition régulière et par une faible morbidité, où d'autres diagnostics sont à évoquer. Dans ces conditions B. Faye a mis en avant les difficultés rencontrées quant à l'utilisation des techniques classiques : manque d'électricité, de microscopes, de personnels qualifiés pour effectuer un frottis ou une goutte épaisse, coût trop élevé du QBC et de la PCR. Ces facteurs plaident pour l'utilisation des tests rapides avec des résultats intéressants en termes de sensibilité et de spécificité. Face au problème du paludisme transfusionnel, M. Massougbdi (Bénin) présente une alternative intéressante à la pratique « je transfuse puis je traite contre le paludisme » en proposant l'utilisation des tests de diagnostic rapide afin d'écarter les donneurs détectés positifs.

Les tests immunochromatographiques rapides constituent une avancée incontestable dans le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est acceptable, supérieure à celle du frottis mince, ce dernier n'étant pas toujours réalisé dans de bonnes conditions. Il faut en effet du bon matériel, de bons réactifs et un microscopiste entraîné et confirmé, ce qui n'est pas très fréquent. Mais il faut savoir que ces tests ont également leurs limites : tout d'abord, les faux négatifs en cas de faible parasitémie, imposant une vigilance particulière lorsqu'il y a une suspicion clinique. Il y a aussi des faux positifs dus à une circulation persistante de l'Ag HRP2, pouvant se prolonger une dizaine de jours après traitement et faire croire à tort à un échec thérapeutique, ou liés à une circulation asymptomatique de gamétocytes. Pour toutes ces

raisons, auxquelles il faut ajouter l'impossibilité de quantifier la parasitémie et le coût des réactifs, le recours aux tests de diagnostic rapide du paludisme doit s'inscrire dans une stratégie d'utilisation bien définie par le contexte épidémiologique, la situation locale et le cadre d'utilisation. Ils ne devraient pas se substituer aux techniques de référence que sont le frottis ou la goutte épaisse dans les zones où ces techniques sont disponibles, mais s'intégrer dans une démarche diagnostique ou dans un algorithme décisionnel. De plus, l'emploi systématique et non raisonné des tests rapides dans ces indications aboutira à une démotivation du personnel de santé pour l'utilisation du microscope dont la conséquence serait une perte d'informations comme la densité parasitaire et la thrombopénie. Il faut promouvoir une politique de formation continue des personnels de santé pour une utilisation raisonnée des tests de diagnostic rapide disponibles ■

*Internes M.L. Soucanye de Landevoisin et M.L. Morin  
Médecin en chef P. Hance.*

## LABORATOIRE TROPICAL

Cette session reflétait bien les tendances qui se dessinent sur le terrain, la mode étant plus aux tests de diagnostic rapide qu'au développement des compétences, même pour l'application de techniques de laboratoire simples. Le risque encouru est la disparition de petits laboratoires indispensables au quotidien et leur remplacement par l'utilisation de tests prêts à l'emploi, coûteux et couvrant un spectre pathologique limité.

Les besoins sont pourtant énormes, souligne J. Carter (Nairobi, Kenya) qui ébauche le « portrait robot » des laboratoires en Afrique de l'Est. Si l'on ne considère que les seules maladies infectieuses, les demandes sont dominées par le paludisme, la trypanosomiase, les leishmanioses, l'infection à VIH et la tuberculose. Le Kenya dispose de 10 dispensaires, 1,3 centres de soins et 1 hôpital pour 100.000 habitants. Dans ces structures de soins, le laboratoire est rudimentaire, voire inexistant pour le dispensaire et extrêmement limité dans les centres de soins. Pour l'essentiel, les techniques diagnostiques de laboratoire sont donc réalisées dans les hôpitaux de district. Le fonctionnement de ces quelques laboratoires pose deux problèmes. Le premier est purement matériel : un laboratoire exige des locaux salubres, de l'électricité, de l'eau potable et un équipement technique adapté. Le second est le manque de techniciens qualifiés : au Kenya, il n'existe que quatre techniciens de laboratoires pour 100.000 habitants. Cette pénurie s'explique par les faibles salaires (120-200 US \$ par mois), le manque de moyens matériels, l'isolement professionnel, les faibles possibilités d'avancement et l'absence de reconnaissance par le corps médical.

Avec un budget annuel de 950 \$, les laboratoires hospitaliers ont tendance à utiliser des méthodes peu onéreuses mais souvent peu efficaces. Ceci peut être illustré par le dosage de l'hémoglobine : sur les trois tests utilisables, deux



Figure 14 - Laboratoire en zone tropicale © J.P. Boutin.

sont peu onéreux mais peu sensibles, le troisième (Hémocue®) est précis mais il coûte 0,65 \$ l'unité. Le deuxième exemple est le diagnostic du paludisme. En raison de la faible sensibilité des méthodes disponibles, 65 à 80% des patients ayant un résultat négatif sont tout de même traités de manière présomptive. Il en résulte des échecs thérapeutiques, des dépenses inutiles et une mauvaise utilisation des antipaludiques. Au total, ces moyens diagnostiques, essentiellement concentrés au niveau des hôpitaux de district, sont accessibles à moins de 40% de la population. Les perspectives d'avenir ne peuvent donc être que la formation de personnels qualifiés et la mise à disposition de matériels rudimentaires mais fiables permettant d'orienter la décision thérapeutique.

La formation aux techniques utilisables sur le terrain dans un contexte de moyens limités est inscrite dans la culture de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. Le contenu de cette formation est présenté par M. Morillon (HIA Laveran, Marseille). Depuis près d'un siècle, des centaines de médecins, militaires, civils et étrangers, en ont bénéficié. Actuellement, une formation de une à quatre semaines s'adresse aux médecins non biologistes. Le but est d'acquérir un savoir faire dans l'identification des différentes cellules sanguines, la recherche d'une anémie, d'une hyperleucocytose ou d'une hyperéosinophilie. L'identification des principaux parasites est abordée, le paludisme étant la priorité absolue. En bactériologie, les choix sont centrés sur les maladies à potentiel épidémique (méningites à méningocoque, choléra). Certains tests de diagnostic rapide (HIV) sont également présentés et utilisés en insistant sur leurs limites et le cadre de leur utilisation. Un support pédagogique sous forme de CD-rom, comprenant les procédures, des photos et des séquences vidéos, est fourni aux stagiaires. Cet outil de formation peut être une aide précieuse pour le médecin isolé face une urgence individuelle ou lors de l'émergence d'une épidémie ■

*Internes F. Janvier et S. Foucher  
Médecin chef des services M. Morillon*

## MORSURES DE SERPENTS

Dans le sud-est du Népal, les morsures d'élapidés sont une importante cause de mortalité. S.Sharma (Darhan, Népal) a réalisé une enquête cas-témoin dans quatre villages auprès de 11 176 habitations. Le but était d'évaluer d'éventuels facteurs de protection vis-à-vis des morsures de serpents. S'il n'a pas été mis en évidence de relation entre le risque de morsure pendant le sommeil et le lieu de couchage (dans une chambre, sur le sol) ou encore le fait de dormir sur un lit de camp, en revanche il a été démontré de façon significative que l'absence de moustiquaire était corrélée à ce risque. Le fait de dormir sous une moustiquaire dans le sud-est du Népal présente un effet protecteur supplémentaire contre les morsures de serpent.

F. Chappuis (Genève, Suisse) constate que de nombreuses victimes de morsures d'élapidés meurent du fait de l'absence d'évacuation, parfois retardée ou trop lente, vers un centre de soins où leur serait administré du sérum antivenin. Il évalue l'intérêt d'une campagne d'éducation sanitaire auprès des populations du sud-est du Népal visant à diminuer le délai entre la morsure et l'administration du sérum antivenin. Des séances d'éducation sanitaire ont été réalisées au cours du premier trimestre de 2004. Dans les villages, les propriétaires de motocyclettes ont participé aux évacuations des victimes vers les centres de soins spécialisés. Au cours des deux périodes étudiées, avant et après la campagne d'éducation sanitaire (saison des pluies 2003 et 2004), il n'y avait pas de différence significative en terme d'incidence des morsures de serpents (respectivement 319/100 000 et 315/100 000). Moins de victimes allaient consulter des guérisseurs (7% contre 23%,  $p < 0,001$ ) mais elles étaient plus nombreuses à être évacuées rapidement, par motocyclette, vers des structures adaptées (77% contre 36%,  $p < 0,001$ ). Cela a permis de faire diminuer les taux de morbidité (0,5% de syndromes d'envenimation contre 8,3%,  $p < 0,001$ ) et de mortalité (21% de décès par envenimation contre 43%,  $p < 0,001$ ). Ainsi, des mesures simples d'éducation sanitaire auprès des populations ont permis de réduire de moitié le taux de mortalité par morsure de serpent dans le sud-est du Népal.

A. Rodriguez-Morales (Caracas, Vénézuëla) a effectué une étude rétrospective concernant le nombre de décès par morsure de serpent. Sur une période de sept ans (1995 - 2002), il a relevé 266 cas de morsures fatales, la moyenne annuelle étant de 33,3 +/- 7,5 cas par an. A titre de comparaison, le nombre de décès annuel aux USA pour la même affection est de 12. Au Venezuela, le problème se concentre essentiellement au sud du pays, dans la forêt amazonienne, à la frontière avec le Brésil. Les morsures ont lieu, pour la moitié d'entre elles, lors des activités extérieures, professionnelles ou de loisir. Le sex ratio des décès penche nettement en faveur de la population masculine (79,9% contre 20,3%). La répartition selon la classe d'âge met en évidence une prédominance des décès dans la tranche 55 - 70 ans (24,1%), suivie par la tranche des 5 - 20 ans (19,5%). Viennent ensuite les 30 - 45 ans (18,8%) et enfin les enfants

# Congrès Congrès Congrès

de moins de 5 ans (7,1 %). Le taux de mortalité est âge dépendant avec le taux le plus élevé dans la population la plus âgée.

J-F Trape (Dakar, Sénégal) rapporte deux études prospectives d'une durée respective de 19 et 24 mois, concernant les morsures de serpent dans deux régions du Sénégal : Mlomp en Casamance et Bandafassi au sud-est du pays. Outre la comptabilisation des morsures et des cas de décès, ces études ont permis de récolter 2150 serpents tués et rapportés par la population. A Mlomp, sur les 1520 décès enregistrés durant cette période, 5 étaient consécutifs à des morsures de serpent. Le taux annuel de mortalité par morsure de serpent était de 3,6 décès pour 100 000 habitants. D'autre part, un questionnaire adressé à 978 adultes rapporte que 4,5 % des personnes interrogées avaient déjà été mordues au moins une fois par un serpent. Les espèces les plus fréquemment retrouvées ont été : *Naja nigricollis*, *Bitis arietans*, *Dendroaspis viridis* et *Dispholidus typus*. A Bandafassi, sur les 4228 décès enregistrés en 24 mois, 26 ont été causés par une morsure de serpent. Le taux annuel de mortalité par morsure de serpent était de 14 pour 100 000 habitants. Sur 579 adultes interrogés, 23 % ont déclaré avoir déjà été mordus par un serpent. Dans cette région, l'incidence des morsures de serpent est de 677 cas annuel pour 100 000 habitants, ce qui en fait une des plus fortes au monde. Ainsi, à l'âge de 48 ans, un tiers des adultes a déjà été mordu au moins une fois. Ces morsures sont mortelles dans 2,1 % des cas et les serpents les plus souvent retrouvés dans cette région sont *Echis ocellatus* et *Naja katiensis*.

E.R. Bregani (Milan, Italie) présentait sous forme de poster une étude comparant trois protocoles de sérothérapie antivenimeuse pour les morsures de serpent prises en charge à l'hôpital Goundi dans le sud du Tchad : Ipsér Afrique Pasteur (IAP), Sérum antivenin polyvalent du Serum Institute of India (SPASV) et FAV Afrique (FAV-A). Entre 1997 et 2000, 288 patients hospitalisés pour envenimation par morsure de serpent ont été inclus. Tous avaient reçu le même traitement symptomatique. De janvier 1997 à septembre 1999, 130 patients recevaient le traitement par IAP. De septembre 1999 à novembre 2000, la pharmacie centrale distribuait le traitement SPASV à 98 patients. Constatant alors une hausse de la mortalité, 60 patients ont ensuite bénéficié du traitement par FAV-A d'octobre 2000 à décembre 2001. A noter qu'une corticothérapie était administrée systématiquement jusqu'à janvier 2000. En termes de survie, de durée d'hospitalisation et de normalisation du temps de coagulation, les résultats étaient défavorables pour le traitement SPASV. Comparé au traitement par FAV-A, le traitement IAP permettait de raccourcir la durée d'hospitalisation et la normalisation du temps de coagulation sans qu'on puisse savoir si cela était le seul fait de la sérothérapie puisque des corticoïdes étaient administrés concomitamment dans un cas et pas dans l'autre ■

*Internes P. Pasquier et B. Prunet  
Médecin chef des services J.P. Carpentier*



*Le Professeur M. Hommel, Président du comité scientifique. ©IMTSSA.*