

## PHLEBOTOMUS CONTRE SOLDAT US

Les opérations de l'armée américaine aussi bien en Afghanistan qu'en Irak sont venues rappeler que les leishmanioses étaient hautement endémiques dans ces régions. C'est surtout au cours de l'opération « *Iraqi freedom* » que les troupes ont été sévèrement touchées. Les médecins du Walter Reed Institute, P.J. Weina *et Coll* (*CID* 2004 ; **39** : 1674-1679) ont fait le point de la situation. Au cours de la seule année 2003, plus de 600 cas de leishmaniose cutanée ont été notifiés. L'exposition aux vecteurs a été majeure et 26 % des hommes ont déclaré avoir manqué de répulsifs à un moment ou à un autre. L'enquête entomologique qui a porté sur 50 000 phlébotomes a montré qu'ils étaient infectés dans des proportions allant de 6 % à 3 % selon les sites. La période de contamination maximale semble s'être située en décembre et janvier. Les lésions multiples étaient fréquentes et situées dans les régions les plus exposées pendant la nuit. Les diagnostics de confirmation ont été opérés à la fois sur place et aux Etats-Unis. Les prélèvements étaient effectués soit par grattage soit par biopsie en fonction de la localisation. Pour

60 % des 500 premiers cas, une culture a pu être obtenue et *Leishmania major* a été identifiée dans 99 % d'entre eux. Une comparaison de rendement entre la PCR et l'examen direct à la recherche des formes amastigotes a montré que sur les 165 cas étudiés, 164 ont pu être diagnostiqués par un examen microscopique attentif. Les modalités de traitement ont été variables : abstention thérapeutique pour certains, traitement parentéral par antimoniés pentavalents pour d'autres. Ce traitement, qui n'a jamais été soumis à la FDA, fait l'objet de protocoles thérapeutiques particuliers confiés au CDC. L'usage d'injections *in situ* de ces produits n'est pas admise aux Etats Unis. Il faudrait ajouter à ce bilan, deux leishmanioses viscérales (complexe *L. infantum/donovani*), deux autres cas ayant été contractés en Afghanistan. Les autorités sanitaires ont décidé d'exclure définitivement tous ces patients des dons du sang et d'exclure pour un an tous les sujets ayant séjourné en Irak depuis moins d'un an ■

M.MORILLON

## DES PARAMÈTRES NON SPÉCIFIQUES D'ORIENTATION ENTRE UNE INFECTION DEVENUE RARE, LE SARS, ET D'AUTRES INFECTIONS PLUS BANALES

L'épidémie de SARS a été déclarée contenue par l'OMS en Juillet 2003. Depuis, des cas isolés sont encore apparus et la réémergence toujours possible de la maladie a conduit de nombreux pays à élaborer des plans de prévention. Le diagnostic des premiers cas tient partout une place essentielle. Dans la mesure où les techniques de référence comme la PCR où l'isolement viral ne sont pas toujours facilement accessibles, il pourrait être intéressant de disposer des paramètres biologiques non spécifiques permettant d'orienter plutôt vers un cas de SARS ou plutôt vers une autre infection fébrile. De nombreuses anomalies biologiques sont associées au SARS : leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, hypocalcémie, élévation des ALAT, de la créatinine kinase, et des lactates deshydrogénases. Ainsi, une équipe de Singapour (Wilder-Smith *et Coll* - *CID* 2004 ; **39** : 1817-1822), a cherché des différences avec la dengue, en comparant 55 dossiers de SARS à 144 dossiers prospectifs de dengue. Après régression logistique et analyse multivariée, elle montre qu'une fièvre avec thrombopénie (< 140 10<sup>9</sup> plaquettes/L) et une leucopénie (> 5 10<sup>9</sup> leucocytes/L) et une augmentation des

ASAT (> 34 UI/L) sont prédictifs à plus de 95 % d'une dengue (sensibilité : 75%, spécificité : 100%). Des canadiens (Muller *et Coll* - *CID* 2005 ; **40** : 1079-1086), ont quant à eux comparé les perturbations accompagnant le SARS à celles observées dans les pneumopathies aiguës communautaires (PAC). Comparant 92 dossiers de SARS à 7 789 dossiers de PAC, ils montrent que les ALAT, la créatinine kinase, et les lactates dehydrogénases sont significativement plus élevés dans le SARS que dans les PAC. De même, la leucopénie et l'hypocalcémie sont plus importantes dans le SARS. Mais le chevauchement des valeurs de ces tests (courbes de ROC) pour ces deux pathologies, ne permet pas d'obtenir des valeurs seuils orientant vers l'une ou l'autre des pathologies. Seule la leucopénie pourrait avoir un caractère discriminant. Si cette orientation demeure assez grossière, elle pourrait se révéler utile dans bien des situations, où dans l'attente d'un diagnostic de certitude, on pourrait éviter des isolements abusifs, des enquêtes inutiles, voire des débuts de panique ■

J. J. DE PINA

## PLASMODIUM VIVAX : PAS SI BÉNIN ?

Les accès palustres compliqués sont réputés être l'apanage de *P. falciparum*. Des médecins indiens du Rajasthan (D.K. KOCHAR *et Coll*, *Emerg Infect Dis* 2005 ; **11** : 132-134) viennent bousculer le dogme en rapportant plusieurs observations d'accès à *P. vivax* graves. Le phénomène avait déjà été observé depuis plusieurs années mais le diagnostic d'espèce avait jusque là été porté uniquement sur des critères morphologiques au frottis sanguin. Le diagnostic d'espèce pouvait donc être contesté et l'on pouvait évoquer la possibilité d'une coinfection avec *P. falciparum*. Les onze cas rapportés ici ont tous été observés lors de la saison humide d'août à septembre 2003. Le diagnostic de *P. vivax* ainsi que l'absence de *P. falciparum* ont été étayés cette fois par la

recherche des antigènes solubles ainsi que par la PCR. Ces cas concernaient des adultes âgés de 17 à 50 ans et les complications observées étaient diverses : à côté d'anémies et de thrombopénies sévères avec parfois hémorragies, les auteurs ont relevé des insuffisances rénales aiguës, des SDRA et des neuropaludismes. Deux de ces onze malades sont décédés et un avortement est survenu chez une femme enceinte. De tels cas avaient été déjà signalés de façon ponctuelle par le passé et toujours par des auteurs indiens. Il serait intéressant de suivre avec les mêmes outils des accès à *P. vivax* dans d'autres régions ■

M.MORILLON

## VERS LE RETOUR INTENTIONNEL DU FLÉAU ?

La variole n'était pas une maladie comme les autres. C'était la plus contagieuse de toutes les maladies infectieuses et la plus grave surtout chez les jeunes enfants et les vieillards avec un taux de létalité de 33% avant l'existence de la vaccination. C'est ce fléau qui semble avoir été un régulateur démographique pendant une longue période de l'histoire. Précédée par la variolisation, la vaccination et sa généralisation a permis en 1977 d'éradiquer cette maladie dont les premières descriptions remontent à l'antiquité. Aujourd'hui le spectre de la variole est de retour avec le risque lié au bioterrorisme. Et l'arrêt de la vaccination, qui a suivi à juste titre l'éradication, laisse planer sur les populations une épée de Damoclès. La reprise de la vaccination n'est pas à l'ordre du jour notamment pour une balance bénéfice/risque au détriment de la vaccination en l'absence de variole avérée. Les pays se préparent cependant et tentent de mettre en place des équipes de vaccinateurs préalablement vaccinés. Du fait des complications parfois sévères de cette vaccination, des mesures de surveillance sont mises en œuvre pour mieux prendre en charge les effets secondaires. Si certains sont connus de l'époque où la vaccination avait encore cours, d'autres aux conséquences non négligeables ont été décrits par les équipes américaines (Poland AG. *et Coll. Vaccine* 2005 ; 23 : 2078-2081) en charge du suivi de plus de 700 000 vaccinés, une cohorte de personnels de santé et une cohorte de militaires. Les effets secondaires attendus ont pu finalement être correctement maîtrisés par une bonne information des personnels vaccinés et par des mesures d'hygiène renforcées autour de la lésion vaccinale aussi bien chez les personnels

primo-vaccinés que chez ceux qui présentaient un antécédent de vaccination contre la variole. Les immunoglobulines spécifiques anti-vaccine n'ont été prescrites que pour trois cas. Les effets inattendus bien que décrits dans la littérature ont concerné des pathologies cardiaques avec des douleurs angineuses apparues 2 à 24 jours après la vaccination (24), des infarctus du myocarde (7) dont certains avaient des facteurs de risque notables, des myocardiopathies (7) et des péricardites (107). Le taux d'incidence des myocardiopathies chez les militaires primo-vaccinés (16,2 pour 100 000) était 7,5 fois plus important que celui de la population militaire non vaccinée (2,16 pour 100 000) ou revaccinée (2,07 pour 100 000). La relation causale entre la myocardiopathie et la vaccination contre la variole trouve son explication dans une relation temporelle (2 à 25 jours), une distribution spatiale des cas et une fréquence plus importante chez les primo-vaccinés. Cette étude doit amener au stade actuel de risque de variole à conforter les stratégies dirigées sur une vaccination ciblée de personnes volontaires en ajoutant aux classiques contre-indications ou réserves en matière de vaccination contre la variole les antécédents de maladies cardiaques. Réserver cette vaccination à des personnes ayant des antécédents de vaccination contre la variole reste aussi une mesure phare pour éviter au maximum l'occurrence d'effets indésirables. Au stade actuel, les risques liés aux vaccins disponibles ne permettent pas de remettre en question les choix qui ont conduit à l'arrêt de la vaccination de l'ensemble de la population. ■

V. RICHARD

## DE DEUX CHOSES L'UNE, L'AUTRE ÉTANT LE SOLEIL

La polémique autour de la vaccination en général et plus particulièrement autour de la vaccination contre l'hépatite B ne fait que se renforcer. L'émergence de mouvements et surtout d'associations d'usagers, souvent conduites par des professionnels de santé, refusant la vaccination pose un réel problème au développement des politiques de santé publique visant notamment la recherche d'une protection collective. En effet si la vaccination reste le plus souvent un acte individuel, elle n'en a pas moins un impact sur la collectivité. Ainsi, par exemple, la vaccination contre la variole a permis de protéger les individus vaccinés mais aussi d'éradiquer la maladie protégeant ainsi les générations futures. «*To vaccinate or not to vaccinate, that is the question*». Les auteurs nous rapportent la problématique de la vaccination contre l'hépatite B en Israël chez les nouveaux nés, cible pourtant à privilégier pour cette vaccination car toutes les expertises se rejoignent pour confirmer son innocuité à cet âge de la vie (Maayan-Metzger A. *et Coll. Vaccine* 2005 ; 23 : 1941-48). On peut regretter que l'étude se soit limitée à cette vaccination. Il aurait été intéressant de connaître aussi les comportements des parents vis à vis des autres mesures de prévention qui sont préconisées à la naissance tel que le test de Guthrie à la recherche d'une phénylcétonurie et d'une hypothyroïdie, l'injection intramusculaire de vitamine K ou l'instillation d'un collyre antibiotique. Cependant le design de l'étude est intéressant car il permet d'éviter les biais notamment d'information ou de prévacination liés à ce type

d'étude. Près de 1% (71 cas) des 6665 accouchements qui ont concernés la période d'étude ont conduit à un refus de la vaccination contre l'hépatite B. Le groupe témoin (153) pour sa part a subi une division en cours d'analyse en fonction du niveau de connaissance en matière de vaccination. Cette étude met en avant l'importance de l'information diffusée aujourd'hui par internet et son danger car on trouvera bien entendu plus facilement des sites animés par des personnes se revendiquant de mouvements luttant contre la vaccination. Ce poids de la toile est alors difficile à contrebalancer car de l'autre côté du bras se trouve l'information fournie par le corps médical, souvent peu enclin à la fournir soit par méconnaissance soit par habitude de fonctionnement et donc par refus de remise en cause de sa pratique professionnelle. Tout ceci se traduit dans l'étude par un refus de la vaccination des mères ayant les niveaux d'éducation et de formation les plus élevés mais aussi de celles dont l'emploi touche le domaine de la santé. Le challenge aujourd'hui est d'apporter une information complète et compréhensible par tous en utilisant les moyens de communication des activistes anti-vaccination. Les forums de discussion dont l'animation passe par une plus grande disponibilité des professionnels de santé devraient permettre de répondre plus rapidement aux interrogations des patients (notamment pour ce qui concerne les hépatites, la syphilis et la tuberculose) ■

V. RICHARD

**MYCOBACTERIUM ULCERANS : TOUJOURS L'INCONNU**

**L**a maladie due à *Mycobacterium ulcerans*, ou ulcère de Buruli, existe dans différents foyers dans le monde, en particulier dans les zones chaudes et humides, mais parfois aussi dans certains pays tempérés comme la côte sud-est de l'Australie. L'OMS a créé en 1998 l'Initiative Globale pour l'ulcère de Buruli, confirmé en 2004 par sa 57<sup>e</sup> Assemblée Mondiale, qui publie une récente mise au point sur ce sujet. (T.S. van der Werf, *Bull OMS*, 2005 ; 83: 785-791). Le premier cas d'ulcère de Buruli a été remarqué en Ouganda en 1897, puis décrit en 1948 par Cook en Australie. Les cas sont maintenant répertoriés en Australie (région de Melbourne), en Asie (Malaisie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Sri Lanka), Amérique latine (Guyane, Mexique, Pérou) mais surtout en Afrique subsaharienne en particulier République Démocratique du Congo, Ouganda (dans un camp de réfugié à coté du Nil, dans la région de Buruli), Côte d'Ivoire, Bénin, Ghana. La prévalence globale varie de 150 à 280 pour 100 000 habitants, surtout chez les enfants et les adolescents entre 5 et 15 ans. Le germe responsable, *Mycobacterium ulcerans* a été retrouvé chez des insectes aquatiques, des mollusques et des poissons, ainsi que des koalas, alpagas ou opossums. Le mode de transmission est encore inconnu. La transmission semble possible lors de la pêche ou de l'activité agricole par inoculation transcutanée. *Mycobacterium ulcerans*, pousse à 32°C sur milieux usuels. L'identification est possible par PCR. Le germe est proche de *Mycobacterium marinum*, mais en diffère par la sécrétion de toxines (mycolactones différentes selon les régions), qui provoquent, quand elles sont injectées à l'animal de laboratoire, la même lésion ulcérée que le germe lui-même. Les lésions touchent les parties les plus exposées (membre). Il s'agit d'ulcérations nécrotiques, indolores, sans signe inflammatoire. Mais de nombreux sujets sains sont néanmoins porteurs asymptomatiques de *Mycobacterium ulcerans*. Le caractère congénital ou acquis, de résistance à ce germe, est inconnu. L'ulcération apparaît surtout en cas de déficit en immunité cellulaire. En Guyane, la production *in vitro* d'IL-10 par les mononucléaires stimulés par *M. ulcerans* est augmentée alors que la production d'interféron gamma (INF- $\gamma$ ) est abaissée. Un taux élevé d'INF- $\gamma$  et un taux abaissé d'IL-10 est constaté en cas de lésion nodu-

laire, alors que ces taux sont inversés en cas de lésion ulcérée. Ainsi, au stade précoce de la maladie de Buruli, la réponse T-helper 1 est diminuée soit par prépondérance des cellules Th 2, soit par surproduction d'IL 10. Dans les pays d'endémie d'affection tropicale, il faut différencier le stade nodulaire de l'ulcère de Buruli d'un onchocercome, d'un kyste cutané, d'un lipome, d'une lymphadénopathie, voire d'une mycose sous-cutanée. Le stade d'ulcération ne doit pas être confondu avec un ulcère phagédénique (habituellement douloureux), une leishmaniose cutanée ou encore un cancer cutané. Le diagnostic peut-être confirmé par le recherche du bacille par un prélèvement local ou par une biopsie plus profonde avec la mise en culture du prélèvement local ou de la biopsie, ou encore la PCR (séquence IS 2404). Le sérodiagnostic est à l'étude : IgG (non spécifique) et IgM (positif dans 85 % des cas). Le meilleur traitement est l'excision chirurgicale complète de tous les tissus nécrosés suivie d'une greffe de peau. Mais cela n'évite pas les rechutes. Ainsi, la simple ablation d'une lésion précoce peut-elle laisser réapparaître une nouvelle ulcération dans 16% des cas, avec des séquelles fonctionnelles, ce qui explique l'hésitation des populations à consulter. De nombreux antibiotiques (ri famycine, macrolides, quinolones) ont montré une certaine efficacité *in vitro*, mais qui ne s'est pas confirmée *in vivo* chez l'homme bien que des essais sur l'animal aient montré l'effet de ces produits sur l'inhibition de croissance des bactéries. Les quelques essais thérapeutiques chez l'homme par rifampicine et streptomycine ont néanmoins abouti dans de nombreux cas à une sanction chirurgicale. D'autres traitements (chaleur, oxygène hyperbare, pommade à base de nitrite) ont été essayés sans succès. L'ulcère de Buruli est réapparu ces dernières années dans de nombreux pays d'Afrique de l'Ouest, sans que l'on en connaisse la raison. Le réservoir, le mode de transmission de la bactérie responsable et sa physiopathologie restent toujours inconnus. Malgré les progrès diagnostiques, il reste encore à trouver le médicament efficace pour éviter les interventions chirurgicales mutilantes. ■

P. BOUREE