

COMPTES-RENDUS DE CONGRÈS

Dix-septième Congrès international sur la médecine tropicale et le paludisme.

30 septembre – 3 octobre 2008, île de Jeju, Corée du Sud.

Compte-rendu rédigé par P. Dubrous (1) & É. Nicand (2)

(1) Fédération de biologie, HIA Robert-Picqué, Bordeaux, France.

(2) Fédération de biologie, HIA du Val-de-Grâce, Paris, France. E-mail : en.biol-vdg@filcom.com

Présentation

Le XVII^e Congrès international sur la médecine tropicale et le paludisme s'est tenu du 30 septembre au 3 octobre 2008 sur l'île de Jeju, en Corée du Sud.

L'île de Jeju, située à deux heures de bateau du continent, est longtemps restée isolée, pauvre et dans une situation sanitaire précaire. Au début des années 1950, nombreux étaient les cas d'amibiase, d'helminthiase, de trématodose, de taeniasis. L'île de Jeju était également un foyer hyper-endémique de filariose lymphatique à *Brugia malayi*, puisque plus de 25 % des habitants en étaient atteints. À partir des années 1960, l'amélioration des conditions socio-économiques et une politique volontariste de traitement de la population par la diéthylcarbazine ont contribué à diminuer de façon drastique la circulation de ce parasite. Les enquêtes de surveillance épidémiologique, réalisées entre 2003 et 2006, ont permis à la Corée d'annoncer l'éradication totale de la filariose lymphatique de son territoire en 2007. Ceci constitue un bel exemple de réussite dans la lutte contre les maladies tropicales et l'île de Jeju est devenue maintenant un haut lieu de l'activité touristique.

À côté des « big three » (paludisme, infection par le VIH, tuberculose), ce congrès a donné l'occasion de faire le point sur les maladies tropicales négligées (« neglected tropical diseases ») et de mesurer le chemin qu'il reste encore à parcourir.

Les infections parasitaires

Paludisme

Cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, le paludisme se voit désormais opposé à des outils efficaces permettant une meilleure gestion des cas et de contrôle : les médicaments dérivés de l'artémisine (ACTs = *Artemisin combination therapies*), les moustiquaires imprégnées d'insecticides, l'utilisation d'insecticides résiduels et le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte. On remarque actuellement une prise de conscience politique et une majoration des engagements financiers vis-à-vis du paludisme et ces efforts ne doivent pas être relâchés. Une meilleure connaissance du parasite et de sa biologie devrait permettre de développer de nouveaux médicaments, des vaccins (pour l'instant, un seul vaccin candidat a pu franchir la phase d'essais IIb) et de nouveaux moyens diagnostiques. Ces progrès ne pourront être permis que par une étroite collaboration entre

les principaux partenaires : donateurs, institutions, centres de recherche et politiques.

Médicaments

Il n'y a jamais eu autant de médicaments anti-paludéens sur le marché qu'aujourd'hui, et de nombreux composés sont encore en phase de recherche et développement. Malheureusement, ils s'adressent surtout au traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué et reposent sur seulement quelques classes pharmacologiques (dérivés de l'artémisine, antifolates, quinolines de types I et II). La vigilance doit être de mise, car des souches de *P. falciparum* de sensibilité diminuée à l'artémisine commencent déjà à apparaître à la frontière entre Thaïlande et Cambodge (KRY).

Une méta-analyse d'OLLIARO sur l'association artesunate + amiodaquine (AS + AQ), largement utilisée pour le traitement du paludisme non compliqué, montre une efficacité supérieure à 90 % (objectivée par PCR à J₂₈), meilleure que celle de l'amiodaquine (AQ) seule ou de l'association chloroquine (CQ) + sulfadoxine pyriméthamine (SP). Le risque de résurgence avec AS + AQ est moindre qu'avec AQ ou AS utilisés seuls, AQ + SP et CQ + SP. Il n'est pas différent de celui de AS + SP et artemether-lumefantrine, il est par contre plus élevé qu'avec l'association dihydroartémisine-piperaquine.

Les données concernant l'utilisation d'artésunate-amiodaquine à dose fixe (une fois par jour), aussi bien en population générale que chez les enfants, ont montré d'excellents résultats avec des taux de guérison supérieurs à 95 % (DOMBO, VALECHA). La spécialité reposant sur cette association (Coarsucam de Sanofi-Aventis) est en attente d'essai de phase 4. *Idem* pour l'association dihydroartémisine-piperaquine (Eurartesim de Sigma Tau). Les essais concernant un autre ACT associant chlorproguanil, dapsonne et artesunate ont été stoppés en février 2008 en raison de problèmes de sécurité chez les patients présentant un déficit en G6PD. En attendant, deux nouveaux antipaludéens ont fait l'objet de présentations au cours du congrès. Le Pyramax® (Shin-Poong Pharmaceuticals) associe la pyronaridine (même classe que la chloroquine) et l'artesunate (un dérivé de l'artémisine). Son indication est le traitement de l'accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum*, spécialement dans les régions où ce pathogène est résistant aux autres drogues et le traitement du paludisme à *P. vivax*.

La posologie consiste en une seule prise par jour pendant trois jours ce qui a pour effet de favoriser la compliance des patients.

Le Coartem® (Novartis), association d'artémether-lumefantrine s'adresse spécifiquement aux enfants qui représentent la population la plus vulnérable au paludisme. Sa présentation sous forme dispersible (poudre aromatisée à diluer dans un peu d'eau) convient mieux à cette tranche d'âge et pour 94,2 % des patients, la clairance parasitaire survient dans les 48 heures. La disparition rapide et complète des gamétocytes joue également un rôle bénéfique sur la réduction de la transmission. Dans une perspective plus lointaine, DJ KROGSTAD s'est fait l'écho des recherches sur les aminoquinolines actives sur les souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes et multirésistantes. Ces molécules possédant des chaînes latérales plus courtes (2-3 C) ou plus longues (10-12 C) que la chaîne isopentyl de la chloroquine ont montré une bonne efficacité in vitro et sur le modèle animal vis-à-vis des *P. falciparum* multirésistants avec des caractéristiques de sécurité et des profils pharmacocinétiques similaires à ceux de la chloroquine. Les essais de phase 2 devraient commencer fin 2008.

Sanofi-Aventis a fait également part de l'état de ses projets en cours dont les deux plus avancés, ferroquine en association avec l'artésunate et SAR97276A utilisable en monothérapie parentérale sont en cours de phase 2.

Pour répondre à l'un des objectifs de l'OMS/Roll back malaria qui est de diminuer par deux la mortalité du paludisme à l'horizon 2010, une meilleure prise en charge des cas de paludisme grave est nécessaire d'autant que le portfolio des médicaments antipaludéens manque de molécules pour cette indication.

KRUDSOOD met plusieurs notions en exergue pour la gestion du paludisme grave : l'artésunate par voie intraveineuse est préférable à l'artémether, les dérivés de l'artémisine ne provoquent pas d'hypoglycémie contrairement à la quinine, les suppositoires d'artésunate ou de dihydroartémisine peuvent être dispensés par du personnel peu qualifié en zone reculée et permettent de gagner du temps, une optimisation des traitements symptomatiques est nécessaire (prévention de l'insuffisance rénale, de l'œdème pulmonaire...). Deux essais pilotes ont montré l'efficacité de l'administration de sucre sublingual chez les enfants atteints de paludisme potentiellement grave (BARENNE). L'utilisation d'érythropoïétine pour améliorer le pronostic des formes cérébrales de paludisme fait l'objet d'essais cliniques (BIENVENU).

Le paludisme à *Plasmodium vivax* commence à poser de sérieux problèmes en raison de sa fréquence accrue dans toute l'Asie du Sud-Est, de l'émergence de souches résistantes à la chloroquine (KANO) et de la description de formes mortelles en Amérique du sud (RIBEIRO). Pour le traitement de cette infection, l'association pyronaridine - artésunate a été testée avec succès par rapport à la chloroquine au cours d'enquêtes randomisées en double aveugle faites en Inde et en Corée (Valecha, Lee Eulji). À plus long terme, des médicaments actifs sur le réservoir hépatique d'hypnozoïtes devront être développés.

Vaccination

Un des obstacles à la production de vaccins antipalustres est la difficulté d'obtenir l'expression de protéines recombinantes par les méthodes conventionnelles. Une équipe japonaise (TSUBOI *et al.*) a mis au point un système acellulaire de germe de blé autorisant l'expression de protéines par plus de 80 % de 600 gènes cibles choisis par eux. Parmi celles-ci, certaines protéines spécifiques de mérozoïtes pourront faire office de cibles pour de nouveaux candidats vaccins.

Une vaccination de la femme enceinte réduirait de façon significative la mortalité de la mère, du fœtus et de l'enfant. L'antigène var2CSA-PfEMP1, préférentiellement exprimé par les parasites séquestrés au niveau placentaire et capable de se lier à la glycosaminoglycane sulfate de chondroïtine a fait

l'objet d'études pour l'élaboration d'un vaccin financées par la fondation Gates (DUFFY).

Outils de diagnostics

De nouvelles méthodes pour le diagnostic du paludisme ont été décrites, notamment celle utilisant la technologie LAMP (*Loop mediated isothermal amplification*), de sensibilité et spécificité équivalentes à la PCR, et la détection automatique des parasites par un microscope et un compteur de cellules utilisant des « microchips » en plastique. Un test de PCR en temps réel permettant l'identification des 4 espèces de plasmodiums est commercialisé (AccuPower® Malaria Kit de Bioneer). Peu de nouveautés concernant les tests immunochromatographiques sur membrane qui continuent toujours à mettre en évidence les mêmes protéines HrpII, pLDH ou aldolases spécifiques.

Le frottis coloré au Giemsa risque de rester pour longtemps le *Gold Standard* pour le diagnostic du paludisme en zone d'endémie, mais il est nécessaire d'uniformiser la préparation des frottis et leur interprétation, d'encourager la formation et l'entraînement des microscopistes, de constituer des banques de lames, d'approvisionner les centres de diagnostic en matériels de bonne qualité et d'améliorer l'environnement de travail.

Par ailleurs, plusieurs communications ont fait état de l'intérêt des nouvelles technologies comme les systèmes d'information géographique (SIG) et la télédétection par satellite (RS) pour la prévention des maladies infectieuses. Ces technologies en permettant de mieux déterminer les limites de distribution des hôtes intermédiaires et des vecteurs sont un atout pour mieux cibler les actions prophylactiques et anticiper les épidémies (BERGQUIST). La détermination du NDVI (normalised difference vegetation index) associé à d'autres paramètres (température, hygrométrie, densité vectorielle, indices sporozoïtiques...) a permis de modéliser le risque paludique dans certaines régions de Corée (LEE), de Thaïlande et d'Indonésie (KIANG). La surveillance de l'infection due à West Nile aux États-Unis (LEE) et de la distomatose en Chine (MALONE) a bénéficié aussi des mêmes technologies.

Maladies tropicales négligées

Quelques chiffres pour mesurer l'impact de ces maladies, au nombre de 14 : le choléra et les maladies diarrhéiques endémiques, la dengue, la trypanosomiase, la maladie de Chagas, la leishmaniose, la lèpre, la filariose lymphatique l'onchocercose, la schistosomose, la dracunculose, les helminthiases, l'ulcère de Buruli, le trachome, les trépanomatoses endémiques). Un milliard de personnes sont atteintes d'une ou plusieurs de ces affections, et moins de 1 % des 1 400 nouveaux médicaments disponibles de 1975 à 2000 était destiné à leur traitement. Le programme global proposé par l'OMS 2008-2015 comprend la lutte vectorielle, qui doit être intégrée aux différentes étapes pour contrôler et prévenir ces infections. L'unité « Écologie et gestion vectorielle » (*Vector Ecology and Management* : VEM) participe à la mise au point et à l'évaluation des pesticides et composés chimiques utilisés en santé publique. La lutte contre les maladies négligées est liée à l'amélioration du niveau de vie et un recul de la pauvreté. Le recul des helminthiases a été observé dans plusieurs pays de la région Pacifique Ouest. La mise en place de programme de lutte de ces maladies et leur suivi sur plus de 6 ans (2002-2008) permet d'observer des succès. Le déparasitage anti-vermiculaire, avec le traitement annuel de plus de 39 millions de personnes par albendazole, et mebendazole, dont majoritairement des enfants, a permis de faire reculer la prévalence des helminthiases, en particulier celles transmises par le sol. C'est le cas pour les pays du Mékong. Aux Philippines, où plus de 21 millions de personnes

vivent dans des régions à risque, plus de 10 millions d'enfants sont traités.

Des efforts doivent être soutenus : l'utilisation du praziquantel pour le traitement de la schistosomose atteint 22 % de la population à risque. En Chine, où un programme national de lutte contre la schistosomose a été mis en place, la prévalence de la schistosomose a été réduite de 25 % ; cependant de grandes disparités existent suivant les régions.

Au Laos, depuis 2003, une large étude a été mise en place par l'Institut francophone de médecine tropicale, pour analyser les facteurs responsables de l'épilepsie. Car la prévalence est élevée : 7,7 pour 100 000 et moins de 10 % des patients sont suivis et traités. Différentes étiologies sont avancées : cysticercose, paragonimose, facteurs environnementaux, croyances traditionnelles. L'accès au traitement par diazepam reste limité aux centres urbains et doit être élargi aux régions rurales après formation du personnel de santé.

La dracunculose est en voie d'éradication. L'approvisionnement en eau potable des populations, le traitement des marigots et des étangs par des larvicides, l'amélioration des conditions sanitaires ont participé à la réduction significative de l'incidence de la dracunculose. De 1989 à 2007, le nombre de cas de dracunculose a été divisé d'un facteur 10, passant de près de 90 000 à 9 500 cas dans les 5 pays les plus risqués : Soudan, Ghana, Mali, Niger, Nigeria.

La disponibilité de tests de diagnostic performants est également une étape fondamentale. La comparaison des performances de tests rapides est abordée pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale. La détection antigénique dans les urines est insuffisamment sensible (sensibilité : 48 % ; spécificité : 99 %). L'évaluation du test d'agglutination directe et du test immunochromatique rK39 (basé sur un antigène recombinant de 39 acides aminés) a été conduite en Inde, Népal et Afrique de l'Est (4). Ces tests présentent l'avantage d'un résultat rapide, avec lecture en 10 minutes, et une sensibilité et une spécificité respectivement de 94 à 95 % et de 82 à 100 %. Chez les sujets VIH+, la sensibilité du rK39 est plus basse, autour de 63 %. Restent leurs coûts, qui devraient baisser.

Des progrès majeurs restent à accomplir, que ce soit en termes d'évaluation des programmes de contrôle de ces maladies, qu'en termes de communication. Un article récent analyse la couverture médiatique (3) des maladies tropicales négligées. L'étude porte de janvier 2003 à juin 2007 sur les journaux de langue anglaise de grand public, les revues médicales, mais également différentes chaînes de radio et de télévision en ciblant comme mots clés : leishmanioses et trypanosomoses. Sur cette période de 53 mois, 113 articles sont analysés : ce sont les médias : BBC, Agence France-Presse et le journal *Financial Times*, qui assurent le plus grand nombre d'articles, soit 20 pour la BBC.

La bilharziose

La bilharziose, largement répandue en Asie, a fait l'objet de nombreuses communications.

Sur le plan épidémiologique, l'accent a été mis sur l'apport des nouvelles technologies de télédétection (*remote sensing*) permettant une approche géo-spatiale et l'établissement d'une cartographie des zones à potentiel de propagation, fonctions de la densité de population, de la présence en eau, du climat... (INGEROD, ZHOU, YANG, NIHEI).

En complément ou en remplacement de la chimiothérapie de masse par le praziquantel (10 millions de personnes traitées chaque année), la vaccination pourrait représenter un élément essentiel pour le contrôle de cette affection. Plusieurs recherches vont dans ce sens.

Un vaccin ADN bivalent (codant pour les protéines Sj14 et Sj23) est en cours d'expérimentation en Chine (SHI). D'autres

vaccins ADN (exprimant une dizaine d'antigènes : calreticuline, filamine, cyclophilline...) le sont en Egypte et montrent un niveau de protection de 40 à 60 % chez la souris (KARIM). Une approche protéomique est enfin utilisée au Japon pour identifier les antigènes des vaccins candidats contre la schistosomose sino-japonaise (ABDEL-HAFEEZA).

Parallèlement, sont menées des recherches pour identifier de nouvelles molécules pouvant constituer une alternative au praziquantel, en raison des résistances possibles du schistosome (*mansoni* surtout) à cet antiparasitaire (WEI WANG). Un composé synthétique élaboré au Japon montre un puissant effet anti-schistosomal chez la souris, à confirmer (OHTA). Aux États-Unis, le traitement d'infections expérimentales par des inhibiteurs de la thioredoxine glutathione réductase (TGR) parasitaire a montré des effets spectaculaires sur la réduction de la charge en vers et sur les pathologies œufs-induites. Ces nouvelles molécules seraient en outre efficaces sur les trois types principaux de schistosomes (WILLIAMS). En Chine, enfin, des études sur les effets thérapeutiques de l'artecarbonate sur l'infection due à *Schistosoma japonica* ont montré des taux de réduction de la charge en vers de 98,5 % sans effet toxique (SHI).

Sur le plan du diagnostic, on note la description d'un test immunochromatographique sur membrane, utilisable sur le terrain et validé sur *S. haematobium* et *mansoni*. Ce test permet de dépister l'antigène parasitaire CCA (*circulating cathodic antigen*) avec une excellente sensibilité (VAN DAM).

Filarioses

Le programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique (en tant que problème de santé publique) a été lancé en l'an 2000. Il est en vigueur dans près de 46 pays et vise à traiter plus 500 millions de personnes chaque année dans le but de rompre la chaîne de transmission et de réduire la morbidité liée aux hydrocèles et lymphoedèmes (chirurgie).

Les médicaments utilisés pour le traitement de masse sont généralement une association DEC + albendazole, plus efficace que la DEC utilisée seule, comme cela a été montré en Inde (PANI). L'analyse des données dans certains pays montre que ce programme est très efficace (une douzaine de pays sont proches de l'éradication), mais les efforts doivent être poursuivis et soutenus notamment en Afrique. La fondation Gates a mis en place « l'Alliance globale pour éliminer la filariose lymphatique », entité multidisciplinaire présente dans 20 pays et destinée à évaluer les différents outils diagnostics, les traitements médicamenteux de masse, les stratégies d'échantillonnage afin d'identifier les foyers résiduels et le coût-bénéfice des mesures de lutte anti-vectorielles associées (*Ottessen*).

Sur le plan du diagnostic, on remarque l'apparition d'un test ELISA capable de dépister dans les urines les IgG4 spécifiques des filaires. Ce test, doté d'une spécificité de 99 %, ne peut distinguer infection passée et infection récente, même si des titres élevés plaideraient plutôt en faveur d'un processus aigu chez l'enfant. Ce test a largement été utilisé en Chine et au Sri Lanka et validé pour contrôler les traitements de masse, confirmer l'élimination et détecter les résurgences de l'infection filarienne (KIMURA).

En dépit de l'absence de médicament ou de vaccin pour traiter ou prévenir la dracunculose, l'éradication de cette affection est en voie d'achèvement. L'endiguement, le filtrage de l'eau de boisson, le traitement des étendues d'eau par des larvicides (ABATE), la fourniture d'eau potable alliés à l'éducation sanitaire et à la mobilisation sociale ont permis de réduire l'incidence de la dracunculose de 3,5 millions de cas en 1986 à moins de 10 000 cas en 2007. Elle subsiste encore dans 5 pays : Ghana, Soudan, Mali, Niger et Nigeria. Son éradication est ciblée pour 2010 (dernier cas en 2009).

Trypanosomose – Maladie de Chagas

En 2001, une campagne d'éradication de la trypanosomose humaine africaine (THA) a été lancée en Afrique centrale avec des résultats contrastés (LOUIS). Un des obstacles majeurs de la lutte anti-THA vient du fait que les médicaments utilisés pour le traitement sont anciens, toxiques, difficiles à administrer et de plus en plus inefficaces, avec notamment des échecs de la pentamidine (utilisée en première phase de la maladie) et au mélarsozol (pour la phase secondaire). De nouvelles perspectives thérapeutiques sont donc devenues indispensables. Dans le but de renforcer la capacité d'essais cliniques en Afrique, une plate-forme THA a été créée en 2005 à Kinshasa dans le but d'optimiser ressources humaines, infrastructures, équipements, administration, exigences réglementaires, échanges d'informations et de données scientifiques (EBEJA).

Parmi les molécules faisant l'objet de recherches, on note l'ascofuranone (inhibiteur de la trypanosome alternative oxydase TAO) et les dérivés quassinoides tirés d'une plante médicinale, *Brucea javanica*. Un autre médicament, le fexinidazole devrait trouver un développement clinique début 2009.

La lutte contre la THA passe également par un meilleur usage de traitements déjà existants. Un essai clinique multicentrique a visé à comparer l'association nifurtimox-éflornithine *versus* éflornithine seule pour le traitement de la phase secondaire de la THA. L'éflornithine utilisée seule constitue une alternative au mélarsozol, mais son utilisation n'est pas aisée non plus puisque nécessitant 4 perfusions intraveineuses par jour pendant 14 jours consécutifs. Le protocole éflornithine (400 mg/kg/j en 2 injections par jour pendant 7 j) + nifurtimox *per os* (15 mg/kg/j toutes les 8 heures pendant 10 jours) a montré une toxicité moindre et une meilleure efficacité que l'éflornithine utilisée seule et peut constituer le traitement de 1^{re} ligne de la THA en phase secondaire (PRIOTTO). La maladie de Chagas est considérée comme un problème majeur de santé publique en Amérique du Sud où près de 100 millions de personnes sont considérées comme étant exposées au risque. La région amazonienne et notamment la Guyane française se différencient par la situation émergente de l'infection (ALBAJAR VINAS). Plusieurs cas graves, dont certains mortels, ont été décrits dans ce département et la France a adopté des mesures préventives dans le domaine de la transfusion sanguine (AMBROISE-THOMAS). D'autres pays non endémiques comme les États-Unis, le Canada, le Japon voient se profiler un nouveau défi épidémiologique lié à l'immigration sur leur territoire de sujets infectés par *Trypanosoma cruzi* (100 000 personnes aux États-Unis) qui a justifié la mise en place par l'OMS d'une « non endemic inter-gouvernemental initiative » (JANNIN).

Leishmaniose

Le diagnostic de la leishmaniose est souvent difficile en raison de ses aspects cliniques volontiers peu spécifiques. Il fait appel à des techniques invasives (ponctions de rate, de ganglion ou de moelle osseuse) dont la spécificité est bonne, mais la sensibilité variable. Deux tests immunologiques récents ont pour ambition de pallier les difficultés de cet examen direct : un test immuno-chromatographique sur membrane utilisant l'antigène recombinant rK39 et un test ELISA, réalisable sur les urines, et visant à dépister les anticorps dirigés contre la protéine rKRP42, spécifique de *Leishmania*. Les données préliminaires de ce dernier test ont montré, au Bangladesh, de très bonnes sensibilité et spécificité (94 et 99,6 % respectivement), notamment dans la phase précoce de la maladie (ISLAM).

Les limites de ces deux tests semblent être leur positivité persistante plusieurs mois après le traitement et leur défaut de sensibilité en cas de co-infection avec le VIH. Or celle-ci

n'est pas rare notamment en Éthiopie, Inde et Brésil et pose de difficiles problèmes thérapeutiques.

Le traitement de la leishmaniose viscérale a beaucoup évolué ces dernières années. Les médicaments classiques dérivés de l'antimoine sont progressivement remplacés par les formulations lipidiques de l'amphotéricine B, la miltefosine (alkylphosphocholine) et la paromycine (antibiotique aminoside). La miltefosine possède l'avantage d'être utilisable *per os*, mais elle est tératogène et présente un risque élevé d'apparition de résistance, aussi, son utilisation ne devrait se concevoir que sous la forme de DOTs (*directly observed therapies*). Une étude multicentrique réalisée en Inde a montré la très grande efficacité de ces nouveaux traitements avec des taux de guérison de 94,6 % pour la paromycine et de 98,8 % pour l'ampho B (SUNDAR). Sur le plan de la prophylaxie, une étude menée au Brésil a montré que l'état nutritionnel (déterminé par l'indice de masse corporelle, la durée d'allaitement, la teneur en vitamine A) jouait un rôle dans la survenue de leishmaniose viscérale chez les enfants.

Il n'a pas été fait état de perspectives vaccinales vis-à-vis de la leishmaniose viscérale. Par contre, pour la prévention des leishmanioses cutanées, un vaccin ADN dirigé contre l'antigène TSA (thiol spécifique anti-oxydant) de *L. major* est en cours d'expérimentation en Iran et montre d'excellents résultats chez la souris (GHAFARIFAR). D'autres vaccins utilisant des sous-unités recombinantes sont en phase d'évaluation.

Le contrôle de la leishmaniose reposant sur la gestion des cas humains ou animaux et sur le contrôle des vecteurs, on peut souligner les bons résultats préliminaires d'une étude effectuée au Bangladesh et qui consiste à enduire les murs des habitations d'huile de margousier, répulsif efficace contre *Phlebotomus argentipes* (FUKUSHIGE)

Helminthiases

Plusieurs programmes de traitement de masse ont été instaurés dans différents pays pour lutter contre les helminthiases.

Au Mexique, des campagnes de déparasitage par l'albendazole ont été lancées dans le cadre des « semaines nationales de la santé », en parallèle aux activités vaccinales. Au total, près de 100 millions d'enfants à risque ont reçu un traitement. Celui-ci s'est avéré efficace vis-à-vis des ascaris avec une diminution en 5 ans de la prévalence des ascaridoses de 20 à 8 %. Son impact sur *trichuris* s'est avéré moindre (de 15 % à 11 %) (FLISSER). De 2002 à 2008, plus de 39 millions de personnes vivant dans des pays du Pacifique occidental ont été traitées chaque année pour le contrôle des helminthiases, mais avec des taux de couverture très disparates : 44 % des enfants en âge préscolaire, 21 % de ceux en âge scolaire et seulement moins de 1 % des femmes enceintes (MONTRESOR). Or ces dernières sont particulièrement sensibles aux infections ankylostomiennes, responsables d'anémie maternelle avec retentissement sur le développement foetal (GYORKOS).

Ces traitements de masse, distribués par millions de doses, n'ont pas pour l'instant entraîné de résistance particulière des parasites (des cas de moindre efficacité des benzimidazoles vis-à-vis des ankylostomes ont été décrits, mais non confirmés). Toutefois la vigilance doit être de mise et des outils permettant de détecter précocement une augmentation de la fréquence de résistance des helminthes devraient être mis en place. Il semble également important de garder en réserve quelques anti-helminthiques efficaces comme les benzimidazoles, l'albendazole et le mébendazole (ALBONICO).

Taeniasis – Cysticercose – Larva migrans

L'amélioration des contrôles sanitaires dans plusieurs pays d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie a conduit à une disparition quasi-complète de la cysticercose dans ces pays,

mais elle reste un problème important dans certaines régions du monde, notamment en Afrique et en Amérique du Sud où sa prévalence chez l'homme est estimée à 1/1 000. Au Chili, 0,13 % des bovins abattus pour la consommation humaine présentent une cysticercose, en Tanzanie, ce sont 30 % des porcs. La cysticercose est une des principales causes d'épilepsie chez l'adulte et revêt des manifestations cliniques diverses, fonctions du nombre, de la taille, de la localisation, du stade évolutif des parasites et de la réponse immunitaire de l'hôte. Le diagnostic fait appel à l'imagerie et à la sérologie, mais a besoin d'être standardisé (GARCIA). La technologie LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) a été utilisée avec succès et permet de différencier les trois principales espèces de taenia (*saginata*, *solium* et *asiatica*) en utilisant des amorces spécifiques de la cytochrome oxydase 1 (*cox1*) et de la cathepsine L like peptidase (CLP). Elle pourra être utilisée pour effectuer les enquêtes de portage avec une sensibilité égale à celle de la PCR (OKAMOTO). Les enquêtes épidémiologiques montrent que la présence de porteurs intestinaux de *Taenia solium* est le principal facteur de risque d'acquérir une cysticercose. La calréticuline (TsCRT), protéine localisée dans le sous-tégument de *Taenia solium* et exprimée pendant la spermiogénèse, l'ovogénèse et l'embryogénèse, peut constituer un vaccin candidat. Des essais réalisés chez le hamster montrent de bons résultats avec la présence de vers localisés au duodénum chez seulement 50 % des animaux vaccinés contre 100 % dans le groupe non vacciné (LEON-CABRERA). Par ailleurs, des petites épidémies à *Diphyllobotrium latum* apparaissent régulièrement en Argentine, au Chili, au Pérou et plus récemment au Brésil où elle est considérée comme une maladie infectieuse émergente (MERCADO).

La session sur *Larva migrans* a donné l'occasion d'illustrer parfaitement la part de l'alimentation traditionnelle dans la survenue d'infections parasitaires. Au Japon, la consommation de sashimi de foie de poulet ou de bœuf est la principale cause de *Larva migrans* oculaire et viscérale et atteint principalement les hommes d'âge mûr (MARUYAMA). La larve spirulina type 10, agent pathogène nouvellement décrit, contamine les consommateurs de sashimi de « firefly squid » (*Watasenia scintillans* : variété de calamar). Le diagnostic en est sérologique (Western Blot) (AKAO). La gnathostomose se voit au décours de l'ingestion de poisson cru ou mariné. Il s'agit d'une maladie émergente au Mexique. Le premier cas a été décrit en 1970 et depuis, plus de 9 000 cas ont été recensés. Elle se traduit généralement par des atteintes cutanées et oculaires, mais *Gnathostoma* sp peut aussi entraîner des manifestations viscérales. L'albendazole et l'ivermectine ont été utilisés avec un succès raisonnable (DIAZ CAMACHO).

Maladies dues aux douves

La paragonimose est une maladie très mal connue en Europe, mais fréquemment rencontrée en Asie et elle a fait l'objet de plusieurs communications. Il s'agit d'un exemple typique de maladie parasitaire d'origine alimentaire, la contamination se faisant par consommation de crabes d'eau douce insuffisamment cuits ou de viande de sanglier. Elle peut poser de difficiles diagnostics différentiels avec la tuberculose ou le cancer pulmonaire. Autrefois largement répandue au Japon, la paragonimose a totalement disparu de ce pays dans les années 1970 suite à des campagnes de dépistage de masse, de traitements sélectifs et de séances d'éducation sanitaire. Elle est réapparue depuis une vingtaine d'années et le nombre de cas diagnostiqués est en augmentation, aussi bien dans la population japonaise que chez les migrants d'Asie du Sud-Est (NAWA). Elle est présente aussi en Corée, avec une moyenne de 70 cas par an (220 en 2004). Le diagnostic repose généralement sur l'examen direct, les tests cutanés, les techniques sérologiques

(ELISA) et l'imagerie (CHO). De la même façon, la fasciolose voit son incidence croître en Asie, avec l'apparition, depuis quelques années, de plusieurs épidémies sur les pourtours de la mer caspienne ou au Vietnam pouvant être dues à *Fasciola hepatica* ou *Fasciola gigantica*, voire à des hybrides entre ces deux espèces (Le). L'OMS s'apprête à mettre en place des mesures de contrôle (MAS COMA). Déjà largement présente en Thaïlande, *Fasciola gigantica* est responsable de maladie du bétail ce qui a d'importantes conséquences économiques. Un vaccin ADN exprimant une protéine saposine like (FgSAPLIP) est à l'étude.

HONG passe en revue les différents moyens diagnostiques de l'infection à *Clonorchis sinensis*, endémique en Asie et potentiellement responsable de cholangiocarcinome. La technique de Kato-Katz est la meilleure pour les prélèvements renfermant plus de 100 œufs/g de selles. En dessous, la technique de concentration formaline-ether est préférable. Les techniques ELISA utilisant l'ES antigène (*Excretory-Secretory antigen*) donnent d'assez bons résultats (sensibilité 92,5 %, spécificité 93,1 %). L'imagerie n'est surtout parlante que lors des fortes infestations et sa spécificité modérée.

Différents traitements de masse contre la clonorchiose ont été entrepris en Chine. Quelle que soit la stratégie employée (3 ou 4 traitements annuels par praziquantel délivrés à titre systématique dans les zones de forte endémie, 2 ou 3 traitements sélectifs des porteurs dans les zones d'endémie modérée), on a assisté à une diminution drastique des cas de clonorchiose, qui se traduisaient sur le plan clinique par des douleurs ou une sensation de plénitude épigastriques et une indigestion. De 2001 à 2004, le taux de portage des œufs est passé de 70 % à 11,6 % (forte endémie) et de 28,3 % à 1,1 % (endémie modérée) avec disparition des signes cliniques après le traitement (HONG).

Autre douve hépato-biliaire, *Opisthorchis felineus* est de répartition plus large que la précédente et sévit notamment en Sibirie (15 à 100 % des poissons de la famille des Cyprinidés sont infectés) et en Asie du Sud-Est. Cette douve est responsable de lésions mécaniques des vaisseaux biliaires, d'une action toxique par la libération de ses métabolites, et de réactions allergiques et peut se manifester de façon aiguë ou chronique (OGORODOVAL).

Les mécanismes moléculaires d'apparition du cholangiocarcinome restent obscurs : libération massive de cytokines pro-inflammatoires IL6 et IL8, stress oxydatif, absence d'entrée en apoptose des cellules infectées, effet mitogène des produits ES avec prolifération cellulaire des hépatocytes... (SRIPA). Et si les campagnes de traitement de masse par le praziquantel effectuées en Thaïlande ont montré une forte diminution de la charge parasitaire, leur impact sur les maladies hépatobiliaires est loin d'être concluant (SITHITHAOWRN).

Les douves intestinales, enfin, sont très largement représentées dans le monde (avec des taux de prévalence chez l'homme de plus de 60 % dans certaines provinces du Viet Nam) et près de 70 espèces peuvent être à l'origine de pathologies chez l'homme. La contamination se fait par consommation de poissons, de mollusques, de plantes aquatiques... Le diagnostic en est parfois difficile en raison de la similarité morphologique des œufs : le traitement de choix est le praziquantel (CHAI).

Echinococcoses

Une nouvelle génération de tests sérologiques a été mise au point. Ils reposent sur la technique ELISA et visent à rechercher les anticorps dirigés contre les antigènes recombinants Em18 et B8/1. L'antigène Em18, très spécifique d'*Echinococcus multilocularis* correspond à un produit de dégradation de la protéine ezrin like. Un test immuno-chromatographique sur membrane permettant d'établir le diagnostic d'échinococ-

cose alvéolaire en 20 minutes (RecEm18-IC Kit) est désormais disponible. L'antigène B8/1 lui est très utile pour le diagnostic de l'échinococcose hydatique (ITO). Plusieurs études séro-épidémiologiques ont été effectuées, utilisant ces deux tests en association avec l'échographie. Au Tibet, la prévalence globale chez l'homme des échinococcoses est de 6,78 %, répartie en part égale entre échinococcose alvéolaire et échinococcose hydatique et quelques rares cas de co-infections. L'analyse génotypique de 33 isolats d'*E. granulosus* a montré qu'il s'agissait toujours du génotype G1 mouton/chien (Li). Dans une autre région de Chine, le Qinghai, les taux de prévalence sont similaires, mais avec une variabilité régionale (WANG). L'échinococcose est également présente en Europe et l'intérêt qui lui est consacré s'est accru ces dernières années avec la découverte notamment du rôle que pouvaient jouer certains mammifères (chien viverrin, rat musqué et ragondin) dans la transmission de l'échinococcose alvéolaire (ROMIG). La détection des parasites chez les hôtes définitifs a bénéficié de l'apport des techniques ELISA (sensibilité 61,5-100 %, spécificité > 95 % et réalisables à partir des selles) et de biologie moléculaire : PCR multiplex permettant d'identifier *Echinococcus* et autres principaux ténias canins (Craig), étude du microsatellite EmsB d'*E. multilocularis* dans les déjections de renard (KNAPP).

Sur un plan physiopathologique, le rôle clé des cystéines peptidases (EmCLP1 et EmCLP2) dans l'interaction hôte-parasite a été mis en exergue par Sako ouvrant par là la voie au développement de nouvelles molécules thérapeutiques et/ou immunoprophylactiques.

Amibiase

Responsable de 100 000 morts pour 50 millions de cas annuels, l'amibiase ne dispose d'aucun vaccin préventif. L'immunité acquise vis-à-vis de cette affection repose en grande partie sur une réponse muco-salivale à IgA dirigée contre la lectine galactose binding parasitaire, impliquée dans les phénomènes d'adhésion et de cytotoxicité. L'identification de cette cible et les bons résultats obtenus après immunisation de l'animal laissent espérer la possibilité d'un vaccin (PETRI).

Les amibes libres (*Acanthamoeba* et *Naegleria*) sont responsables de kératoconjonctivites et de méningo-encéphalites et sont largement présentes dans l'environnement (dans près de la moitié des échantillons d'eau, de sol, de poussières, de matières fécales, en Iran) (REZAEIAN). L'étude des interactions des amibes libres avec différentes cellules humaines (cellules Hep2, cellules KB et érythrocytes) montre différents aspects et degrés de sévérité, mais les mécanismes physiopathologiques de l'infection sont encore très mal connus (NACAPUNCHAI).

Toxoplasmose

La toxoplasmose fait l'objet de nombreux travaux dans le domaine de la recherche fondamentale. Pour la première fois, le rôle essentiel des astrocytes dans la survenue de la toxoplasmose cérébrale a été prouvé *in vitro* et *in vivo* par Schlüter qui a utilisé des souris GFAP-Cre gp130 fl/fl, dont les astrocytes déficients en gp130 (chaîne commune des récepteurs de la famille de l'IL 6) ont été incapables d'induire une réponse immunitaire intracérébrale de contrôle du parasite.

Par ailleurs, Dalimi décrit une technique de RT-PCR permettant de différencier les tachyzoïtes des bradyzoïtes en amplifiant les produits d'expression des gènes éno-lase 1 et 2.

Les techniques de RT-PCR couplées à l'immunohistochimie ont permis à Sukthana de visualiser le stade de développement, le nombre et la localisation des parasites au cours des infections aiguës, chroniques et des réactivations. Ses résultats montrent qu'en cas d'immunosuppression, les bradyzoïtes ne

sont pas seulement transformés en tachyzoïtes, mais entraînent aussi le développement de nouveaux bradyzoïtes.

Les infections bactériennes

Tuberculose

La tuberculose continue à représenter un problème majeur de santé publique grevé par sa fréquente association avec l'infection par le VIH et l'émergence de souches de BK multi-résistantes (MDR) ou ultra-résistantes (XDR). En 2006, la prévalence globale des tuberculoses à germes MDR était de 2,9 % et en 2008, 45 pays ont déclaré au moins un cas de tuberculose due à une souche XDR. La stratégie de lutte contre la tuberculose édictée par l'OMS (stratégie DOTS) est en vigueur dans 184 pays, mais montre ses limites pour la gestion des co-infections VIH-tuberculose (crachats souvent négatifs, fréquence des tuberculoses extra-pulmonaires) et tuberculoses résistantes aux antibiotiques (inefficacité des traitements de première intention, risques de dissémination). De gros efforts restent à fournir sur le plan thérapeutique par la découverte de nouvelles molécules, mais aussi et surtout dans le domaine du diagnostic, qui doit être plus précoce, plus sensible et apte à déterminer rapidement les résistances. Or, sur des centaines de millions de dollars investis dans la lutte anti-tuberculeuse, seulement 7 % l'ont été pour développer les outils diagnostiques. L'apparition sur le marché d'un test simple, peu cher, doté d'excellentes performances en termes de sensibilité et de spécificité et visant à mettre en évidence des antigènes spécifiques de tuberculose évolutive (dans les urines par exemple) pourraient révolutionner la lutte contre cette maladie (MUNDADE). Ces problèmes de résistance aux antibiotiques se posent aussi pour *Mycobacterium leprae*. Or la stratégie de lutte vis-à-vis de la lèpre repose principalement sur la polychimiothérapie. Des outils de biologie moléculaire ont été mis au point pour détecter les résistances à la rifampicine (2 % de souches résistantes en Indonésie, au Myanmar et aux Philippines et 8 % en cas de signes cliniques de rechute), à la dapsonne (3 % de résistance, 15 % si rechute) et à l'ofloxacine. Les résistances à la clofazimine sont négligeables et celles à la minocycline jamais décrites (MATSUOKA).

Certains pays comme la Chine expérimentent une chimioprophylaxie de masse par rifampicine (1 dose par mois pendant 3 mois) chez tous les sujets vivant en zone d'endémie (WEN).

Typhoïde

En dépit de la disponibilité de vaccins injectables, efficaces et bien tolérés, la fièvre typhoïde continue à faire près de 200 000 morts par an dans le monde. Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer la non-introduction de cette vaccination dans les programmes de santé publique. Une des principales est l'absence de prise de conscience politique quant au poids que représente la fièvre typhoïde dans les pays pauvres. La création du « *Diseases of most impoverished (DOMI) program* », (programme de recherche multidisciplinaire impliquant Bangladesh, Chine, Inde, Indonésie, Pakistan et Vietnam), supporté par la fondation Gates, a pour but d'aider à faire introduire une vaccination anti-typhoïdique de masse dans les régions hyperendémiques de l'Asie (CLEMENS).

L'existence d'un vaccin anti-typhoïdique utilisable par voie orale offrirait de sérieux avantages en terme de sécurité, d'acceptation et faciliterait la logistique des campagnes de vaccination, mais son élaboration n'en est qu'au stade de la recherche fondamentale. YAMAMOTO, en immunisant par voie orale plusieurs types de souris Galt-nulles avec des salmonelles recombinantes, a montré qu'aucun des Galt (plaques de Peyer PP, follicule lymphoïde isolé ILF, nodule lymphoïde

mésentérique MLN) n'était indispensable pour induire une réponse systémique à IgG. Par contre, la présence de PP s'est avérée nécessaire à l'établissement d'une immunité intestinale à IgA. Kweon a montré chez la souris que l'immunité innée médiée par MyD88 n'est pas indispensable à la production d'anticorps spécifiques anti LPS (IgG et IgA, systémiques et mucosaux), mais est nécessaire à une protection efficace (mortalité plus précoce des souris MyD88 -/- vaccinées oralement par une souche atténuée de *S. typhimurium*, possédant de hauts titres en Ac anti LPS et soumises à challenge, par rapport aux non-vaccinées).

Leptospirose

L'OMS s'apprête à lancer en 2009 un programme mondial de contrôle de la leptospirose (*Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group* : LERG), mais des fonds restent encore à trouver. Les changements climatiques et leur cortège de fortes précipitations et d'inondations dans certaines régions du monde, l'urbanisation galopante et l'expansion de la pauvreté en milieu urbain ont été à l'origine de graves épidémies de leptospirose, maladie affectant généralement les communautés les plus vulnérables (ABELA RIDDER).

Des enquêtes épidémiologiques réalisées à Salvador de Bahia (Brésil) ont montré que le taux d'infection était de 3,6 % et que l'incidence annuelle des leptospiroses sévères était évaluée à 23,7 cas pour 100 000 habitants. Les principaux facteurs de risques sont le sexe (elle atteint le plus souvent l'homme), la faiblesse des revenus, un habitat proche des égouts à ciel ouvert et situé en zone inondable. Et la population mondiale vivant dans les bidonvilles risque de doubler d'ici les 20 prochaines années atteignant deux milliards d'individus... (FELZEMBURG).

La leptospirose peut revêtir des aspects cliniques très variés, allant des formes asymptomatiques aux formes fulminantes avec des atteintes hépatiques, rénales ou pulmonaires. Les mécanismes associés à la virulence ne sont pas connus, même si sur le modèle animal, le polymorphisme des récepteurs Toll-like 4 semblerait jouer un rôle de premier plan (VINETZ).

Les infections virales

Grippe aviaire

IN PHI MO (de l'Institut épidémiologique de Corée) présente les caractéristiques épidémiologiques de l'épizootie de grippe aviaire en Corée. Comme les pays voisins, la Corée est touchée par l'épizootie de grippe aviaire, avec la circulation de plusieurs sous types de virus aviaires. À ce jour, aucun cas humain de grippe aviaire n'a été déclaré par l'OMS.

Au total, 5 flambées épizootiques se sont déclarées depuis 1996. À cette date, le virus aviaire était un virus faiblement pathogène de sous type H9N2. L'étude sérologique conduite alors de janvier 1995 à mars 1996 sur 150 fermes a montré que 5 % des fermes étaient contaminées. Ce n'est qu'en 2001, que le premier foyer de grippe aviaire hautement pathogène (H5N1) a été isolé chez des canards importés de Chine. Et le nombre d'espèces infectées, comme la diffusion géographique de l'épizootie n'a fait que s'étendre avec le temps : en 2003-2004 : 19 foyers et 7 des 9 provinces touchées; les oiseaux sauvages migrateurs ayant probablement joué un rôle dans la diffusion de l'infection. Le virus H5N1 alors séquencé appartenait à la sous-clade 2.5. En 2006-2007, 7 foyers épizootiques avec la circulation de virus H5N1 de clade 2.2 parmi les oiseaux sauvages sont identifiés. En 2008, l'épizootie a progressé avec la détection de virus de clade 2.3 chez les volailles vivantes des marchés et les petits élevages de volaille. Ces données ne sont pas différentes de celles observées dans les pays voisins

où les marchés de volailles vivantes, qui sont culturels dans la plupart des pays asiatiques, sont un facteur majeur de risque d'amplification et de dissémination des virus de grippe aviaire (6). Ceci a conduit les autorités coréennes à la mise en place d'un système de surveillance avec la réalisation régulière d'enquêtes sérologiques auprès des volailles pour mesurer la progression de l'épizootie, de renforcer les mesures strictes de biosécurité, en particulier auprès fermes individuelles. Quant à l'instauration de programmes de vaccination, ils sont en cours d'étude.

Quand au plan de prévention de pandémie grippale, la Corée a établi la première version en 2006. Ce plan s'appuie sur les 6 phases proposées par l'OMS (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html). Il repose avant tout sur un système de surveillance des cas de grippe saisonnière. Celui-ci créé en 1997 s'appuie sur un réseau de cliniciens, de médecins généralistes, de services hospitaliers publics et privés, de laboratoires de diagnostic, soit un total de plus de 100 intervenants. Concernant le stock d'antiviraux (oseltamivir), la Corée détient 1,2 millions de doses, soit 2,5 % de la population, alors que le comité coréen de coordination de prévention de grippe aviaire, recommande d'étendre le stock à 10 % de la population. Bien que la couverture vaccinale vis-à-vis de la grippe saisonnière augmente régulièrement, elle reste nettement insuffisante, soit 0,3 % pour la saison 2006-2007 (en France, la couverture vaccinale est de 26 % pour la saison 2007-2008, source de la Coordination nationale de groupes régionaux d'observation de la grippe). Quant au stockage de vaccin pandémique, il reste à constituer avec un budget correspondant à vacciner 80 000 personnes.

Épidémie de sida dans les pays à faibles revenus

Bien qu'en 2007, le nombre estimé de personnes infectées par le VIH soit de 33 millions, on observe une diminution du nombre de cas, inférieur à 16 % par rapport à 2006 et surtout à une décroissance du nombre des nouvelles infections, autant chez les adultes que les enfants (10). Afin d'améliorer la prise en charge des patients, l'OMS recommande en 2005, que 3 millions de personnes puissent être traitées. Cet objectif est atteint fin 2007, en utilisant comme première ligne de traitement : 2 analogues nucléosidiques de transcriptase inverse (NRTI) associés à 1 non analogue de transcriptase inverse (NNRTI). En cas d'échec thérapeutique, la mise en route de traitements de seconde intention incluant les inhibiteurs de protéase progresse.

L'impact de l'épidémie de sida dans différents pays asiatiques est abordé. En Corée, JOO SHIL LEE, de l'Institut national de la santé, montre l'impact de la diversité génétique des souches de VIH1 sur la thérapeutique. Bien que dans le monde, le sous-type C soit majoritaire (plus de 50 % des isolats (5)), en Corée, le sous-type B est prédominant (80 % des isolats) avec l'identification d'un cluster « Corée ». L'infection est transmise par voie hétérosexuelle dans 60 % des cas; cependant les comportements à risque méritent d'être mieux définis. L'estimation du nombre de sujets vivant avec le VIH varie de 8 000 (borne basse) à 42 000 personnes (borne haute, soit 0,08 % de la population). Le nombre de sujets sous traitement antirétroviral est estimé à 3 000. De fait, la prévalence de résistance primaire du VIH aux antirétroviraux chez les sujets naïfs est relativement faible, évaluée à 4,3 % dont 2,7 % vis-à-vis des NRTI. Cependant, la recherche de génotypes de résistance reste limitée par leur nombre.

Concernant les effets secondaires des traitements antirétroviraux, les données manquent auprès de la population asiatique. En effet, la survenue d'hypermagnésémie lors de traitement par l'atazanavir et l'hypersensibilité liée à l'abacavir ont été décrites chez les Caucasiens. L'expérience rapportée en Corée

montre que l'hyperbilirubinémie est responsable de l'arrêt de l'atazanavir dans 27,9 % des cas. L'hypersensibilité à l'abacavir est associée à HLA B5701 et l'intérêt de dépister les patients naifs pour rechercher les porteurs de cet allèle est rapporté à partir d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle incluant 1975 patients de 19 pays dont 1 % des cas d'origine asiatique (7). La valeur prédictive négative, c'est-à-dire la probabilité que les patients HLA B5701 négatifs ne présentent par d'hypersensibilité est de 100 %, alors que la valeur prédictive positive est de 47,9 %.

En Chine, le nombre de personnes infectées est estimé à 700 000 en 2007. L'épidémiologie du VIH s'est modifiée depuis 1995, avec l'augmentation du nombre d'usagers de drogue par voie IV (UDIV) par un facteur 500. Le taux moyen d'infection à VIH chez les UDIV est évalué à 12,5 %, la co-infection VIH-VHC atteint 33 % (étude faite sur une cohorte de 175 patients). Les molécules antirétrovirales disponibles sont des médicaments génériques : pour les NRTI : AZT, d4T, 3TC, ddi, pour les NNRTI : efavirenz et névirapine, pour la classe des inhibiteurs de protéase, seul l'indinavir est disponible. En testant plusieurs combinaisons médicamenteuses associant 2NRTI et 1 NNRTI, les meilleurs résultats, que ce soit en termes de réduction de charge virale, que de restauration immunitaire par le taux de CD4, sont obtenus avec les associations : AZT+3TC+névirapine et d4T+3TC+névirapine. Cependant, dans 35 à 40 % des cas, la charge virale est supérieure à 50 copies/ml de sang qui est le critère retenu d'efficacité virologique du traitement. L'émergence de souches résistantes reste faible (tableau I).

En Thaïlande, la mise en place de traitement anti-rétroviral a conduit à une baisse de l'incidence des infections opportunistes. À partir d'une étude conduite de 2004 à 2007, chez les patients non traités (n = 640) et suivis après traitement par AZT+3TC+névirapine (n = 409), la diminution de l'incidence de la tuberculose est de 3,12 % /personnes/an, pour atteindre 2,5 % en 2007, celle de l'infection à *Pneumocystis carini* est de 0,3/100 personnes en 2007 (diminution de 4,1/100 personnes/an), et de la cryptococose de 2 % (diminution de 1,9 %).

Au Cambodge, où le taux d'infection par le VIH est l'un des plus élevés des pays du Sud-Est asiatique, l'impact de l'infection sur les conditions socio-économiques est analysé à partir d'une enquête conduite auprès de l'entourage de sujets infectés ayant accès aux centres de soins (n = 285), par comparaison à un groupe de sujets non infectés (n = 285). Les facteurs statistiquement significatifs dans l'entourage des sujets VIH+ concernent la taille de la famille (de 4 membres vs 5,3 parmi la population non infectée), les conditions sanitaires plus dégradées (OR = 2,1), le plus grand nombre de veufs et de veuves (OR = 6,3), la réduction de 43 % des ressources financières. C'est ce dernier critère qui est le plus marquant par comparaison avec des études réalisées en Afrique du Sud (baisse des ressources de 35 %) (2), au Nigeria (réduction des revenus de 20 %) (1), en Thaïlande (baisse de revenus de 42 %) (8).

Au Burkina Faso, pays où la prévalence de l'infection à VIH est de 1,8 %, le projet ESTHER (Ensemble pour une solidarité

thérapeutique en réseau), en collaboration avec plusieurs structures médicales et universitaires de Brescia, province d'Italie, participe à la mise en place des traitements anti-rétroviraux et à l'analyse de leur efficacité selon les critères cliniques et immunologiques (taux de CD4) définis par l'OMS en 2006 (11). Le stade clinique tardif de l'infection (stade 4, selon l'OMS) auquel le traitement est débuté, la difficulté des patients à l'accès des médicaments particulièrement chez ceux vivant en zone rurale sont des facteurs de mauvais pronostics.

Dans les pays à faibles revenus, l'amélioration de l'accès aux soins des sujets infectés par le VIH, que ce soit dans la démarche de diagnostic, de mise en route et suivi des traitements, est optimisée par la formation, l'encadrement des équipes soignantes, les collaborations internationales, d'autant plus qu'elles exercent dans des régions rurales. R. SHERER, du département des maladies infectieuses de l'Université de Chicago (États-Unis), rapporte l'expérience acquise en Chine dans la province de Hubei, peuplée de 69 millions d'habitants et dont le nombre de médecins est évalué à 73 000 (1 médecin/1 000 habitants). À partir de 2003, où plus de 3 000 patients VIH+ ont été traités et suivis, cela a permis d'améliorer la prise en charge de 23 % au vu des critères cliniques et immunologiques (CD4) définis par l'OMS, de renforcer la compliance des sujets aux traitements, de diminuer le taux de létalité de 40 %, atteignant 8,8 % en 2006. Cependant, des obstacles demeurent liés aux contraintes économiques pour l'accès aux soins, aux formations initiales et continues de l'ensemble des personnels de soins. Un des meilleurs critères d'accès aux soins est le taux de CD4 initial à partir duquel, le traitement est débuté. En Europe et aux États-Unis, il est respectivement de 200 et 184 CD4/µl, en Afrique de 20 à 40 CD4/µl, en Asie, il varie de 40 à 130 CD4/µl. Or de nombreuses études ont montré que la survie des patients est liée à la précocité thérapeutique.

Encéphalite japonaise et risque pour le voyageur

La vaccination contre l'encéphalite japonaise est recommandée par l'OMS et de nombreux comités nationaux de vaccination dont celui de la France, pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie pour un séjour en zone rurale de plus de 3 mois. Bien que le taux d'attaque soit faible (1 cas/million de voyageurs, soit 35 000 à 50 000 cas rapportés/an), il n'est pas nul, même pour des séjours plus courts dans des mégapoles telles que Pékin et Hong Kong (R. STEFFEN, Université de Zurich, Centre collaborateur OMS pour les voyages).

La recommandation de 3 injections, le risque d'effets secondaires lié au vaccin (vaccin actuellement disponible est celui de la *Korean Green Cross*, disponible sur ATU nominative en France, virus cultivé sur cerveau de souris et inactivé par le formaldéhyde) limitent l'utilisation de celui-ci.

Un vaccin de nouvelle génération, virus vivant atténué cultivé sur lignée cellulaire Vero, proposé par la firme Intercell a montré une efficacité comparable à celle du vaccin Jevax (Vaccin inactivé par formaldéhyde préparé par culture de cerveau de souris, dont la commercialisation a été arrêtée en 2007) en terme d'immunogénicité (taux de séroconversion de 95 % à 6 mois). La tolérance est meilleure, comparable à celui de

placebo. Les études de phase IV sont en cours de validation et un dossier d'autorisation de mise sur le marché a été déposé à la FDA pour les États-Unis et à EMEA pour l'Europe. Disposant d'un vaccin mieux toléré, les indications de la vaccination contre l'encéphalite japonaise mériteraient d'être réévaluées.

Tableau I.

| pays | population totale | Données épidémiologiques de l'épidémie de sida en Asie. <i>Epidemiological data on aids epidemics in Asia.</i> | | |
|--------------|-------------------|---|--|--|
| | | estimation du nombre de personnes infectées (adultes et enfants) | estimation du nombre de personnes traitées (%) | taux de résistance primaire aux antirétroviraux (sujets naifs) |
| Cambodge | 13 200 000 | 75 000 | 40 % des hommes près de 100 % des femmes | non communiqué |
| Chine | 1 328 630 000 | 700 000 | 126 000 (18 %) | < 1,5 % |
| Corée du Sud | 49 000 000 | 8 000-42 000 | 3 000 (37 %-7 %) | 4,2 % |
| Laos | 5 700 000 | 5 500 | non communiqué | non communiqué |
| Thaïlande | 70 000 000 | 610 000 | 60 % | non communiqué |
| Vietnam | 87 400 000 | 290 000 | 21 % | non communiqué |

Contrefaçon des médicaments dans les pays tropicaux

La contrefaçon des médicaments constitue un réel problème de santé publique, même si la question est ancienne, car, dès le XIX^e siècle, de la quinine contrefaite circulait à Londres. Selon l'OMS, en Afrique sub-saharienne, un médicament contrefait au moins est administré à chacun. 200 000 décès annuels pour paludisme sont liés à un traitement inefficace. La contrefaçon intéresse autant les marques que les produits génériques et n'est pas limitée aux pays à faible niveau économique. Plusieurs raisons à la contrefaçon : la nécessité de disposer de médicaments à des coûts supportables, la réduction de la pauvreté, la disponibilité de laboratoires pour évaluer la qualité des drogues. Une étude conduite au Burkina Faso révèle que 42 % des médicaments distribués, que ce soit sur les marchés, auprès des vendeurs de rue, mais également des pharmacies, ne correspondaient pas aux critères de qualité (9). Tous les antimalariques sont contrefaits à l'exception des produits les plus récents : l'arthéméter et l'amiovoquine. En Chine, en 2002-2004, 50 % des médicaments dérivés de artésunate étaient contrefaits. Des strictes mesures de contrôle (enquêtes, arrestations) ont été prises par les autorités chinoises, en collaboration avec Interpol et le bureau OMS de la région pacifique.

Une nouvelle menace est arrivée avec l'utilisation d'internet. Une étude récente en Europe montre que sur 100 produits que l'on peut acquérir par internet, 62 % sont contrefaits. Une mobilisation internationale a été initiée en 2006 avec la création sous contrôle de l'OMS de la cellule IMPACT (*International Medicinal Products Anticounterfeiting Task force*). Il s'agit d'un partenariat entre les pays, les structures gouvernementales et non gouvernementales pour arrêter la production, l'échange et la vente de produits contrefaits. Les réseaux pharmaceutiques de distribution doivent également jouer leur rôle en participant à l'information et donc à la protection des patients.

Règles d'éthique dans les pays émergents

La conduite d'essais cliniques dans les pays en voie de développement est une question régulièrement abordée, quant au respect des règles d'éthique. Pour satisfaire à ces règles telles qu'elles sont définies par les législations de différents

pays industrialisés, il est indispensable de définir les critères de faisabilité : pertinence de l'essai pour la population donnée en sachant que pour la plupart du temps, les patients paient leur traitement (couverture sociale insuffisante), valeur scientifique de ce projet (méthodologie, résultats attendus), prise en charge des effets inattendus. De plus en plus, des comités d'éthique sont créés à l'échelon national et local dans ces pays. Des points restent à améliorer : le consentement écrit, l'indépendance du comité d'éthique vis-à-vis du promoteur de l'étude, d'autant plus si celui-ci appartient à l'industrie pharmaceutique, l'accès des patients aux soins car, dans de nombreux cas, la participation aux essais cliniques est la seule voie pour le patient d'être traité, le suivi des essais cliniques.

Références bibliographiques

1. ADEJUYIGBE EA, OYELAMI O, ONAYEMI O & DUROSINMI MA – Paediatric HIV/AIDS in Ile-Ife, Nigeria. *AIDS Care*, 2004, **16**, 275-282.
2. BACHMANN MO & BOOYSEN FRL – Health and economic impact of HIV/AIDS on South African households: a cohort study. *BMC Public Health*, 2003, **3**, 14.
3. BALASEGARAM M, BALASEGARAM S, MALVY D & MILLET P – Neglected Diseases in the News: A content analysis of Recent international media coverage focussing on leishmaniasis and trypanosomiasis. *PLOS*, 2008, **2**, e234.
4. BOELAERT M, EL-SAFI S, HAILU A, MUKHTAR M, RIJAL S et al. – Diagnostic tests for kala-azar: a multi-centre study of the freeze-dried DAT, rK39 strip test and KAtex in East Africa and the Indian subcontinent. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, **102**, 32-40.
5. BUONAGURO L, TORNESELLO ML & BUONAGURO FM – Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic: pathogenetic and therapeutic implications. *J Virol*, 2007, **81**, 10209-20219.
6. KUNG NY, MORRIS RS, PERKINS NR, SIMS LD, ELLIS TM et al. – Risk for infection with highly pathogenic influenza A virus (H5N1) in chickens, Hong Kong, 2002. *Emerg Infect Dis*, 2007, **13**, 412-418.
7. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI, G, MOLINA J-M, WORKMAN C et al. – HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 568-579.
8. SAENGWONLOEY O, JIRAPHONGSA C & FOY H – Thailand report: HIV/AIDS surveillance 1998. *JAIDS*, 2003, **32**, 63-79.
9. TIPKE M, DIALLO S, COULIBALY B, STÖRZINGER D, HOPPETICHY T et al. – Substandard anti-malarial drugs in Burkina Faso. *Malar J*, 2008, **7**, 95.
10. <http://www.unaids.org>
11. World Health Organisation – World Health Organisation antiretroviral therapy in adults and adolescents – recommendations for a public health approach – 2006 revision. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.