

COMPTES-RENDUS DE SÉANCES

Cinquième réunion du comité local de la SPE Antilles-Guyane, 31 octobre 2008, Cayenne.

Couplée à la première Journée scientifique du CIC-EC Antilles-Guyane CIE 802 Inserm.

Correspondant : B. Carme

E-mail : b.carme@nplus.gf

Anophèles et transmission du paludisme dans le village et les environs de Cacao (Guyane).

R. Girod (1), P. Gaborit (1), J. Issaly (1),
R. Carinci (1) & C. Basurko (2)

(1) Institut Pasteur de la Guyane, BP6010, 97306 Cayenne cedex.
E-mail : rgirod@pasteur-guyane.fr

(2) Centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique Antilles-Guyane CIC-EC 802, Centre Hospitalier de Cayenne, Guyane.

La situation du paludisme dans la région de Cacao s'est dégradée depuis la fin de l'année 2001, période qui correspond à la mise en service de l'axe routier qui relie la frontière brésilienne au reste du territoire guyanais. *P. vivax* est maintenant endémique et *P. falciparum* est toujours signalé régulièrement. *An. darlingi* est largement répandu en Guyane où il est considéré comme le vecteur majeur du paludisme. Ses caractéristiques bio-écologiques sont mal connues et présentent une grande variabilité qui rend complexe la compréhension des modalités de la transmission palustre et partant, limite l'organisation d'actions de lutte antivectorielle efficaces et ciblées. En outre, d'autres espèces anophéliennes sont incriminées dans la transmission du paludisme en Guyane. À notre connaissance, les données sur les anophèles vecteurs à Cacao sont très parcellaires et la transmission palustre n'a jamais fait l'objet d'investigations entomologiques particulières dans cette région de la Guyane.

Deux missions d'étude entomologiques ont été organisées en novembre 2007 et février 2008 dans le village de Cacao et ses proches alentours. Les échantillonnages ont reposé sur des captures sur homme, effectuées de 5 à 7 H, de 9 à 11 H, de 15 à 17 H et de 18 à 22 H dans le bourg ainsi que dans les zones d'abattis ou de forêt en périphérie du village. Les anophèles étaient identifiés morphologiquement et les lieux et heures de capture notifiées. La recherche des antigènes circumsporozoïtiques de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* a été effectuée sur les têtes et thorax de chaque spécimen par la technique ELISA.

Au total, 480 hommes.heures de capture ont permis de collecter un total de 1216 Culicidés dont 177 anophèles (14,6 %). *An. darlingi* était l'espèce la plus représentée (n = 79), suivie par *An. intermedius*, *An. triannulatus* et *An. nuneztovari*. Parmi ces anophèles, 97,7 % ont été capturés à l'aube et/ou au crépuscule et en début de nuit. Deux espèces, *An. darlingi* et *An. triannulatus* ont néanmoins été capturés respectivement en matinée et dans l'après-midi. Le nombre de piqûres par homme et par heure (p/h/h) était le plus important dans les zones d'abattis. En particulier, *An. darlingi*, *An. intermedius*

et *An. nuneztovari* ont été capturés en plus grand nombre dans ce type d'environnement (respectivement 0,28, 0,16 et 0,10 p/h/h). *An. triannulatus* a été capturé majoritairement en forêt (0,14 p/h/h). Un spécimen d'*An. intermedius*, capturé en zone d'abattis, a été trouvé porteur d'antigènes de *P. falciparum*.

Ces résultats montrent que si *An. darlingi* est bien l'espèce la plus représentée dans la faune anophélienne agressive pour l'homme dans la région de Cacao et en particulier dans les zones d'habitation, le rôle vecteur d'autres espèces ne doit pas être négligé. C'est le cas d'*An. intermedius* qui a déjà été signalé porteur d'antigènes plasmodiaux dans la région de St-Georges et qui l'est donc ici de nouveau. Dans la région de Cacao, l'hypothèse de l'existence d'une transmission en zone d'abattis par des vecteurs autres qu'*An. darlingi* doit être prise en considération et mérite de plus amples investigations.

Les déterminants de la perception du risque lié au VIH/sida dans les populations migrantes de Guyane française.

M. Hanf (1), V. Bousser (1), P. Couppié (2),
B. Carme (1, 3) & M. Nacher (1, 4)

(1) Centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique Antilles-Guyane CIC-EC 802, Centre hospitalier de Cayenne (CHG), Cayenne, Guyane.

(2) Service de dermatologie, CH de Cayenne.

(3) Laboratoire de parasitologie mycologie, équipe EA 3593, CH de Cayenne et Faculté médecine Antilles-Guyane. 4 : COREVIH, CH de Cayenne.

La Guyane est de loin le département français le plus touché par le VIH. À Cayenne, 80 % des patients de la file active sont des étrangers venant de pays divers, dont principalement Haïti 53 %, Guyana 13 %, Brésil 7 %. La perception du risque lié au VIH/sida, déjà beaucoup plus forte en Guyane qu'en métropole, est majorée dans les populations migrantes de Guyane : 71 % des personnes migrantes déclarent craindre « beaucoup » le sida pour eux-mêmes contre 49 % sur l'ensemble de la Guyane et 13 % en métropole (étude KABP 2004 ORS Île-de-France). Cette étude se focalise sur l'identification des facteurs qui, chez une personne migrante, favorisent ou freinent sa perception du risque de contamination et pourrait ainsi la conduire à adopter des comportements de prévention.

Cette étude se base sur les données de l'étude ANRS « migrants » portant sur les obstacles au dépistage dans la population des migrants de Cayenne (Guyane française). Elle a été réalisée en 2007 sur un panel de 400 personnes issues des 4 populations migrantes les plus touchées par le VIH en Guyane qui sont les personnes en provenance d'Haïti, du Brésil, du Guyana et du Suriname. Le statut VIH des personnes interrogées était

inconnu. Un modèle de régression logistique multivarié a été construit en prenant toutes les variables ayant une probabilité inférieure à 0,15 en univarié. Dans le modèle final ont été incluses toutes les variables minimisant l'AIC (*Akaike's information criterion*), selon une méthode de sélection pas à pas descendante et ascendante.

Parmi les populations migrantes, 8 variables incluses dans le modèle de régression logistique multivarié sont corrélées au fait de craindre le sida. Cette crainte est plus forte :

- chez les femmes, toutes communautés confondues (OR = 1,89);
- chez les migrants nés hors d'Haïti (OR = 4,17);
- chez les personnes qui ne parlent pas le français (OR = 3,57);
- chez celles qui pensent que les affiches ne sont pas utiles pour « apprendre des choses sur le VIH » (OR = 2,63);
- chez celles qui pensent que les médecins (OR = 4) et l'entourage le sont (OR = 2,09);
- chez celles qui pensent que le VIH est transmissible par les moustiques (OR = 1,98);
- chez les personnes qui utilisent occasionnellement (OR = 3,23) ou systématiquement des préservatifs (OR = 2,08).

Dans l'ensemble le VIH/sida apparaît comme une préoccupation majeure dans les populations migrantes de Guyane. Certaines, comme les moins intégrées, ressentent cette crainte plus fortement que d'autres. Les personnes haïtiennes par contre, sont moins sensibles à cette peur du VIH/sida. Une part non négligeable de la crainte semble due à une méconnaissance des modes de transmission du virus.

Les informations se dégageant de cette étude, doivent permettre de mieux identifier les spécificités socioculturelles des migrants, influençant le niveau de crainte du VIH/sida et ainsi de mieux orienter les campagnes de prévention.

Apport de la culture au diagnostic des leishmanioses cutanées en Guyane.

B. Carme (1), S. Simon (1) & P. Couppié (2)

(1) Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie, équipe EA 3593. Centre hospitalier de Cayenne, Faculté de médecine des Antilles-Guyane, Cayenne, Guyane.

(2) Service de dermatologie, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane.

La mise en culture d'un prélèvement cutané réalisé dans un but de diagnostic de leishmaniose n'est pas de réalisation commune, car exigeante au plan technique et ne pouvant fournir qu'une réponse retardée. De plus, en cas de prélèvement « de terrain », la possibilité de contamination bactérienne est relativement importante ce qui empêche et/ou masque le développement des parasites. L'objectif de cette étude était de tester l'apport de la culture en Guyane par rapport au seul examen parasitologique direct en ayant recours à une technique simplifiée (milieu de culture RPMI), faisant appel à une micro-biopsie aisément réalisable en consultation.

Cent trente-cinq patients suspects cliniquement de leishmanioses cutanées ont bénéficié d'un examen parasitologique direct à partir d'un étalement de produits de lésions cutanées (coloration May-Grünwald Giemsa) et d'une culture à partir

d'une biopsie pratiquée le même jour. La biopsie a été réalisée après une anesthésie locale avec une pince emporte-pièce pour biopsie dermique 3 mm (biopsy punch). La durée d'observation au microscope du frottis était de 10 minutes par lecteur, en sachant que les lames ont été lues par deux personnes, ce qui correspond à une lecture de routine (mais d'un laboratoire spécialisé). Dans un certain nombre de cas, le résultat négatif était rendu sous réserve du fait d'un prélèvement peu riche en élément cellulaire. La culture était examinée à l'aide d'un microscope, inversée directement dans les boîtes de milieu (RPMI) à J₇; si négatif : 2^e examen à J₁₄; si négatif : nouvel examen à J₂₁ et si négatif : dernier examen à J₂₈. Dans des conditions d'exercice de routine, l'examen direct a été positif dans 57,8 % des cas (78 sur 135), alors que la culture retrouvait 65,6 % de positif (89 sur 135). En associant les 2 techniques, le taux de résultats positifs s'élevait à 76,3 % (103 sur 135).

La réalisation de la culture a permis 25 diagnostics de plus par rapport aux 78 portés par le seul examen direct. Ce gain « diagnostic » de 32 % justifie à lui seul le recours à cet examen complémentaire. Cette attitude est d'autant plus utile à Cayenne pour un laboratoire spécialisé en parasitologie qu'elle permet, grâce à la culture, d'isoler les souches parasitaires, facilitant d'autant la détermination de l'espèce en cause, fort utile en Guyane. En effet, 5 espèces de leishmanie sont impliquées dans les leishmanioses cutanées dont *Leishmania brasiliensis*, pouvant être à l'origine de formes cutanéomuqueuses sévères. Cette espèce serait en émergence. La détermination est possible par une technique de PCR-RFLP mise au point localement et dont la rentabilité est maximale (environ 100 % des cas) lorsque l'on utilise le milieu d'une culture positive. Enfin, ces souches conservées en azote liquide constituent du matériel précieux pour toutes études complémentaires (virulence, sensibilité aux médicaments, études génétiques poussées...).

Dépistage néonatal de la drépanocytose dans l'ouest guyanais.

R. Boukhari (1), V. Perennou (1) & G. Carles (2)

(1) Laboratoire de biologie médicale polyvalente. Centre hospitalier (CHOG) de l'ouest guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane.

(2) Service de gynécologie-obstétrique. CHOG, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane.

La drépanocytose, hémoglobinopathie qualitative de transmission autosomique récessive, est la maladie génétique la plus répandue en France. Elle entre dans le cadre du programme national de dépistage ciblé de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFD-PHE) depuis 1995. Cette structure se base sur un organigramme national mettant en relation les maternités, les laboratoires spécialisés, un référent, le médecin traitant et les associations régionales. Dans l'ouest de la Guyane, les tests de dépistage effectués dans le service de maternité sont envoyés au Centre régional de dépistage des maladies métaboliques de Lille. Les résultats sont adressés au médecin référent et au service de PMI départemental qui a pour mission de recueillir et de transmettre l'information auprès des professionnels de santé de Guyane, de s'assurer du bon suivi médico-social des enfants drépanocytaires par le biais de visites à domicile centrées sur l'information et la prévention auprès des familles concernées, ainsi que la recherche des enfants « perdus de vue ». Le délai d'acheminement du prélèvement, du rendu de résultats de la transmission de l'information et du contact avec le patient se compte en semaines. En parallèle, le dépistage néonatal est effectué depuis 1997 au sein du service de biologie médicale du CHOG.

Tableau I.

Examen parasitologique direct, étalement de produits de lésions cutanées.

Direct parasitologic examination from cutaneous lesion spreads.

	positif	négatif	réserve	non interprétable	non
positive	64	14	10	1	89
culture non interprétable	10	1	5	1	17
RPMI négative	4	16	8	1	29
	78	31	23	3	135

Une étude a porté sur le dépistage néonatal par chromatographie liquide haute pression (Système Variant® Bio Rad, Sickle cell program) fait au service de biologie médicale du CHOG entre janvier 2002 et septembre 2008 sur sang de cordon et/ou sang périphérique prélevé sur tube EDTA. Ce dépistage était systématique de janvier 2002 à septembre 2004 (3 924 demandes) et ciblé aux naissances à risques (mère homozygote ou hétérozygote) et/ou critères biologiques et cytologiques de septembre 2004 à septembre 2008 (904 demandes).

Concernant les profils évocateurs d'une hémoglobinopathie qualitative majeure, on retrouve en dépistage systématique une incidence moyenne de 0,5/100 naissances et en dépistage ciblé une incidence moyenne de 3/100 naissances. En 2007, le dépistage néo-natal systématique dans les DOM français objectivait une incidence moyenne de 0,20/100 naissances et le dépistage néo-natal ciblé en métropole (parents originaires de pays à forte prévalence pour la maladie drépanocytaire) retrouvait une incidence moyenne de 0,13/100 naissances. À titre indicatif, en Guyane de 1992 à 2006, l'incidence moyenne est de 0,42/100 naissances. Le délai de rendu de résultats est en moyenne de 5,7 jours, mais reste actuellement supérieur à celui de la durée des séjours en maternité par manque de moyens spécifiques.

La région de l'ouest guyanais est fortement touchée par ce problème de santé publique. Malgré cette constatation, nous avons assisté à une dégradation de la prise en charge de cette maladie. Actuellement, il n'existe pas de structure ni de référent ayant pour vocation unique la surveillance et la prise en charge de patients drépanocytaires dans cette région où la population est très mobile, avec une forte immigration, une difficulté de communication et d'accessibilité géographique, expliquant peut-être le faible taux de réponse au signalement d'enfants pour une demande de confirmation. Dans ce contexte, il faudrait en premier lieu que les résultats des dépistages effectués au CHOG soient disponibles avant la sortie de la mère, ce qui permettrait que tous les parents soient informés et sensibilisés au devenir de l'enfant. Cette information doit être relayée par une organisation spécifique permettant une planification rapide du suivi médical.

Prévalence de l'hépatite B chez les femmes enceintes en 2007 au centre hospitalier de Cayenne, Guyane.

L. Henry (1), G. Patient (2), F. Djossou(1), D. Louvel (3), M. Demar (1) & A. Mahamat (1)

(1) Unité des maladies infectieuses, Centre hospitalier de Cayenne (CHC), Cayenne.

(2) Service de gynécologie-obstétrique, CHC, Cayenne.

(3) Service de médecine B, CHC, Cayenne.

Avec plus de 350 millions de porteurs d'antigène (Ag) Hbs dans le monde, l'hépatite chronique virale B reste un défi mondial malgré l'existence d'un vaccin efficace. Toutefois, l'hépatite B n'est pas considérée partout comme une priorité, car sa prévalence est très variable d'un pays ou d'un continent à un autre. En France métropolitaine, l'enquête de prévalence de porteurs d'AgHbs parmi les consultants des centres d'examen de santé en 2004 avait estimé une prévalence de 0,65 % (IC 95 % : 0,45% - 0,93 %), classant la France métropolitaine parmi les pays de faible endémicité (prévalence < 2% d'après l'OMS). Qu'en est-il de la prévalence dans les 3 départements français d'Amérique (DFA)? En Guyane, il n'y a pas à notre connaissance de données récentes sur la prévalence en population générale. Elle serait en 2007 de 2,7 % chez les femmes accouchant à la maternité de Saint-Laurent-du-Maroni et de 1,66 % chez les patients consultant pour un dépistage anonyme et gratuit de l'infection à VIH au centre hospitalier

de Cayenne (CHC). Notre objectif principal était d'estimer la prévalence du portage de l'AgHbs chez les femmes ayant accouché en 2007 à la maternité du CHC et secondairement, de décrire la qualité de suivi de grossesse dans cette maternité.

Il s'agissait d'une enquête transversale, descriptive et rétrospective à partir des données du registre des issus de grossesse. Toutes les femmes ayant accouché du 1^{er} janvier au 31 décembre 2007 ont été incluses. La commune d'habitation et l'appartenance socioculturelle étaient renseignées en plus du résultat de l'AgHbs et de l'anticorps (Ac) anti Hbc. La qualité des suivis de grossesse (nombre de visites, suivi précoce ou tardif) était aussi renseignée.

En 2007, 2 588 femmes ont accouché à la maternité du CHC. La moyenne d'âge était de 27,4(±7) ans. Seulement 49 % d'entre elles habitaient la commune de Cayenne. Les femmes les plus nombreuses étaient les Haïtiennes (22,4 %), suivies des Créoles (20,2 %) et des Brésiliennes (16,4 %). Près de 14 % des grossesses étaient non suivies. Parmi les autres, 48,1 % avaient commencé la surveillance tardivement. La prévalence globale de l'AgHbs était de 1,6 %. La prévalence était de 10,9 % chez les femmes d'origine asiatique (10,9 %), de 2,3 à 2,5 % chez celles d'origine haïtienne et noire marron, de 1,1 % chez les Créoles et de 0,3 et 0,8 % chez les Métropolitaines, les Brésiliennes ou les Amérindiennes.

Cette étude est la première à estimer la prévalence de l'AgHbs à la maternité du Centre hospitalier de Cayenne où viennent accoucher les femmes d'origine ethnique et géographique très diverses. Elle a permis de cibler certains groupes à risque d'hépatite B. En ce sens, elle pourrait aider à la planification et à la répartition des moyens de prévention au sein des groupes les plus exposés.

HBB:c.315+1G>T : une mutation β -thalassémique rare des Noirs Marrons de Guyane et du Suriname ; présentation phénotypique et origine.

C. Broquere (1), K. Brudey (2), C.L. Harteveld (3), C. Saint-Martin (2), J. Elion (1), P.C. Giordano (3) & M. Romana (1)

(1) Inserm, U763, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

(2) Centre caribéen de la drépanocytose Guy Mèrault, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

(3) Leiden University Medical Center, Leiden, Department of Human and Clinical Genetics, The Netherlands.

Les β thalassémies (β -thal) sont des anémies hémolytiques fréquentes résultant d'altérations géniques entraînant une diminution ou l'absence d'expression du gène β -globine. Si plus de deux cents mutations β -thal ont été identifiées à ce jour, seul un nombre restreint d'allèles est fréquemment observé dans une population donnée. Dans cette étude, nous décrivons un variant rare affectant le site donneur d'épissage du deuxième intron du gène β -globine observé dans différentes configurations génotypiques et nous discutons de l'origine possible de cet allèle.

Les 5 sujets porteurs de l'allèle IVS-II-1 G->T (HBB:c.315+1G>T) ont été identifiés, soit dans le laboratoire des hémoglobinopathies du centre médical de l'université de Leiden (Pays Bas), soit au centre caribéen de la drépanocytose Guy Mèrault, Guadeloupe. Les données hématologiques et celles relatives aux fractions de l'hémoglobine ont été obtenues par des techniques classiques (Coulter, HPLC). L'étude des loci β et β -globine a été réalisée à l'aide de techniques de PCR (reverse PCR, GAP-PCR, séquençage direct de l'ADN). Le premier cas a été observé chez une fille de 13 ans (patient DM), hétérozygote composite HBB:c.315+1G>T/HBB:c.-

137+1C>T; l'allèle HBB:c.315+1G>T ayant été transmis par sa mère (patient DL). Elle présentait un phénotype de β -thalassémie intermédiaire avec un taux d'hémoglobine (Hb) de 9,8 g/dl et d'Hb F de 93 %. Récemment, le variant HBB:c.315+1G>T a été décrit en association avec l'allèle β^S (patient GD), permettant la classification non équivoque de cet allèle comme β^0 -thal. De façon surprenante, le patient le plus anémique de notre série (sujet GA), associé aux taux les plus faibles d'Hb, de MCV et de MCH, est un hétérozygote. Ce phénotype de β -thalassémie intermédiaire résulte probablement de son statut en gène β -globine qui exacerbe le déséquilibre de synthèse de chaîne globine.

De façon remarquable, les sujets porteurs de l'allèle HBB:c.315+1G>T identifiés à ce jour sont originaires, soit de la Guyane française, soit du Suriname voisin qui partagent une histoire commune de peuplement, avec des apports multiples : Afrique, Europe, Asie, Caraïbe et amérindiens. Les patients GD et GA appartiennent à l'ethnie des Bushi Nengé ou Noirs Marrons. Si l'origine ethnique des 3 autres sujets n'est pas connue, ces derniers ont clairement des origines africaines. Les Bushi Nengé (50 000 individus distribués entre la Guyane française et le Suriname) sont des descendants d'esclaves qui se sont échappés des plantations et ont vécu en autarcie jusqu'à aujourd'hui. À partir de ces données, nous posons l'hypothèse d'une origine africaine de ce variant, qui n'est identifié à ce jour que dans cette partie du continent américain, qui se serait concentré dans ce groupe ethnique à cause de l'isolement et de la dérive génétique. D'autres études épidémiologiques devront être menées pour confirmer cette hypothèse et déterminer la distribution ethnique de ce variant β -globine ainsi que sa prévalence chez les Bushi Nenge.

Nous remercions le Docteur Rachida BOUKHARI (Centre hospitalier de Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane) pour nous avoir fourni les échantillons sanguins des patients guyanais.

Profil électrophorétique de l'hémoglobine dans l'ouest Guyane.

R. Boukhari (1), C. Saint-Martin (2) & H. Osman (1)

(1) Laboratoire de biologie médicale polyvalente. Centre hospitalier (CHOG) de l'Ouest guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane.

(2) Centre caribéen de la drépanocytose Guy-Merault, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

La population de l'ouest guyanais se caractérise par une pluriethnicité très forte issue de tous les continents. Nous pouvons identifier des Créoles, des Amérindiens, des Bushi Nengé ou Noirs Marron, des Hmong, des Métropolitains ainsi que des Chinois, des Brésiliens, des Haïtiens, des Surinamiens, des Guyaniens. Parmi la population fréquentant l'hôpital de l'ouest guyanais, on retrouve un nombre important de Noirs Marrons (français et surinamiens).

Une étude sur le profil électrophorétique de l'hémoglobine effectuée dans le service de biologie médicale de novembre 2006 à octobre 2008 a porté sur 3 408 demandes concernant 2 322 patients, excluant les enfants de moins d'un an. La technique utilisée est la chromatographie liquide haute pression (CLHP; Système Variant® Bio Rad). Les prélèvements sanguins étaient recueillis sur tube EDTA et traités selon la technique préconisée par le fabricant. Toute demande était systématiquement associée à la réalisation d'une numération formule sanguine et le dosage de la ferritinémie quand cela était nécessaire. Devant un pic évocateur d'une hémoglobine anormale S, un test ITANO de confirmation était réalisé. Pour toute hémoglobine anormale évoquant un variant D ou autre que S ou C, un profil Sbeta thalassémique, un profil électrophorétique discordant avec la clinique était envoyé au Centre caribéen de la drépanocytose en Guadeloupe pour une étude électrophorétique et génétique.

Sur les 2 322 patients, on retrouve la répartition suivante :

- profil AA : 74,72 % ;
- profil homozygote SS : 1,62 % ;
- profil homozygote CC : 0,08 % ;
- profil double hétérozygote SC : 1,46 % ;
- profil S β 0 thalassémique : 0,08 % ;
- profil hétérozygote AS : 10,42 % ;
- profil β -thalassémie mineur 5,29 % ;
- un profil α thalassémie mineur 5,08 % ;
- profil hétérozygote S β + thalassémie 0,21 % ;
- profil d'hétérozygote A /Matsu-Oki 0,6 % ;
- profil hétérozygote A/Korle Bu : 0,12 % ;
- profil hétérozygote AE : 0,08 % ;
- un profil double hétérozygote S/Matsu-Oki (asymptomatique) ;
- un profil hétérozygote A/Chad.

La forte prévalence du trait drépanocytaire et thalassémique est bien connue et s'explique par l'origine de la population. Ce qui apparaît, c'est l'existence de foyers porteurs d'hémoglobine Matsu-Oki (α 75 ASP -> ASN), variant α décrit depuis 1962 au Japon, puis dans la population noire américaine. Dans notre série de patients A/Matsu-Oki, aucun lien de parenté direct « américain » n'a été noté. On relève la présence d'hémoglobine Korle Bu (β 73 ASP -> ASN) qui est un variant de la chaîne β globine, rare, mais non exceptionnel dans la population ouest africaine et de l'hémoglobine Chad (α 23 Glu -> Lys) décrites de manière peu fréquente au Tchad, ainsi qu'au Suriname. Un cas de double hétérozygotie S/Matsu-Oki, non encore décrit, a été retrouvé chez un homme de 44 ans asymptomatique. Concernant la β -thalassémie, sur 4 prélèvements, l'étude du gène β globine montrait 3 mutations différentes (mutation : -88 C -> T; mutation : IVS II, 849 A -> C; mutation IVS II, 1 G -> T).

Il est intéressant de constater la concentration d'un grand nombre d'hémoglobinopathies qualitatives dans notre région. Le résultat de l'étude génétique d'un petit nombre de cas dans la β -thalassémie dégage des interrogations sur le spectre des thalassémies en Guyane. Ces observations préliminaires demandent à être approfondies sur les plans génétique, biologique, clinique et ethnique.

Prurigo et zona révélateurs de l'infection par le VIH en Guyane française : association avec le degré d'immunodépression.

F. Magand, M. Nacher, M. Roméo, J. Dufour, F. Huber, E. Clyti, D. Sainte-Marie, R. Pradinaud & P. Couppié

Service de dermatologie, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane.

Le prurigo et le zona constituent des circonstances de découverte fréquentes de l'infection par le VIH dans les pays tropicaux. L'OMS a établi une classification clinique du sida pour les pays en voie de développement qui ne bénéficient pas du dosage des taux de lymphocytes CD4. Le prurigo et le zona sont classés dans le même groupe qui est le stade 2. L'OMS ne préconise la mise sous traitement antirétroviraux que pour les stades 3 et 4.

L'objectif de notre étude était de comparer le niveau d'immunité des patients dépistés VIH+ à l'occasion d'une consultation pour prurigo versus zona.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients de statut sérologique inconnu ayant consulté dans le service de dermatologie du CH de Cayenne de 1989 à 2007 pour un prurigo ou un zona pour lesquels la sérologie rétrovirale

demandée dans le cadre du bilan étiologique est positive. Le degré d'immunodépression des patients est évalué par le taux de CD4 au moment du diagnostic.

Parmi 356 patients venus consulter pour un zona ($n = 197$) et/ou pour un prurigo ($n = 162$), un diagnostic d'infection par le VIH a été réalisé chez 126 cas. La valeur prédictive positive d'avoir une sérologie VIH positive était pour le zona de 37,5 % et pour le prurigo de 34 %. La médiane du taux de lymphocytes CD4+ était de 302/mm³ si zona *versus* 87/mm³ si prurigo ($p < 0,001$). La valeur prédictive positive d'avoir moins de 200 lymphocytes CD4+/mm³ était de 26,5 % pour le zona, de 72 % *versus* pour le prurigo. Le prurigo est dans notre étude fréquemment associé à une immunodépression avancée, remettant en cause la pertinence de la classification clinique OMS du sida et posant le problème de la stratégie thérapeutique à acquiescer en cas de séropositivité dépistée sur un prurigo, en l'absence de recours à la numération des CD4. Dans les zones géographiques où la mesure du taux des lymphocytes CD4+ n'est pas disponible, il paraît licite de proposer d'emblée un traitement antirétroviral, si l'on diagnostique une infection par le VIH de l'adulte à l'occasion d'un prurigo.

Gènes modulateurs de la drépanocytose.

M. Romana, D. Nebor & J. Elion

UMR 763 Inserm - Université des Antilles et de la Guyane, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

La drépanocytose se caractérise par une expression clinique extrêmement polymorphe, associée à une anémie hémolytique chronique, des complications aiguës et des atteintes dégénératives des organes qui prédominent à l'âge adulte. De façon surprenante, cette maladie, prototype de maladie monogénique à mutation unique (transition A/T, Glu -> Val au codon 6 du gène β -globine), est associée à une grande variabilité phénotypique interindividuelle, tant du point de vue de la fréquence de survenue que de l'intensité des complications. Cette variabilité est probablement en relation avec la complexité des phénomènes vaso-occlusifs, mettant en jeu de nombreux partenaires cellulaires et moléculaires et découle, en partie, de facteurs génétiques autres que le gène morbide majeur (β^S). Les premiers facteurs primaires identifiés modulant l'expression clinique de la maladie affectent le processus de polymérisation de l'hémoglobine S : il s'agit de l' α -thalassémie, d'une séquence polymorphique en 5' du gène β^S , ainsi que des haplotypes du gène β^S liés au taux de production de l'hémoglobine fœtale. Des travaux récents ont permis d'identifier plusieurs autres *loci* impliqués dans le contrôle de l'expression de l'hémoglobine fœtale (chromosomes X, 2, 6 et 8) et d'évaluer leur contribution respective. Le chromosome 2 (locus BCL11A) rend compte de 15 % de la variance observée, le chromosome 6 (HBS1L-MYB) de 5 % et le chromosome 11 (haplotype β^S) de 3 %. Aucun des facteurs primaires ne rend compte de la variabilité clinique observée.

L'hypothèse d'une modulation multigénique des complications associées à cette hémoglobinopathie est explorée par différents groupes y compris le nôtre. L'identification de ces facteurs génétiques a été entreprise via des études d'associations dans des groupes de patients présentant le même génotype morbide majeur (homozygotes SS). Une approche de type gènes candidats a été utilisée. À l'exception des lithiases biliaires, pour lesquelles un seul gène modificateur a été identifié, codant pour une enzyme de la voie métabolique de l'hème, l'uridine diphosphate-glucosyltransférase 1 A1, la survenue des autres événements cliniques associés à la drépanocytose semble être sous la dépendance de nombreux *loci*. À titre d'exemple, on peut citer les associations

mises en évidence entre les accidents vasculaires cérébraux et plusieurs variants de la P-sélectine, du TNF α et encore de VCAM-1. La participation de ces protéines aux mécanismes physiopathologiques de la drépanocytose a été largement documentée. À l'inverse, un éclairage nouveau sur l'étiologie de certaines complications résulte de l'identification des gènes BMP-6, TGFBR-2 et TGFBR-3 (appartenant à la famille des « Transforming growth factor β ») ou Klotto (impliqué dans le métabolisme du monoxyde d'azote) comme facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux, du priapisme ou encore de l'ostéonécrose de la tête fémorale. Toutefois, aucun de ces facteurs analysés individuellement ne présente de valeur pronostic et de nouvelles approches statistiques, comme les réseaux bayésiens, mieux adaptées à l'étude des interactions épistatiques, sont en cours de validation.

À terme, la caractérisation des gènes modulateurs, mais aussi des facteurs environnementaux qui sont peu étudiés à ce jour, devrait permettre un diagnostic précoce des patients drépanocytaires les plus susceptibles de développer certaines complications et d'améliorer la prise en charge de ces derniers.

La drépanocytose aux Antilles et en Guyane.

M. Étienne-Julan

Centre de référence pour la drépanocytose aux Antilles-Guyane, Hôpital Ricou, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

Les maladies génétiques de l'hémoglobine touchent 5 % de la population mondiale et 300 000 enfants naissent chaque année, atteints d'une hémoglobinopathie majeure (Organisation mondiale de la santé).

La drépanocytose, hémoglobinopathie grave liée à la présence de l'hémoglobine anormale S, est fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie saoudite et de pays méditerranéens. Aux Antilles françaises, la première étude épidémiologique réalisée par l'Inserm en 1983 avait montré que la drépanocytose affecte 1 nouveau-né sur 260 et que les transmetteurs de la maladie représentent 12 % de la population. Cette étude a permis la mise en place dès 1984 d'un dépistage néonatal systématique, généralisé et centralisé. Cette centralisation a permis la prise en charge précoce des enfants atteints et une connaissance précise des anomalies de l'hémoglobine dans la population.

La prise en charge ambulatoire des patients est réalisée dans des structures dédiées avec du personnel dédié et des services hospitaliers de référence ont été identifiés dans les principaux établissements hospitaliers des deux départements. Cette prise en charge des patients est intégrée dans un programme global de contrôle de la maladie qui inclut également la prévention primaire de la maladie avec le dépistage et l'information des transmetteurs, l'offre du conseil génétique et du diagnostic prénatal, ainsi que la recherche sur la maladie. Cette dernière bénéficie de la présence en Guadeloupe d'une unité de recherche de l'Inserm associée à l'Université des Antilles-Guyane.

En Guadeloupe de 1990 à 2000, un recueil exhaustif des données médicales des patients a été mis en place dans une base de données spécifique appelée MADREPORE. Ce programme de prise en charge a permis une réduction significative du taux de mortalité lié à la maladie : 17% à la fin des années 80 *versus* 4,2 % à la fin des années 90. L'analyse des données de la base MADREPORE a permis de mettre en évidence le profil de la maladie en fonction de l'âge des enfants ainsi que la prévalence des différentes complications spécifiques. Elle a également confirmé que la survenue précoce d'un épisode de dactylite aiguë est un facteur de risque de sévérité dans notre population.

Depuis le mois d'août 2004, la drépanocytose est passée du statut de priorité régionale aux Antilles françaises à celui de priorité nationale dans le cadre de la loi de santé publique. Elle est désormais incluse comme priorité dans les plans régionaux de santé publique, les schémas régionaux d'organisation sanitaire et le plan national « maladies rares ». La labellisation d'une part d'un centre de référence Antilles-Guyane de la drépanocytose et d'autre part d'un centre de compétences pour la drépanocytose en Guyane va nous permettre de formaliser et de mettre en œuvre cette volonté déjà ancienne de mettre en place des procédures homogènes de prise en charge, un recueil standardisé des données relatives aux patients, ainsi que des protocoles communs de recherche sur nos 3 départements.

Cibles cellulaires et moléculaires de l'hydroxyurée pour le traitement de la drépanocytose.

J. Elion, S. Laurance & C. Lapoumériou

Inserm UMR 763, Université Paris-Diderot et Université des Antilles et de la Guyane. Hôpital Robert-Debré, Paris, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.

L'hydroxyurée (HU, ou hydroxycarbamide), est à ce jour le seul médicament à avoir fait la preuve définitive de son efficacité à atténuer certaines complications de la drépanocytose, dont la fréquence des crises vaso-occlusives (CVO) caractéristiques de la maladie. L'HU est un cytostatique initialement administré chez les drépanocytaires dans le but de ré-induire l'expression de l'hémoglobine fœtale (HbF). Cependant, il est maintenant clair que le bénéfice clinique obtenu, au moins à court terme, n'est pas le seul fait d'une augmentation de l'HbF. Notre équipe, avec d'autres, a proposé que l'HU agisse aussi en modulant l'adhérence anormale des globules rouges drépanocytaires (SS-GR) aux cellules endothéliales vasculaires (CEV), dont on sait maintenant le rôle majeur qu'elles jouent dans l'initiation des CVO.

Pour tester cette hypothèse, nous avons mis en place une approche globale d'étude de l'effet de l'HU sur les cellules érythroïdes et sur les CEV et aussi sur leurs propriétés d'adhérence. Pour les cellules érythroïdes, nous montrons que l'HU module, aussi bien *in vitro*, sur des progéniteurs en culture, qu'*in vivo*, chez des enfants traités, l'expression d'une gamme étendue de protéines d'adhérence incluant CD36, $\alpha 4\beta 1$, ICAM-4, Lu/BCAM, CD47 et CD147. Concernant les CEV, nous avons analysé l'effet de l'HU sur le transcriptome de la lignée TrHBMEC, issue de la microcirculation de la moelle osseuse, siège de prédilection des CVO. L'effet est important puisque, en conditions basales, l'HU module l'expression d'environ 8 % des 29 198 gènes testés et 2 % en présence de TNF α et d'INF γ , ajoutés au milieu pour mimer l'état inflammatoire observé chez les patients drépanocytaires. Lorsque l'analyse de ces résultats globaux est focalisée sur les protéines impliquées dans l'adhérence, VCAM-1 et Lu/BCAM (codant pour deux partenaires d' $\alpha 4\beta 1$), ICAM-1, PECAM-1, TSP-1 et vWF sont identifiés comme gènes cibles de l'HU. L'analyse individuelle de l'expression de ces gènes dans la lignée TrHBMEC et dans des cultures primaires de cellules de la microcirculation pulmonaire (HPMEC) ou de la macrocirculation (HUVEC), montre une modulation différentielle par l'HU entre les deux types cellulaires de la microcirculation d'une part et les cellules de la macrocirculation d'autre part. Par ailleurs, le traitement des CEV par l'HU diminue de façon très significative l'adhérence des SS-GR aux CEV. Ceci s'observe aussi bien au niveau des interactions transitoires (diminution du ralentissement circulatoire des SS-GR sur un lit de CEV mesuré en flux), que des interactions fortes (nombre des SS-GR adhérents en fin d'expérience). De façon

intéressante, l'HU module aussi l'expression de cytokines proinflammatoires (IL1A, IL1B, IL6, IL8, CCL2, CCL5 et CCL8) par les CEV. Enfin, nous avons montré que l'HU a encore d'autres cibles cellulaires chez les patients traités. Par exemple, l'état d'activation des polynucléaires neutrophiles est significativement abaissé chez ces patients. Nos résultats les plus récents indiquent également une modification du profil transcriptomique des monocytes de ces mêmes patients dont nous sommes en train d'analyser les détails.

Au total, l'HU est un médicament très actif, mais dont les effets potentiellement délétères à très long terme restent inconnus. Elle a une action pléiotropique, vraisemblablement sur l'ensemble des constituants cellulaires du vaisseau en agissant sur l'expression d'un grand nombre de gènes cibles et en modulant de façon significative les interactions cellule-cellule. Dans ce contexte, l'élucidation exacte de son mécanisme d'action a tout son intérêt dans l'espoir de développer des protocoles thérapeutiques plus efficaces et sans risque chez les patients drépanocytaires.

Pourquoi un centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique (Inserm/DHOS) Antilles-Guyane.

Coordonnateur : B. Carme

Centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique (CIE 802 Inserm) des Antilles-Guyane. E-mail : carme.bernard@wanadoo.fr

Les Antilles et la Guyane sont exposées à des problèmes de santé publique originaux qui nécessitent des réponses adaptées. Cette originalité tient à la fois aux agents pathogènes tropicaux, à la remarquable diversité génétique des populations du fait d'origines multiples (amérindiennes, européennes, africaines, asiatiques), à la complexité et l'intensité des migrations, sous-tendues par de fortes inégalités socioéconomiques dans la région et enfin, à la relative carence des infrastructures dans certains domaines de la santé. Les problèmes de santé aux Antilles-Guyane ont déjà montré leur fort potentiel de nuisance et de déstabilisation économique (épidémie VIH hétérosexuelle, épidémies de dengue...). L'émergence de nouvelles pathologies est favorisée par les voyages et pour la Guyane par l'anthropisation croissante de la forêt amazonienne.

Alors que les problèmes infectieux restent conséquents, que les cas de malnutrition ne sont pas exceptionnels, les pathologies de civilisation telles l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires sont devenues un véritable fléau. Un individu sur huit est porteur du trait drépanocytair et une certaine d'enfants nés par an sont atteints de cette pathologie dévastatrice. Enfin, l'incidence du cancer de la prostate est l'une des plus élevée au monde et l'incidence du cancer du col est la plus élevée de France.

C'est pour mieux comprendre et faire face à cette complexité que le CIC-EC interrégional Antilles-Guyane (CIE/ 802) « Maladies infectieuses, génétiques, et émergentes » a été créé en janvier 2008, suite à l'appel d'offres Inserm/DHOS de septembre 2007. L'émergence ici englobe la définition classique des maladies infectieuses en émergence, mais est élargie à d'autres pathologies qui peuvent être par exemple sociales (crack, suicide, violence...). En effet, la collecte et l'analyse de données sont encore souvent défailtantes et entravent la compréhension fine des problèmes sanitaires locaux et une planification efficace de l'offre de santé. Les plateformes et les thématiques de recherche ayant émergé dans les 3 départements sont complémentaires et ont toutes une composante épidémiologique affirmée.

En Guadeloupe, les thématiques de recherche sont fortement orientées vers les problèmes métaboliques, cardiovasculaires

(EA 4097) et génétiques (drépanocytose INSERM 763 et cancer de la prostate PPF Karuprostate).

En Martinique, c'est en virologie et en neurologie que se focalise la recherche (JE 2503).

Enfin, en Guyane, c'est la parasitologie, la mycologie et l'épidémiologie du VIH qui constituent les thèmes de recherche de prédilection (EA 3593).

Il existe donc un réel potentiel permettant des approches complémentaires des problèmes de santé. Les équipes antillaises et guyanaises travaillent souvent en lien avec divers instituts de recherche, mais encore assez rarement en concertation sur les 3 départements. Ces collaborations sont fortement limitées par la saturation des acteurs hospitaliers. La création d'un CIC-EC Antilles-Guyane amplifierait le nombre de collaborations potentielles sur les nombreux sujets de recherche originaux de la région Antilles-Guyane. Les atouts du CIC-EC seraient non seulement une polyvalence liée à des compétences diverses, aux contextes locaux différents, mais aussi une complémentarité permettant d'approcher les problèmes par des angles différents donnant donc une profondeur supplémentaire aux connaissances. Chaque équipe partenaire du CIC-EC a une forte dimension épidémiologique et se trouve en phase avec des problèmes de santé publique importants de la région, identifiés par les plans régionaux de santé publique (PRSP).

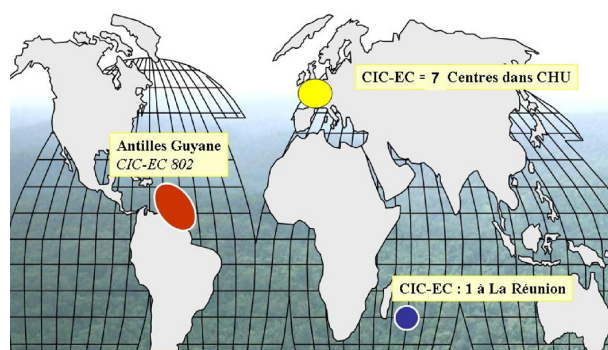
Parmi les nombreuses thématiques de la région, le potentiel de convergence des thématiques de recherche du CIC-EC est parfaitement illustré par l'infection par le VIH. Les départements français d'Amérique sont de loin les plus touchés de France. De plus, l'épidémie y est très différente de celle de la métropole, que ce soit dans sa dynamique de transmission ou ses manifestations cliniques. Les connaissances nécessaires pour mieux prévenir et mieux soigner le VIH nécessitent la multidisciplinarité. Pour mieux prévenir le VIH, il faut connaître les réseaux de partenaires, les connaissances, attitudes et pratiques des groupes à risque (prostitution par exemple). Ces connaissances sont à confronter entre les 3 départements et avec les pays caribéens et sud américains. La mise en commun des 3 cohortes hospitalières monodépartementales (depuis 1992) et l'extension du nombre de variables étudiées grâce au logiciel NADIS permettront de gagner de la puissance (file active > 2 500 patients) et d'étudier l'évolution de l'infection par le VIH dans toutes ses dimensions, avec des applications s'étendant du domaine opérationnel au fondamental. La surveillance virologique des virus circulants et de leurs possibles résistances aux antirétroviraux est fondamentale, notamment pour guider les traitements de première ligne, alors que la disponibilité des antirétroviraux est très inégale dans les pays voisins. Ces données virologiques apportées par le pôle virologie enrichiront la cohorte VIH et offriront des possibilités supplémentaires d'analyse (réponse aux traitements, profil d'évolution immunovirologique).

Le pôle génétique, oncologie, pathologies métaboliques et maladies cardiovasculaires sera aussi un apport précieux pour enrichir l'analyse de la cohorte. En effet, alors que les traitements prolongent la survie, on assiste de façon croissante à des problèmes métaboliques et cardiovasculaires largement liés aux traitements. Les cancers sont également de plus en plus fréquents.

La cohorte VIH Antilles-Guyane est marquée par une grande diversité ethnique. Il y a donc là un champ de recherche

Figure 1.

Centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique.
Centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique.



important pour déceler certains polymorphismes génétiques susceptibles de prédisposer ou de protéger de certaines des pathologies ci-dessus. La valeur ajoutée des compétences guadeloupéennes pourrait ici être significative. À cheval entre la virologie et la cancérologie, l'infection par les papillomavirus humains est un problème de santé publique important en population générale comme chez les personnes infectées par VIH. Avec l'arrivée d'un vaccin, la réalisation d'enquêtes épidémiologiques sera nécessaire et l'apport du pôle virologie sera important. Enfin, le visage du sida dans les DFA n'est pas toujours celui que l'on connaît en métropole. En effet, les infections « classantes » ne sont pas forcément les mêmes. Ainsi, l'histoplasmose disséminée est l'une des 2 infections opportunistes les plus fréquentes avec la tuberculose et elle est la première cause de mortalité en Guyane. Par ailleurs, l'évolution de nombre d'infections tropicales non « classantes » au cours du VIH sont mal connues. La maladie de Chagas, la leishmaniose cutanée, la toxoplasmose amazonienne, le paludisme, la dengue, l'ulcère de Buruli en sont des exemples. Le pôle parasitologie mycologie est donc un atout important pour étudier nombre de ces pathologies. Ainsi, autour de la cohorte VIH, s'articulent des axes de recherche tout à fait complémentaires susceptibles de démultiplier les connaissances sur le VIH et les pathologies qui y sont liées.

Cet exemple illustre la valeur ajoutée d'un CIC-EC pour la DHOS et l'INSERM. Le sujet d'étude est original de multiples manières. Le regroupement d'unités complémentaires apporte une synergie permettant une étude approfondie des sujets qui sont abordés de façon multidisciplinaire et laissent prévoir des cercles vertueux. L'acquisition de connaissances spécifiques aux Antilles et à la Guyane permettra d'améliorer l'offre de soins et de prévention.

La création d'un CIC-EC renforcera la dynamique de formations « tropicales » déjà en place et sera donc susceptible d'augmenter l'attractivité pour des médecins motivés par ce type de médecine. La création d'un CIC augmentera la capacité de répondre positivement à des promoteurs de sujets de recherche, elle renforcera et étendra les liens avec différents organismes de recherche, elle sera synergique du pôle de compétitivité « santé tropicale » en liaison avec Lyon biopôle ce qui pourrait offrir des perspectives de valorisation industrielle. Enfin, cette plateforme réactive serait précieuse dans l'éventualité plausible d'un problème de santé émergent de type chikungunya.