



LA LETTRE

de la SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DES VOYAGES

Lettre de liaison des centres de vaccination et d'information aux voyageurs

N° 4 –

novembre-
décembre 2005

BUREAU
de la SMV

Président
Éric Caumes

Président émérite
Michel Rey

Vice-présidente
Catherine Goujon

Secrétaire général
Ludovic de Gentile

Secrétaires gén. adj.
Laurent Sido,
Dominique Jean

Trésorière
Fabienne Le Goff

Trésorière-adjointe
Danièle Badet

Président d'honneur
Maxime Armengaud

Rédacteur en chef
Pierre Tattevin

Site Web
www.medecine-voyages.org
Liste de diffusion
list@medecine-voyages.org

S O M M A I R E

- ✓ **Éditorial - Aux urnes, SMVoyageurs ! - Éric Caumes** 1
- ✓ **Épidémie de fièvre hémorragique Marburg en Angola : l'heure du bilan**
Compte rendu du 45th ICAAC (Washington) - Pierre Tattevin 2
- ✓ **Paludisme et grossesse - Compte rendu du Centenaire de l'Institut**
de Médecine Tropicale du Service des Armées
(IMTSSA, Le Pharo, Marseille) - Dominique Jean 4
- ✓ **Encéphalites Chandipura en Inde : une maladie émergente**
Compte rendu du 45th ICAAC (Washington) - Pierre Tattevin 5
- ✓ **Le point sur la réexpansion actuelle de la poliomyélite dans le monde**
(Encadré) - Michel Rey 5
- ✓ **Congrès et réunions** 5
- ✓ **Vaccination anti-palustre : mise au point**
Compte rendu du 45th ICAAC (Washington) - Pierre Tattevin..... 6
- ✓ **Le point sur les principales épidémies exotiques survenues en 2005 -**
D'après la messagerie EDISAN - Michel Rey 7
- ✓ **Lu pour vous - Un vaccin prometteur contre le paludisme- Pierre Tattevin** 8

É D I T O R I A L

Aux urnes, SMVoyageurs !

Le temps des élections est arrivé, conformément aux statuts de la SMV, adoptés lors de notre réunion qui s'est tenue à l'automne 2004 à Nice.

Les élections pour le renouvellement du conseil d'administration (CA), qui choisira le nouveau bureau de la SMV, auront lieu en mars 2006 par un vote par correspondance. Le vote par correspondance nous apparaît être la meilleure garantie de la plus large expression possible (*il est important de voter*). Et l'expérience du vote par correspondance, pour l'adoption des nouveaux statuts l'année dernière, s'est avérée un succès, avec un taux de participation élevé.

Un nouveau CA de la SMV est à élire. Et un appel à candidature vous a été adressé. Il n'est pas trop tard pour se porter candidat ; la date limite de dépôt de candidature est le 30 janvier 2006.

Certains administrateurs actuels nous ont fait part de leur souhait de ne pas se représenter. Parmi eux se trouvent des figures historiques de la Société (Michel Rey, Alain Chippaux, Véronique Benoist, Jean-Michel Lichtenberger, Olivier Schlösser...) présentes depuis sa création ou très investies dans le fonctionnement du bureau ou d'autres activités, à un moment ou à un autre de l'histoire de notre Société. Qu'ils soient ici remerciés pour leur travail important et leur contribution au dynamisme de la SMV. Les plus anciens ont clairement exprimé leur choix de "laisser la place aux jeunes". Espérons que cela incitera les jeunes hésitants à se porter candidats tant qu'il en est encore temps.

Qui dit "élections", dit "bilan", bilan de trois années d'exercice. Et projection vers l'avenir. Au titre du "bilan", nous pouvons retenir :

- les modifications des statuts qui réaffirment les buts donnés à la SMV par nos fondateurs et qui devraient permettre une simplification de notre fonctionnement ;
- l'établissement du règlement intérieur, mise en application des statuts, mais qui doit constamment évoluer vers une clarification de notre fonctionnement ;

Secrétariat

Dr Ludovic de Gentile, laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU, 49033 Angers.
Tél. : 02 41 35 40 56. E-mail : LudeGentile@chu-angers.fr

- la réorganisation complète du secrétariat ;
- la mise en place d'un comité éditorial avec le renouvellement de la rédaction en chef de la *Lettre de la SMV*.

Ces premiers éléments du bilan apparaissent très techniques et leur mise en place doit, pour beaucoup, à la persévérance et au travail de Ludovic de Gentile et de Fabrice Legros.

Sur le plan des actions, beaucoup de choses ont été initiées et devront être renforcées à court terme :

- Organisation du site Internet autour du comité éditorial (actuellement animé par Philippe Guibert et Jean-Philippe Leroy).
- Rédaction du bulletin de la SMV (actuellement autour de Pierre Tattevin).
- Actions de formation médicale continue en direction des pharmaciens (actuellement autour d'Olivier Bouchaud et de Sabine Genty), puis des infirmières, dépôt d'un dossier pour être agréé pour la FMC (Ludovic de Gentile).
- Actions de recherche, en collaboration avec les médecins généralistes (actuellement autour de Fabrice Legros).

Pour offrir à chaque sociétaire et à nos collègues de l'industrie pharmaceutique une bonne visibilité de nos manifestations, la programmation et la préparation de nos prochaines journées ont été faites jusqu'à l'automne 2007.

La prochaine réunion "provinciale", organisée par Olivier Bouchaud, aura lieu le 16 mars 2006 à Bobigny, en banlieue parisienne. Elle aura pour thème "*Le migrant voyageur*".

La biennale se tiendra le 19 octobre 2006, comme d'habitude à Paris, à l'Institut Pasteur, sous la houlette de Catherine Goujon,

en collaboration avec le CIMED. Elle aura pour thématique "*L'expatrié*".

En 2007, la réunion de printemps aura lieu le 16 mai à Rennes, juste avant le festival "*Étonnants voyageurs*" à Saint-Malo pour ceux qui veulent poursuivre leurs agapes voyageuses par quelque chose de plus poétique que la santé en voyage. Elle aura un thème maritime et sera organisée par Claude Guiguen.

La réunion d'automne 2007 sera organisée en collaboration avec la Société de Pathologie Exotique, toujours à l'Institut Pasteur de Paris. Elle aura pour thème "*La pathologie d'importation*".

D'autres actions sont en gestation et à investir :

- Une réflexion autour des missions et du fonctionnement des centres de vaccinations internationales est actuellement en cours. Ce travail pourrait aboutir à la rédaction d'un guide de bonnes pratiques et à une charte du consultant (reprenant l'idée de Daniel Camus et les discussions ayant eu lieu à Lille lors de nos dernières journées provinciales de novembre 2005).
 - La formation continue en direction des infirmières des CVI.
 - La formation médicale continue délocalisée.
 - La rédaction d'ouvrages consacrés à la médecine des voyages.
- Sans oublier le fonctionnement de la SMV, assuré par les membres du bureau (Catherine Goujon et moi-même à la direction, Ludovic de Gentile au secrétariat, Fabienne Le Goff assistée de Danielle Badet à la trésorerie et Jean-Philippe Leroy pour le site Internet).

N'oubliez pas de voter et venez aux prochaines réunions de la Société (Bobigny, Paris, Rennes-Saint-Malo) pour continuer à la faire vivre !

Eric Caumes

ÉPIDÉMIE DE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE MARBURG EN ANGOLA : L'HEURE DU BILAN

Compte rendu du 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Washington, décembre 2005

PIERRE TATTEVIN

C'est maintenant l'heure du bilan en ce qui concerne la terrible épidémie de fièvre hémorragique Marburg qui a sévi en Angola d'octobre 2004 à juin 2005. L'absence de nouveaux cas déclarés depuis plus de 6 mois permet d'arrêter le compteur sur ce qui est la plus grosse épidémie de fièvre Marburg jamais signalée. On dénombre 368 cas au total, dont 324 sont décédés, soit une létalité de 88%. Michael Bell (*Atlanta, États-Unis, abstract 649*) est revenu sur les causes de la sévérité de cette épidémie.

Le virus responsable de la fièvre hémorragique Marburg est un filovirus assez

proche du virus responsable de la fièvre Ebola en ce qui concerne sa structure, sa présentation clinique et son mode de transmission. Ce sont tous les deux des virus enveloppés (donc relativement fragiles), remarquables par leur tropisme pour l'endothélium, dont découlent les principaux syndromes observés (syndrome de fuite capillaire, œdème aigu pulmonaire lésionnel, insuffisance rénale aiguë, défaillance multiviscérale). La comparaison des génomes de ces deux virus retrouve une homologie de séquences d'environ 45%, ce qui confirme qu'il s'agit bien de deux pathogènes distincts. L'incubation de la fièvre Marburg (3 à 9 jours) est d'ailleurs plus brève que celle du virus

Ebola. Le traitement est uniquement symptomatique en 2005, et le pronostic très dépendant de la qualité des soins: la mortalité s'échelonne entre 23% et 88% selon les possibilités de faire face aux déficiences défaillances, les décès survenant majoritairement entre 7 et 10 jours après l'apparition des symptômes.

Contrairement aux idées reçues, dans des conditions "raisonnables", les soins des patients ne sont pas à très haut risque en ce qui concerne la fièvre Marburg: les hémorragies ne sont pas massives, en général, et le principal facteur de risque de transmission est le contact non protégé avec des liquides biologiques, ce qui n'est

pas censé se produire en pratique. Le risque de transmission est beaucoup plus important dans les laboratoires qui manipulent les liquides biologiques provenant des patients, du fait de l'utilisation de procédés susceptibles de disséminer les particules virales sous forme d'aérosols. Dans les communautés, le taux d'attaque secondaire a été estimé à 16 % en l'absence d'intervention pour la fièvre Marburg, ce qui en fait un pathogène significativement moins contagieux que le virus Ebola.

Comment expliquer, dans ce contexte, l'étendue de cette épidémie ? Historiquement, une seule épidémie importante de fièvre Marburg avait été signalée auparavant, en République démocratique du Congo (RDC), entre 1998 et 2000, qui avait totalisé 154 cas (dont 128 sont décédés). Il s'agissait d'une épidémie survenue en zone rurale, ayant touché deux villages. Il avait été estimé que l'intensité exceptionnelle de cette première épidémie s'expliquait en partie par l'activité principale des habitants de ce village : travail dans une mine, dans des conditions extrêmes de promiscuité et de confinement. Cette fois, en Angola, l'épidémie a frappé en zone urbaine, dans la province de Uige. Deux particularités sont à signaler, qui pourraient rendre compte des modalités de diffusion de cette seconde grande épidémie. Tout d'abord, l'amplification initiale de l'épidémie serait attribuée à des pratiques de soins jugées gentiment "suboptimales" par l'orateur : les enfants ont été les premiers touchés lors de cette épidémie, avec comme lien épidémiologique suspecté le fait d'avoir été traités dans un dispensaire à l'occasion d'un syndrome fébrile étiqueté "accès palustre", sans précaution particulière d'isolement, et d'y avoir reçu des injections, sans qu'on puisse garantir que le matériel utilisé était à usage unique. Ensuite, l'Angola est, comme on sait, le pays d'Afrique qui a connu le conflit armé le plus long (>20 ans), et parmi les plus désastreux du continent. Lorsque les premières fièvres hémorragiques ont été déclarées à Uige, les structures sanitaires ne pouvaient faire face. Les populations locales n'accordaient que peu de confiance à leur système de soins. Le fait que les premiers sujets hospitalisés soient rapidement décédés a achevé de convaincre les patients qu'il valait mieux ne pas se rendre à l'hôpital

quand on était malade. Par ailleurs, seize médecins ou infirmières de l'hôpital local sont décédés au début de cette épidémie, ce qui n'a pas contribué à faciliter le travail de l'hôpital. À ce stade, le recours fréquent à la médecine traditionnelle est documenté par l'existence de nombreux cas de fièvre Marburg parmi les tradipraticiens, ce qui confirme qu'ils ont dû être en contact rapproché avec des patients. Enfin, même si elles l'avaient voulu, les communautés touchées ne disposaient d'aucun moyen d'isoler les malades comme le bon sens le suggérait : les logements sont largement insuffisants et insalubres, empêchant d'attribuer au patient une chambre où il serait seul. Il était par ailleurs impossible de s'isoler à l'extérieur de la ville compte tenu de l'existence de zones minées infranchissables. La désorganisation à la fois des structures sanitaires et des communautés porterait une

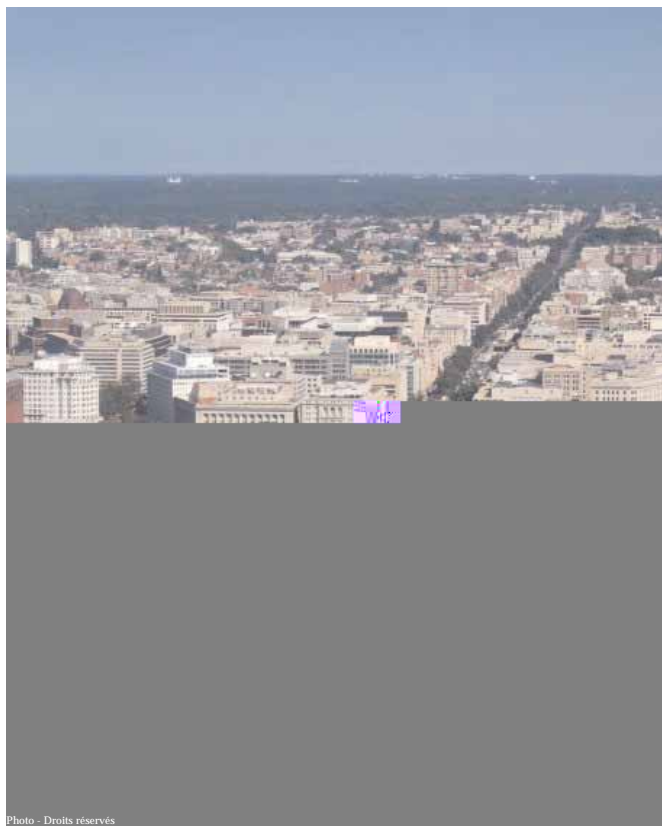


Photo - Droits réservés

lourde responsabilité dans la gravité de cette épidémie, selon l'orateur. Le contrôle de cette épidémie doit beaucoup à l'intervention de nombreuses organisations gouvernementales et non gouvernementales, parmi lesquelles l'auteur cite le Center for Diseases Control and prevention (CDC), l'OMS, le Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) et Médecins sans Frontières. Les actions les plus payantes ont été les suivantes :

- Procurer aux centres de soins des conditions basiques, comportant notamment la

possibilité de se laver les mains, l'utilisation de précautions standard d'isolement (contact et gouttelettes) pour les patients suspects.

- Mettre à la disposition des médecins un outil diagnostique rapide (PCR en temps réel) qui permette de réaliser un triage, afin que tous les patients présentant une fièvre au cours de cette épidémie ne se retrouvent pas étiquetés "Marburg" et placés dans des services à haut risque d'acquisition du virus, pour ceux qui n'étaient pas touchés à l'admission. Il semble en effet que la notion d'un récent contact hospitalier (à l'occasion d'un accès palustre, par exemple) ait fréquemment été retrouvée comme facteur de risque au cours de cette épidémie.

- La recherche active des contacts (suivi quotidien systématique et isolement de tous les contacts présentant une fièvre).

- Le renforcement des précautions à l'occasion des enterrements (manipulation des corps), en essayant de ne pas s'opposer aux pratiques traditionnelles et/ou religieuses.

- L'éducation des communautés, avec comme principal objectif la restauration de leur confiance dans le système de soins.

Si le succès a finalement été assez rapide à partir du moment où les moyens conséquents et coordonnés ont été engagés (plus de 70 membres d'organisations internationales sont intervenus), il ne faut pas que les leçons qu'on peut en tirer soient négligées : le lourd bilan humain (324 décès) impose que tout soit fait pour éviter ce genre de catastrophe à l'avenir. Les carences du système de soins révélées par les modalités de progression de cette épidémie ont dû être corrigées pour que cette épidémie s'arrête. Il faut que les progrès effectués ne soient pas perdus dans quelques mois. Il reste enfin

une dimension politique insupportable : l'Angola est un pays dont les ressources naturelles (pétrole et diamants) sont pillées sans relâche. Si une partie seulement des fortunes accumulées à partir de ces ressources naturelles était consacrée à la population de ce pays, notamment en permettant d'obtenir un système public décent (santé et éducation, au minimum), cette épidémie n'aurait probablement pas eu lieu.

Pierre Tattevin



PALUDISME ET GROSSESSE

Compte rendu du Centenaire de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA, Le Pharo, Marseille)

DOMINIQUE JEAN

Cette session a abordé l'utilisation des antipaludiques pendant la grossesse, en curatif ou en préventif, et apporté des données épidémiologiques. En zone d'endémie palustre, les formes sévères et la mortalité concernent surtout les jeunes enfants, les adultes possédant une certaine immunité. Cependant, les femmes enceintes, bien que possédant des anticorps circulants, font des accès graves ou présentent des anémies sévères, avec un risque majoré de mortalité maternelle, d'avortement, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de mort fœtale in utero et d'hypotrophie néonatale. On sait depuis quelques années que pendant la grossesse, les hématies parasitées expriment des antigènes de surface d'origine parasitaire permettant adhésion et séquestration placentaires. Les femmes primigestes ne possèdent aucune immunité contre ces antigènes spécifiques à la grossesse et sont les plus exposées aux formes sévères ; la séquestration placentaire massive diminue les apports d'oxygène et de nutriments au fœtus, aboutissant à un RCIU parfois sévère. Le faible poids de naissance (PN) est lui-même un facteur de mortalité néonatale. La mère produit des anticorps spécifiques lors de sa première grossesse et l'immunité se renforce lors des suivantes, diminuant progressivement les risques.

On estime à 50 millions le nombre de grossesses exposées chaque année, dont la moitié en Afrique, avec 10 000 décès maternels et 75 000 à 200 000 décès périnataux.

Les traitements curatifs chez la femme enceinte

L'artémisinine est abortive et tératogène chez l'animal. Le suivi de 100 femmes exposées lors du premier trimestre de leur grossesse, en Thaïlande, révélait 32 avortements (dont 12 inévitables et sans rapport avec le traitement) et 68 accouchements, avec 2 malformations, mineures, probablement fortuites (**R. Mc Gready**). L'OMS recommande d'éviter l'artémisinine au premier trimestre de la grossesse, sauf si la vie de la mère est en danger ou

en l'absence d'alternative thérapeutique pour les formes non compliquées.

La pharmacocinétique des antipaludiques chez la femme enceinte est mal connue, la grossesse étant habituellement un facteur d'exclusion dans les études. **F. Nosten** a présenté des données obtenues en Thaïlande, permettant d'expliquer les rechutes fréquentes observées pendant la grossesse. Pour la plupart des produits, le volume de distribution est augmenté, les taux sanguins abaissés et la clairance accélérée. Il faudrait donc augmenter les doses pour obtenir l'efficacité souhaitée.

La prévention (P.M. Moreira)

En 2000, l'OMS a recommandé de remplacer la chimioprophylaxie par chloroquine par un traitement préventif intermittent (IPT) par sulfadoxine-pyriméthamine (SP). La protection imparfaite de la chimioprophylaxie, la mauvaise observance et le dépassement du seuil de 25 % de résistance à la chloroquine dans de nombreux pays africains ont conduit à ce changement. Deux doses de SP sont administrées lors des visites prénatales au début du deuxième et du troisième trimestre (prise contrôlée), renforcées d'une troisième dose au troisième trimestre chez les femmes infectées par le VIH, la séquestration placentaire étant plus importante chez elles. Ce schéma avait déjà été testé avec succès en Afrique de l'Est depuis le début des années 90. Il n'a été que récemment appliqué en Afrique de l'Ouest. Il pose deux problèmes :

- La résistance à SP atteint actuellement le seuil de 25 % dans certains pays d'Afrique de l'Est et oblige à envisager des alternatives (l'association SP-artésunate est probablement la plus prometteuse, mais son efficacité et sa sécurité restent à déterminer chez la femme enceinte).
- L'IPT interfère avec l'acquisition de l'immunité protectrice pour les grossesses suivantes. Il ne doit donc pas être réservé aux premières grossesses.

Jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'effets indésirables graves observés. Cependant, seulement 2000 grossesses ont été réellement surveillées pour cela. L'incidence des effets indésirables graves potentiels

(Lyell ou Stevens-Johnson) étant beaucoup plus faible, on ne peut conclure sur ce point.

Épidémiologie

J. Rini a présenté une étude récente réalisée en Papouasie sur 1320 femmes enceintes, afin d'évaluer la situation avant mise en place d'une politique de prévention. En Papouasie, la mortalité maternelle est de 1130/100 000 et la mortalité infantile de 122/1000. C'est une zone de forte endémie palustre (*Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*) et de résistance élevée aux antipaludiques.

Dans cette étude, 16 % des femmes étaient parasitémiques à l'accouchement (59 % *P. falciparum*, 36 % *P. vivax*), dont 36 % symptomatiques, avec 3 % de cas sévères (pas de mort maternelle dans cette série). Par ailleurs, 59 % des femmes présentaient une anémie (< 10 g/dl) et 12 % avaient un taux d'hémoglobine < 7 g/dl.

Parmi les nouveau-nés, 16 % avaient un faible PN, plus marqué avec *P. falciparum* qu'avec *P. vivax*. La mortalité périnatale était de 2,6 % (mort-nés et décès précoces). Le taux de paludisme congénital était de 9 % des nouveau-nés de mères parasitémiques (20/214, dont 17 *P. falciparum* et 3 *P. vivax* ; ces nouveau-nés étant eux-mêmes parasitémiques dans la première semaine de vie, mais tous asymptomatiques). Les facteurs de risque de paludisme congénital sont la géméllité (RR : 4,5) et le jeune âge de la mère. Ces nouveau-nés ont été traités par quinine sans attendre d'éventuels signes cliniques.

S. Gies a présenté une étude de prévalence de la parasitémie au Burkina Faso avant une campagne d'éducation et de promotion de l'IPT. Chez 583 femmes enceintes, la prévalence était de 12 % en fin de saison sèche et de 32 % en fin de saison des pluies, plus élevée au premier trimestre de la grossesse et chez les primigestes. Dans le district concerné, l'utilisation des moustiquaires imprégnées était faible (11 %).

Dominique Jean

ENCÉPHALITE CHANDIPURA EN INDE : UNE MALADIE ÉMERGENTE

Compte rendu du 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Washington, décembre 2005

PIERRE TATTEVIN

L'épidémie d'encéphalite attribuée au virus Chandipura semble s'accélérer progressivement (*Akilesh C Mishra, Pune, Inde, abstract 651*). Pour ce virus, l'histoire récente remonte déjà à 2003. Cette année-là, entre juin et septembre, 319 cas d'encéphalite vont être signalés dans une région centrale de l'Inde : Andhra Pradesh. Les particularités notées à l'époque sont les suivantes : les enfants (< 14 ans) sont de loin les plus concernés, et notamment les enfants issus des milieux les plus défavorisés. Le tableau clinique est très aigu, sous la forme de convulsions en contexte très fébrile et de troubles de la vigilance. Il n'existe, en règle, pas d'anomalie cytologique ou biochimique du liquide céphalorachidien (fréquemment hypertendu, cependant). Le pronostic est sombre (174 décès au total, soit 55 % de mortalité) et rapidement réglé (85 % des décès surviennent dans les 48 premières heures de l'hospitalisation), malgré un niveau de soin apparemment satisfaisant.

Les investigations réalisées au cours de cette épidémie ont permis de l'attribuer à un *rhodovirus* qui avait déjà causé une épidémie d'encéphalite en Inde en 1965 : le virus Chandipura. Les méthodes dia-

gnostiques vont alors être affinées (notamment la sérologie et le diagnostic direct par PCR). L'épidémiologie de ce virus va être précisée : il s'agit probablement d'une arbovirose, transmise par le même vecteur que la leishmaniose (*sand fly*, ou phlébotome). Le réservoir serait animal (chez les cochons et les chiens, on retrouve une séroprévalence élevée dans certaines régions d'Inde). Un modèle animal (murin) est mis au point. On y retrouve une très grande sensibilité des animaux les plus jeunes : 100 % de létalité chez les souris âgées de moins de 18 jours avec ce modèle contre 100 % de survie pour les souris âgées de plus de 21 jours.

En 2004, une épidémie similaire, mais moins importante (26 cas), est signalée dans une autre province indienne (Gujarat). La gravité est comparable à celle de 2003 (17 décès, dont 80 % sont survenus dans les 48 premières heures de l'hospitalisation). En 2005, trois régions d'Inde ont été touchées : Gujarat (2 cas), Andhra Pradesh (54 cas) et Maharashtra (65 cas).

L'augmentation régulière du nombre de cas et l'extension de la zone concernée sur

les trois dernières années font effectivement de l'encéphalite Chandipura une maladie émergente. Il ne s'agit cependant pas d'une maladie nouvelle, car ce virus avait déjà été isolé en 1965, et d'autres épidémies remarquablement similaires d'encéphalites sévères de l'enfant ont été signalées dans le passé, dont le diagnostic étiologique n'avait pu être apporté. La forte séroprévalence chez l'adulte dans certains villages, avec un taux protecteur d'anticorps neutralisants, explique peut-être en partie la prédominance des observations pédiatriques parmi les cas symptomatiques. On retiendra surtout de cette mise au point la gravité de ces encéphalites et l'absence d'option thérapeutique en 2005. On sent effectivement l'orateur assez démuni face à cette pathologie, à la fois pour le traitement préventif (peu de pistes pour le contrôle du vecteur et/ou du réservoir, compte tenu de son importance et de sa proximité avec l'homme), et très peu de chance de pouvoir disposer d'un traitement curatif compte tenu du caractère fulminant de l'évolution spontanée, la grande majorité des décès ayant lieu dans les 48 premières heures d'hospitalisation.

Pierre Tattevin

CONGRÈS ET RÉUNIONS

L'information nous étant parvenue après le bouclage du précédent numéro, nous n'avions pas pu vous informer de l'événement suivant : le 26 novembre 2005, les élèves de BTS Tourisme de l'école hôtelière de Biarritz ont organisé un concert du chœur Biez Bat, dont les bénéfices ont été reversés à l'association ECPAT (*End Child Prostitution, Child Pornography and Trafficking of Children for Sexual Purposes*) qui se consacre à la lutte contre la prostitution des enfants.

Si vous souhaitez les soutenir ou vous informer : <http://www.ecpat.net>

- **16 mars 2006** : Réunion provinciale de la SMV, hôpital Avicenne, Bobigny. *Thème* : "*Le migrant voyageur*". Organisation : Olivier Bouchaud
- **1^{er}-4 avril 2006** : 16th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice. <http://www.akm.ch/eccmid2006/>
- **7 au 9 juin 2006** : 7^{es} Journées nationales d'infectiologie (JNI), Bordeaux. <http://www.infectiologie.com>
- **15 au 18 juin 2006** : 12th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Lisbonne, Portugal. http://www.isid.org/12th_icid/
- **7-10 juin 2006** : Northern European Conference on Travel Medicine (NECTM 2006), Édimbourg, Écosse. <http://also.cc/nectm/>
- **7-9 septembre 2006** : Actualités du Pharo. *Thème* : "*Les infections sexuellement transmissibles*". Organisation : Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA). <http://www.actu-pharo.com>
- **19 octobre 2006** : Biennale de la SMV, Institut Pasteur, Paris. *Thème* : "*L'expatrié*". Organisation : Catherine Goujon
- **16 mai 2007** : Réunion provinciale de la SMV, Rennes-Saint-Malo (à l'occasion du festival "*Étonnants voyageurs*"). *Thème maritime*. Organisation : Claude Guiguen

Après une fin de XX^e siècle décevante, des progrès importants semblent avoir émergé depuis le début de ce nouveau siècle. Une belle mise au point a été réalisée au cours de cet ICAAC (*abstract 1956*).

Les stratégies vaccinales en cours d'évaluation s'intéressent principalement à trois étapes du développement du parasite. Chez l'homme, il s'agit des stades pré-érythrocytaires (sporozoïtes) et du stade sanguin asexué (mérozoïtes). La troisième approche, beaucoup plus originale, consiste à vacciner l'homme pour qu'il développe des anticorps que le moustique ingèrera en même temps que les parasites lors du repas sanguin. Ces anticorps empêcheront alors le développement du *Plasmodium* chez le moustique.

En ce qui concerne le développement des vaccins qui ciblent le stade pré-érythrocytaire, le candidat le mieux placé est le RTS,S/AS02A recombinaison avec l'antigène HBs, qui a montré une protection significative et durable à la fois sur les accès palustres simples et sévères à *Plasmodium falciparum*, chez l'enfant, au Mozambique (cf. dans ce numéro de «*La Lettre de la SMV*», rubrique «*Lu pour vous*»). D'autres candidats ont entamé des études de phase 2 (notamment un vaccin parasitaire atténué et un vaccin à ADN). Si leur efficacité était confirmée, les vaccins qui ciblent ce stade de développement du parasite pourraient être proposés non seulement aux populations vivant en zone

d'endémie (principalement les enfants), mais aussi aux voyageurs.

Parmi les vaccins ciblant le stade sanguin asexué de *P. falciparum*, deux candidats sérieux sont signalés. Ces candidats ciblent soit l'Apical Membrane Antigen 1 (AMA1), soit la Merozoïte Surface Protein (MSP). Ces vaccins se heurtent à deux difficultés majeures :

- la diversité des antigènes présentés à ce stade ;
- la brièveté de l'exposition du parasite au système immunitaire à ce stade (moins d'une minute entre l'hémolyse aboutissant à la libération du parasite dans le sang et sa pénétration dans une autre hématie). De plus, il est probablement beaucoup plus facile d'obtenir une réponse efficace avec ces candidats vaccinaux chez des sujets présentant un certain niveau d'immunité naturelle contre le paludisme, ce que confirme la différence très nette entre les taux d'anticorps faibles obtenus chez les volontaires sains aux États-Unis et les taux d'anticorps obtenus lors d'une étude de phase 1 au Mali. Il semble donc acquis que ce groupe de vaccins ne pourra être proposé qu'aux populations vivant en zone d'endémie (principalement les enfants), et qu'il ne s'agira pas d'un vaccin du voyageur. Malgré ces réserves, des résultats intéressants ont été obtenus chez le singe, puis chez l'homme, avec le Recombivax[®], qui poursuit son développement.

Dans le troisième groupe, on se heurte à l'originalité du concept, qui impose des modalités différentes d'évaluation de l'ef-

ficacité de ces candidats. Si un vaccin de ce groupe était disponible, son application serait à repenser également. En effet, ces vaccins ne seraient efficaces que chez le moustique, qui ingèrerait les anticorps synthétisés par l'homme en même temps que le parasite. Ils ne protégeront donc pas les sujets vaccinés, mais diminueront la transmission à partir des sujets infectés. L'application de ce vaccin sera donc limitée, là encore, aux populations vivant en zone d'endémie. En revanche, il n'existe à ce stade aucune diversité antigénique, ce qui simplifie la préparation de ces candidats vaccins. À l'heure actuelle, la preuve du bien-fondé de ce concept (*proof of concept*) a été obtenue par des études de phase 1, avec des candidats permettant de susciter des anticorps de manière durable.

Le point sur la réexpansion actuelle de la poliomyélite dans le monde

Le refus de la vaccination préconisée en 2003-2004 pour les populations de cinq États du Nord Nigeria sous l'influence d'un courant islamiste intégriste ("la vaccination stériliserait les femmes et apporterait le sida...") a eu un résultat spectaculaire et désastreux pour le programme d'éradication mondiale de la poliomyélite. Le dernier bilan épidémiologique distribué par l'OMS rapporte, pour l'année 2005, une explosion épidémique de la polio (virus 1 et 3) au Nigeria (604 cas), suivie d'une recontamination, par importation à partir du foyer nigérian, de dix pays d'Afrique intertropicale où la polio avait été éliminée, les plus touchés étant actuellement la Somalie (73 cas), le Soudan (26 cas) et l'Éthiopie (18 cas). La transmission locale est rétablie dans certains de ces pays. Le Niger reste endémique. La seule bonne nouvelle concerne l'Égypte (dernier cas observé en mai 2004). Encore plus surprenante est la recontamination massive de deux pays musulmans d'Asie : le Yémen (476 cas) et l'Indonésie (295 cas). Dans le sous-continent indien (Pakistan, Afghanistan, Inde du Nord), l'endémie persiste mais semble en recul (total : 82 cas).

L'éradication mondiale, dont la certification avait été espérée pour 2008 (3 ans après le dernier cas clinique observé), est probablement retardée. L'OMS a lancé un appel de fonds pour pouvoir soutenir la relance de nouvelles campagnes nationales de vaccination dans de nombreux pays. Nos voyageurs en partance pour l'Afrique subsaharienne ou l'Asie du Sud ont intérêt à être protégés, donc vaccinés.



LE POINT SUR LES PRINCIPALES ÉPIDÉMIES EXOTIQUES SURVENUES EN 2005

D'après la messagerie EDISAN

RAPPORTEUR MICHEL REY

■ Fièvre jaune

Plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest ont rapporté des cas : le Sénégal oriental (2 cas en septembre), la Guinée (7 cas, dont 2 décès à Dalaba et Mamou), le Mali (Kayes, 21 cas, dont 14 décès début novembre et finalement 23 décès déclarés le 30 novembre), le Burkina Faso (3 cas) et le Nord de la Côte d'Ivoire (1 cas, mortel). L'épidémie africaine la plus importante a sévi au Sud-Soudan (Sud Kordofan) avec 448 cas dont 121 décès. En Amérique du Sud, au Sud-Vénézuéla, 4 cas ont été déclarés.

■ Dengue

Aux Antilles françaises : 973 cas confirmés en Martinique et 500 cas en Guadeloupe (*d'après l'InVS, dépêche du 3 octobre*).

■ Encéphalite japonaise

Épidémie au Vietnam : 200 cas hospitalisés à Hanoi en mai-juin.

Cas endémosporaires en Chine, au Gansu et au Guangxi (avril-juin). En 2004, l'ensemble de la Chine avait déclaré 5 422 cas d'encéphalite japonaise, dont 200 cas mortels.

Épidémie en Inde (Uttar-Pradesh) : 4900 cas, dont 1 300 décès en juillet et août, au début de la mousson. Plus récemment, une nouvelle épidémie d'encéphalite survenue en octobre, touchant surtout des enfants, a été attribuée à un virus Cocksackie.

La vaccination est de nouveau autorisée en France par l'AFSSAPS, après avoir été provisoirement interrompue, consécutivement à la suspension au Japon, en juin dernier, de la vaccination des enfants, à la suite d'un cas d'encéphalite post-vaccinale.

■ Encéphalite européenne à tiques

Tallin (Estonie) : 27 cas d'encéphalite contractés fin mai-début juin par ingestion de lait de chèvre cru (dont 24 hospitalisés, qui ont tous survécu).

■ Infections à virus Chikungunya

L'épidémie qui a sévi de janvier à mai 2005 dans l'océan Indien (Comores, Maurice, Réunion), transmise par *Aedes albopictus*, semblait éteinte depuis juillet. De nouveaux cas ont été rapportés depuis octobre. Au total, 5 860 cas ont été identi-

fiés depuis mars, dont environ 2 000 confirmés. À noter que 13 cas importés ont été diagnostiqués en France.

■ Rage

Au Brésil (Nordeste, Maranhao) : 20 cas humains mortels, concernant surtout des enfants, ont été contractés par morsure de vampires.

■ Virose de Marburg

Lors de la surprenante épidémie survenue en Angola cette année, plus particulièrement dans la province d'Uige, 368 cas ont été rapportés, dont 324 cas mortels (soit une létalité de 88 %). Lire le bilan plus détaillé de cette épidémie dans ce numéro de *La Lettre de la SMV*.

■ Hépatite A

La Thaïlande a signalé une importante épidémie (près de 1 000 cas), survenue en avril-mai dernier, dans les provinces de Lampang et Chiang-Rai, attribuée à une distribution de barres de glace produites par une entreprise locale.

C'est l'occasion de rappeler :

- que le voyageur européen, souvent réceptif quand il n'est pas vacciné, est très exposé à l'hépatite A quand il séjourne dans un pays où l'hygiène est précaire ;
- que les glaçons, parfois fabriqués avec une eau insalubre, apportent un risque non négligeable de contamination.

■ Choléra en Afrique

Le Sénégal a été particulièrement touché en 2005, avec près de 20 000 cas (dont 1,1 % de cas mortels) déclarés au cours des huit premiers mois de 2005, les districts les plus touchés étant ceux de Diourbel et Fatick, sans épargner Thiès, M'Bour et même Dakar.

La plupart des autres pays d'Afrique occidentale (Mauritanie, Guinée, Guinée-Bissau, Libéria, Mali, Burkina Faso, Niger, Cameroun) ont chacun déclaré entre 100 et 500 cas. Le Nord de l'Ouganda a déclaré plus de 1 000 cas, l'Est de la RDC (région de Goma) plus de 1 500 cas.

■ Choléra en Turquie (?)

Deux cas ont été confirmés en Belgique parmi un groupe de huit voyageurs revenant d'un séjour en Turquie (Istanbul-Ankara par bus), cinq d'entre eux ayant

présenté une diarrhée. Le lieu et la source de contamination ne sont pas identifiés.

■ Grippe aviaire H5N1

L'épizootie déclarée en décembre 2001 en Asie du Sud-Est persiste dans cette région, notamment au Vietnam (pays le plus touché), en Thaïlande, en Indonésie, mais aussi en Chine et en Russie. Elle s'est un peu propagée à l'Ouest : quelques foyers isolés sont apparus au Kazakhstan, en Ukraine, en Roumanie, en Turquie et en Croatie.

Les cas de grippe humaine H5N1 restent sporadiques, contractés en Asie, généralement au contact des volailles. En 2004-2005, 134 cas ont été confirmés, dont 69 décès, principalement au Vietnam (93 cas, dont 42 décès), en Thaïlande (21 cas, 13 décès) et en Indonésie (13 cas, 8 décès).

■ Pathologies liées aux voyageurs

Rapportées chez les voyageurs français (*InVS, dépêche du 29-30 novembre 2005, poster de D. Jeannel et al.*) : d'après les systèmes de surveillance existants, l'incidence annuelle des pathologies importées en France seraient pour le paludisme (CNR) de 3 500 à 4 000 cas, pour la dengue (CERBA et CNR) de 100 à 200 cas, pour la typhoïde (CNR et DO) de 100 cas, pour les leishmanioses (CNR) de 45 à 100 cas (dont 90 % de formes cutanées et 10 % de formes viscérales), auxquels il faut ajouter 0 à 2 cas de diphtérie, 0 à 1 cas de rage et de choléra. Plus difficile à mesurer est le risque accru de contracter les hépatites virales A, B et C, le VIH, la syphilis et les autres infections vénériennes, lors d'un séjour à l'étranger. Au total, on estime qu'une trentaine de décès, dont les deux tiers environ sont dus au paludisme, seraient attribués chaque année à une pathologie importée. Pendant le séjour des voyageurs à l'étranger, le recours à une assistance médicale serait en fait plus souvent motivé par des pathologies non infectieuses (principalement cardiovasculaires, dans 30 à 45 % des épisodes aigus).

Michel Rey

■ Un vaccin prometteur contre le paludisme

L'importance du sujet et les espoirs vaccinaux longtemps déçus ont justifié une publication anticipée des résultats à moyen terme d'un essai vaccinal ayant évalué l'efficacité du vaccin antipaludique RTS,S/A02A chez des enfants d'Afrique subsaharienne (Alonso PL, Saccarlal J, Aponte JJ et al. *Duration of protection with RTS,S/A02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single blind extended follow-up of a randomised controlled trial. Lancet - accessible "online" depuis le 15 novembre 2005*).

RTS,S/A02A a été sélectionné parmi de nombreux candidats vaccins, car il permet une immunisation dirigée contre des antigènes de *Plasmodium falciparum* au stade préérythrocytaire, avec l'induction d'une réponse à la fois cellulaire et humorale contre la protéine circumsporozoïte. Chez les adultes volontaires sains, ce vaccin protège partiellement ou complètement contre une infection par les sporozoïtes après une piqûre de moustique "de laboratoire". Ces résultats encourageants ont été suivis d'études de phase I, puis de phase IIb, en Gambie puis au Mozambique, avec des résultats à nouveau encourageants en termes de tolérance et d'immunogénicité. Il a alors été décidé de cibler le développement de ce vaccin sur les enfants, qui sont à la fois les principales victimes du paludisme chaque année, mais aussi les plus facilement accessibles à un programme vaccinal dans le cadre du programme élargi de vaccination (PEV).

Une étude de phase IIb, randomisée, en double aveugle, contre placebo, effectuée chez 2 022 enfants âgés d'un à 4 ans, a eu lieu dans la partie Sud du Mozambique (Afrique australe), en zone rurale et endémique. La randomisation a abouti à une répartition harmonieuse des principales caractéristiques relevées à l'inclusion dans les deux groupes. Les enfants étaient vaccinés à trois reprises (J0, puis un et 2 mois plus tard). Les résultats à 6 mois montraient une réduction de 29,9 % du risque d'accès palustre symptomatique et de 57,7 % du risque d'accès palustre sévère, avec un allongement du délai de survenue du premier accès de 45 % dans le groupe ayant reçu le vaccin RTS,S/A02A (Alonso PL, Saccarlal J, Aponte JJ et al. *Efficacy of the RTS,S/A02A malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1411-20*).

Les modélisations statistiques ne décelaient aucune tendance à l'affaiblissement de cette protection au cours du temps, mais l'objectif d'une vaccination effectuée dans le cadre du PEV est, bien sûr, d'apporter une protection durable contre le pathogène ciblé. C'est pourquoi cette étude a été poursuivie en simple aveugle. Les résultats à 21 mois sont publiés ce mois-ci. L'évaluation de l'efficacité était obtenue à partir de visites mensuelles systématiques effectuées au domicile des enfants, en insu de leur bras de randomisation. Tous les enfants ayant présenté une fièvre dans les 24 heures précédant les visites mensuelles, ainsi que ceux dont la température axillaire dépassait 37,5°C lors de ces visites, étaient prélevés pour une recherche de *Plasmodium* sp sur un frottis et une goutte épaisse, ainsi que pour une détermination de l'hématocrite. Par ailleurs, toutes les hospitalisations des enfants inclus dans le centre de santé local durant la période de suivi étaient analysées par récupération des dossiers médicaux, afin de déterminer si les hospitalisations étaient liées à un accès palustre. Ces données étaient analysées, là encore, en insu sur le bras de randomisation. De plus, une étude transversale était effectuée chez tous les enfants 21 mois après leur inclusion, comportant un examen clinique et une prise de sang pour des examens de routine (hémogramme, créatininémie, transaminases et bilirubinémie) ainsi que la détermination du taux d'anticorps contre la protéine circumsporozoïte. Un accès palustre symptomatique était défini par la nécessité d'une consultation au centre de santé où devaient être constatées :

- une fièvre à 37,5°C ;
 - une parasitémie supérieure à 2 500 formes asexuées de *P. falciparum* par ul.
- L'anémie était définie par un hématocrite inférieur à 25 %.

Les principaux résultats sont les suivants : La bonne tolérance de ce vaccin est confirmée avec plus de recul. On dénombre 50 événements indésirables sévères chez les 974 enfants ayant reçu le vaccin RTS,S/A02A (5,1 %) contre 66 sur 965 (6,8 %) dans le groupe contrôle, aucun de ces événements indésirables sévères n'ayant été rapporté au vaccin par les investigateurs. Si le taux des anticorps suscités par ce vaccin (dirigés contre la protéine circumsporozoïte) diminue nettement au cours du temps, il reste en moyenne plus de 50 fois plus élevé que dans le groupe contrôle à 21 mois. Les auteurs soulignent que dans ce groupe contrôle, les taux de ces anticorps restent très faibles, même en cas d'accès palustres répétés, ce qui confirme le peu d'immunité suscitée par une infection

naturelle à *P. falciparum* contre la protéine circumsporozoïte. Aucune interaction n'est retrouvée entre l'âge et la protection, ce qui suggère que ce vaccin garde une efficacité stable sur la tranche d'âge étudiée (un à 4 ans).

Sur l'ensemble de l'étude, l'efficacité vaccinale est mesurée à 32,8 % (IC₉₅ : 20,1-43,4 ; p < 0,0001) en ce qui concerne la réduction du risque d'accès palustre symptomatique et à 44,3 % (IC₉₅ : 9,5-66,4 ; p = 0,018) en ce qui concerne la réduction du risque d'accès palustre sévère. On ne retrouve pas de différence en ce qui concerne le taux d'anémie, très bas (< 0,5%) dans les deux groupes ou en ce qui concerne les décès (5 dans le groupe RTS,S/A02A contre 3 dans le groupe contrôle).

Une importante étude antérieure réalisée en Gambie, en région dite holoendémique (transmission quasi constante du paludisme au cours de l'année avec peu de variation saisonnière), chez des adultes hyper-immunisés, avait suggéré que l'immunité supplémentaire procurée par ce vaccin était de faible durée (6 à 8 mois), ce qui serait une limitation très sévère de son intérêt en termes de santé publique. Cette fois, la population étudiée était nettement différente. Il s'agissait d'enfants, tout d'abord, chez qui la réponse vaccinale est souvent meilleure. Surtout, l'étude a été effectuée dans une région où les variations saisonnières de l'intensité de transmission du paludisme s'accompagnent d'une immunité variable au cours du temps. Dans ce contexte, malgré des accès palustres fréquents lors des saisons pluvieuses, les enfants n'acquièrent que peu ou pas d'anticorps protecteurs. C'est pour ces populations que le vaccin RTS,S/A02A pourrait se révéler particulièrement intéressant. Son effet protecteur semble être plus marqué vis-à-vis des accès palustres sévères, comme c'est le cas également pour d'autres méthodes de lutte contre le paludisme comme l'usage de moustiquaires imprégnées qui pourraient également agir par le biais d'une diminution de la charge infestante en sporozoïte subie par les enfants en zone d'endémie.

D'autres études d'envergure sont nécessaires avant de proposer ce vaccin à grande échelle, compte tenu, notamment, des résultats discordants des études effectuées dans des contextes différents, mais cette publication fera date, ayant montré pour la première fois une efficacité clinique soutenue d'un vaccin antipaludique bien toléré, pouvant être intégré au PEV.

Pierre Tattévin