



---

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Avancées récentes en médecine tropicale et des voyages : Un « état de l'art »

---

Présenté par  
Dr Guillaume Le Loup

Directeur  
Dr Xavier Lescure

Rapporteur  
Pr Jean-Louis Koeck

---

### JURY

---

Président	Pr D. Malvy
Membres	Dr M.C. Receveur Dr T. Pistone Dr K. Ezzedine

---

Année 2007- 8

## *REMERCIEMENTS*

Aux membres du centre René Labusquière et en particulier aux professeurs Denis Malvy et Jean Louis Koeck qui, en m'ouvrant les portes du centre et en me faisant bénéficier de leur enseignement, m'ont permis de réaliser une vocation née dans l'enfance,

Au docteur Xavier Lescure, ami fidèle et médecin passionné, pour ses conseils dans la réalisation de ce travail,

Au professeur Gilles Pialoux, pour l'accueil enthousiaste et confiant dans son service, lors de la réalisation du stage pratique,

Aux membres du jury, les docteurs Marie-Catherine Receveur, Thierry Pistone et Khaled Ezzedine, pour leur attention et leurs appréciations,

A Murielle Estager, toujours chaleureuse, disponible et efficace,

Au docteur Marie Boisvert, pour ses commentaires attentifs sur la revue de la littérature réalisée cette année.

## RESUME

Objectif principal: définir les principaux résultats des essais cliniques et des méta-analyses publiés de janvier 2007 à août 2008, qui modifient les pratiques cliniques et la prise en charge des patients dans le domaine de la médecine tropicale et des voyages.

Méthodologie: un suivi mensuel de la littérature a été complété par une recherche systématique sur la base de données Pubmed. Environ 400 articles ont été analysés et évalués du point de vue de leur qualité méthodologique, de la nouveauté de leurs conclusions, et de leur utilité pour le clinicien.

Résultats

Quatre thèmes principaux ont été définis.

1- *Le paludisme*. La reconnaissance de la prévalence élevée de *P. knowlesi*, potentiellement mortel, en Indonésie, s'est accompagnée du constat de la fréquence élevée des formes sévères de *P. vivax* en Asie du sud. L'association de dihydroartémisinine-pipéraquline traite efficacement les accès simples à *P. vivax* multi-résistants et les co-infections avec *P. falciparum*. La prise en charge des infections à *P. vivax* doit également faire appel à une dose de primaquine élevée, adaptée au poids du patient et à la région géographique de l'infection. En Afrique, les formes intra-rectales de quinine et de dérivés de l'artémisinine sont aussi efficaces que les administrations intra-veineuses dans la prise en charge en urgence des formes sévères, tandis qu'à l'ouest du continent, la combinaison de l'amiodaquine et de la sulfadoxyne pyriméthamine semble plus efficace et aussi bien tolérée que l'artémisinine-luméfantine.

2- *Les maladies tropicales négligées*. La prise en charge de la leishmaniose dans ses différentes formes évolue avec d'une part la confirmation du rôle de la miltéfosine et de la paromomycine, et d'autre part l'intérêt de l'association des anti-parasitaires avec les modulateurs de l'immunité. Dans la forme neurologique de la trypanosomiase à *T.b.gambiense*, si la place de l'éflornithine est reconnue, l'association de différentes molécules semble plus efficace que la monothérapie, dont le succès ou l'échec peut être prédit à 6, 12 et 24 mois par le nombre de cellules nucléées et le taux des IgM dans le LCR. L'azythromycine voit ses indications s'élargir avec la fièvre typhoïde multirésistante, la leptospirose, le scrub

typhus et les diarrhées bactériennes du voyageur. En revanche, l'albendazole est peu utile dans le neurocysticercose et la place de la dexaméthasone est restreinte dans la prise en charge de la méningite bactérienne en zone tropicale.

3- *La médecine des voyages.* La pathologie du voyageur infecté par le VIH se précise, avec une faible proportion d'étiologies tropicales dans les fièvres du retour mais une prévalence élevée des formes sévères dans les accès palustres. La mortalité des formes sévères de l'immunocompétent est moins élevée chez le migrant que chez le voyageur non-immun ; ses facteurs de risque sont l'âge, l'absence de chimioprophylaxie, la naissance hors de la zone d'endémie, et une infection contractée en Afrique de l'est. Peu testés hors des zones tropicales, les dérivés de l'artémisinine paraissent efficaces et bien tolérés, notamment sur le plan cardiaque, chez le voyageur. Enfin, les étiologies des dermatoses du voyageur se sont modifiées depuis 10 ans, avec une place croissante des infections bactériennes potentiellement graves, justifiant le recours précoce à l'antibiothérapie.

4- *La vaccinologie tropicale.* Un nouveau vaccin contre l'encéphalite japonaise, préparé sur cellule Véro, est aussi efficace et bien toléré que l'ancien vaccin JEVAX. Un vaccin inactivé a également fait la preuve de son efficacité contre les formes symptomatiques de l'hépatite E. Les progrès des vaccins contre le paludisme et la diarrhée du voyageur semblent plus limités en termes d'impact clinique, et peu concordants d'un essai à l'autre. Compte tenu de l'inefficacité du BCG, une stratégie fondée sur la monoprise de rifampicine pour prévenir la lèpre chez le sujet contact serait efficace.

Conclusion. Une synthèse annuelle de la littérature peut être utile au clinicien pour adapter sa pratique mais aussi pour préciser des axes de recherche en médecine tropicale et des voyages et apprécier l'ampleur des efforts scientifiques consacrés aux maladies tropicales négligées.

## SOMMAIRE

<b><u>INTRODUCTION</u></b>	p.9
a) <i>Pourquoi une revue des avancées récentes en médecine tropicale ?</i>	p.9
b) <i>Objectif principal de l'étude</i>	p.9
c) <i>Délimitations du champ d'étude</i>	p.10
<b><u>METHODE</u></b>	p.11
a) <i>Etapas de la recherche</i>	p.11
b) <i>Critères d'inclusion des études</i>	p.11
c) <i>Evaluation des articles</i>	p.11
d) <i>Critères d'exclusion</i>	p.12
e) <i>Présentation des données</i>	p.12
<b><u>RESULTATS</u></b>	p.13
<b>I- LE PALUDISME</b>	p.13
A- <u>Données épidémiologiques</u>	p.13
a) <i>L'émergence de Plasmodium knowlesi, « le cinquième parasite humain »</i>	p.13
b) <i>Une gravité croissante de P falciparum avec l'âge</i>	p.13
c) <i>Des différences villes-campagnes dans les présentations cliniques du paludisme sévère ?</i>	p.14
d) <i>Conséquences neurologiques à court et à long terme du paludisme sévère chez l' enfant</i>	p.14
e) <i>L'anémie de l'enfant africain: une responsabilité limitée du paludisme</i>	p.15
B- <u>Les stratégies de traitement préventif intermittent</u>	p.15
a) <i>Le TPI de la femme enceinte</i>	p.15
b) <i>Le TPI du nourrisson et de l'enfant</i>	p.17

C – <u><i>P. vivax</i> : « négligé mais pas bénin »</u>	p.18
a) <i>Fréquence des formes sévères des infections à P. vivax</i>	p.18
b) <i>Traitement de l'infection à P. vivax</i>	p.19
c) <i>La primaquine en prophylaxie post-exposition et traitement curatif</i>	p.20
D- <u>La prise en charge du paludisme sévère et des accès non compliqués</u>	p.21
a) <i>Efficacité comparable de la quinine intraveineuse et intrarectale en Afrique</i>	p.21
b) <i>Les dérivés de l'artémisinine en administration intra rectale</i>	p.21
c) <i>Dihydroartémisinine-pipéraquline en traitement de sauvetage de la femme enceinte</i>	p.22
d) <i>Les accès de paludisme non compliqué.</i>	p.22
<b>II- LES MALADIES TROPICALES NEGLIGEES</b>	p.23
A- <u>Protozooses</u>	p.23
1- Leishmanioses	p.23
a) <i>La leishmaniose viscérale (LV)</i>	p.23
b) <i>Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) du nouveau monde : intérêt d'un inhibiteur du TNF-alpha ?</i>	p.25
c) <i>Leishmaniose cutanée du nouveau monde : facteurs de risque d'échec thérapeutique et alternative au SSG</i>	p.26
d) <i>Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde</i>	p.27
2- Trypanosomiase africaine : le temps des associations thérapeutiques	p.28
a) <i>Intérêt confirmé de l'éflornithine en monothérapie dans la phase neurologique de T. brucei gambiense</i>	p.28
b) <i>Associations thérapeutiques: des bénéfiques en termes d'efficacité et de tolérance.</i>	p.29
c) <i>De nouveaux marqueurs pronostiques du stade neurologique</i>	p.29
3- Maladie de Chagas : les facteurs prédictifs de mortalité dans la cardiopathie chagastique	p.30
	p.31

**B- Helminthiases**

- a) *VIH et helminthiases : des interactions de mieux en mieux reconnues* p.29
- b) *Anguillules : l'ivermectine parentérale supérieure à l'albendazole per os* p.32
- c) *Histoire clinique et résultats mitigés du traitement de la fasciolase au Vietnam* p.32
- d) *Filarioses lymphatiques : la place contestée des associations médicamenteuses.* p.33
- e) *Onchocercose : vers une résistance à l'ivermectine ?* p.34
- f) *Neurocysticercose : le bénéfice de l'albendazole en cause.* p.35
- g) *Co-administration des anti-helminthiques : sécurité d'utilisation et bénéfices* p.36

**C- Pathologies bactériennes et virales** p.36**1-Pathologies bactériennes** p.36

- a) *Une prévalence élevée du rhumatisme articulaire aiguë.* p.36
- b) *Choléra : bénéfice de la supplémentation en zinc.* p.37
- c) *Brucellose : Intérêt de la trithérapie ?* p.37
- d) *Leptospirose, rickettsioses : facteurs de sévérité et schémas thérapeutiques.* p.38
- e) *Mélioïdose : absence de bénéfice sur la mortalité d'un facteur de croissance leucocytaire.* p.39
- f) *Ulcère de Buruli : progrès épidémiologiques et thérapeutiques.* p.40
- g) *Salmonelles : efficacité de l'azythromycine pendant 3 jours dans le fièvre typhoïde* p.40
- h) *Méningite : la place de la dexaméthasone en milieu tropical* p.40

**2- Pathologies virales** p.43

- a) *Dengue : tableaux cliniques de l'adulte et de la personne âgée* p.43
- b) *Les interactions de la rougeole et du VIH* p.44

p.43

### **III- MEDECINE DU VOYAGE ET DES MIGRANTS**

<u>A-Symptômes et épidémiologie</u>	p.45
a) <i>La fièvre chez le voyageur immunocompétent</i>	p.45
b) <i>Fièvre et paludisme chez le voyageur infecté par le VIH</i>	p.46
c) <i>Les dermatoses du voyageur</i>	p.47
d) <i>L'hyperéosinophilie chez le voyageur et le réfugié</i>	p.48
e) <i>Infections gastro-intestinales du voyageur</i>	p.49

<u>B- Le paludisme d'importation : prophylaxie et prise en charge</u>	p.50
a) <i>Epidémiologie du paludisme d'importation</i>	p.50
b) <i>Quelle chimioprophylaxie du voyageur ?</i>	p.51
c) <i>Facteurs de risque du paludisme fatal</i>	p.52
d) <i>Traitement de l'accès non compliqué à P. falciparum chez le voyageur non-immun</i>	p.52

<b>IV- VACCINOLOGIE TROPICALE</b>	p.54
a) <i>Les avancées des vaccins pré-érythrocytaires contre le paludisme</i>	p.54
b) <i>Progrès des vaccins contre les arboviroses</i>	p.54
c) <i>Un vaccin contre E. coli enterotoxinogène : une protection contre les formes sévères ?</i>	p.55
d) <i>Un vaccin efficace contre les manifestations cliniques de l'hépatite E.</i>	p.56
e) <i>Prévention de la lèpre : vaccin, chimioprophylaxie ou les deux ?</i>	p.56

<b><u>CONCLUSION</u></b>	p.58
a) <i>Les limites de l'étude</i>	p.58
b) <i>Un outil de veille à un triple niveau</i>	p.59

<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	p.60
-----------------------------	------

### **ANNEXE 1**

## **INTRODUCTION**

### *Pourquoi une revue des avancées récentes en médecine tropicale ?*

Aujourd'hui, une quinzaine de journaux de maladies infectieuses publient chaque mois des articles de médecine tropicale, médecine des voyages et santé internationale. D'autres revues, généralistes ou spécialisées, font occasionnellement paraître des articles relatifs à l'un de ces domaines. Internet a favorisé l'essor des publications numériques, dont certaines concernent exclusivement la médecine tropicale (Malaria Journal, PLOS Neglected Tropical Diseases). Cette littérature abondante témoigne du renouvellement rapide des connaissances dans un champ où les nouvelles molécules comme les essais de grande ampleur demeurent pourtant rares.

Dans d'autres spécialités, des articles de synthèse précisent chaque année les principales avancées. Annals of Internal Medicine demande ainsi chaque année à un panel d'expert de sélectionner les quelques articles les plus significatifs en cardiologie, néphrologie, pneumologie.... Des publications spécifiques ont été créées. Ainsi Journal Watch of Infectious Diseases, de la Massachusetts Medicine Society, commente régulièrement les quelques articles les plus significatifs de l'infectiologie. Dans ces publications spécialisées, notamment Journal Watch, la médecine tropicale et des voyages n'occupe qu'une place limitée, voire marginale.

Un travail de synthèse, tel qu'il est réalisé dans d'autres spécialités de la médecine, paraît cependant utile dans le champ de la médecine tropicale et des voyages. D'une part, il peut permettre au clinicien de garder une vue d'ensemble des avancées de sa spécialité, alors que la « division du travail » médical et les activités de recherche parallèles à l'activité clinique, poussent à l'hyperspécialisation. D'autre part, il permet de tracer une frontière actualisée des connaissances de la spécialité, et de discerner des axes ou des priorités de recherche clinique. Enfin, il peut permettre d'évaluer au fil des ans l'intensité des efforts de recherche.

### *Objectif principal de l'étude*

L'objectif principal de notre étude est d'apporter au praticien des informations cliniques et thérapeutiques, permettant d'adapter sa pratique aux données les plus récentes de la littérature

et de lui donner en quelques pages une vision d'ensemble de ces avancées à laquelle il peut se référer.

*Délimitations du champ d'étude.*

Toutes les données situées très en amont de la pratique du clinicien, par exemple les informations issues des recherches sur les modèles animaux, n'ont pas été retenues. En revanche, des données provenant d'études pilotes, par exemple sur la tafénoquine ou sur les associations médicamenteuses dans la trypanosomiase africaine, ont été incluses.

De même, les informations qui relèvent davantage du médecin de santé publique que du clinicien ne sont pas présentées dans l'étude. Ainsi, le thème des stratégies de lutte antivectorielle n'a pas été abordé, tandis que les progrès concernant les traitements préventifs intermittents du paludisme sont largement discutés.

Les études épidémiologiques n'ont été retenues que lorsqu'elles pouvaient influencer directement sur la pratique médicale.

Ce travail sera poursuivi régulièrement afin de publier une fois par an cet état de l'art à l'usage des cliniciens. Pour cette première édition, la recherche documentaire a été débutée en janvier 2007 et poursuivie jusqu'en juillet 2008.

Le lecteur pourra sans doute constater que même avec ces limites assez strictes, la matière issue de ce survol est vaste.

## **METHODE**

### *a) Etapes de la recherche*

Les principales revues médicales généralistes et spécialisées en infectiologie, médecine tropicale et médecine des voyages ont été régulièrement analysées pendant douze mois (annexe 1).

Dans une seconde étape, une recherche systématique a été effectuée dans la base de données PUBMED, pathologie par pathologie. sur la période janvier 2007 – juillet 2008.

### *b) Critères d'inclusion des études*

Les critères d'inclusion étaient:

- Articles en langue anglaise ou française,
- Essais cliniques, essais randomisés contrôlés
- Etudes comparatives
- Etudes d'évaluation
- Méta-analyses
- Revues de la littérature

### *c) Evaluation des articles*

Ces deux étapes ont conduit à l'analyse de plus de 400 articles. Ces articles ont été évalués au regard :

(1) de leur qualité méthodologique, selon une démarche validée (Salmi LR, 1998 ; Bouvenot G, Vray M, 2006). A de rares exceptions près, les essais non randomisés ou non contrôlés n'ont pas été inclus.

(2) de l'apport de connaissances nouvelles. Les conclusions des articles ont été systématiquement appréciées à la lumière de textes de référence récents, incluant des connaissances acquises. Il s'agit en langue anglaise de Tropical Infectious Diseases (Guerrant RJ, Walker DH, Weller PF, 2006), Principles and Practice of Infectious Diseases (Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, 2005), des documents de référence de l'OMS, en particulier les recommandations 2006 de prise en charge du paludisme, du Harrison's Principles of Internal

Medicine (Fauci AS, 2008), de Vaccines (Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, 2007) et pour les recommandations françaises en vigueur l'édition 2008 du E.Pilly. La dernière édition du traité anglais Manson's Tropical Diseases (Cook GC, Zumla AI, 2003), plus ancienne, a été moins utilisée. L'opinion de commentateurs expérimentés, exprimée dans les éditoriaux accompagnant parfois les articles, dans les journaux cités ci dessus (Journal Watch Infectious Diseases), ou encore sur un site internet dédié à l'analyse des publications médicales (Faculty 1000 Medicine), a été prise en compte.

*d) Critères d'exclusion*

Au total, ont été exclus les articles présentant un ou plusieurs des critères suivants :

- études de cas (à de rares exceptions)
- publication non revue par des pairs
- failles méthodologiques importantes,
- résultats déjà acquis dans les ouvrages de références
- absence ou faible implication clinique des résultats
- résultats obtenus en milieu tropical, relatifs à des pathologies chroniques non transmissibles cosmopolites
- évaluation de dispositifs de santé publique, (les résultats des essais vaccinaux considérés comme ayant des implications pratiques pour le clinicien. ont été inclus).

Par ailleurs, la littérature non publiée, en particulier les abstracts de congrès et les données de l'industrie pharmaceutique, n'ont pas été inclus, faute d'accès à ces informations.

Les limites inhérentes à ces choix seront discutées en conclusion.

*e) Présentation des données*

Les articles et leurs résultats ont été regroupés en quatre thèmes: le paludisme, objet de nombreux essais cliniques, les maladies tropicales négligées, la médecine du voyage, la vaccinologie tropicale. Au sein de chacun de ces thèmes, quelques problématiques principales sont rapidement apparues, permettant de structurer chacun des chapitres en thèmes indiqués par une police en italique.

## RESULTATS

### I- LE PALUDISME

#### A- Données épidémiologiques

##### a) *L'émergence de Plasmodium knowlesi, « le cinquième parasite humain »*

L'infection humaine par *Plasmodium knowlesi* avait été décrite il y a trois ans dans l'île de Bornéo (Singh B, 2004). A la différence des cas sporadiques rapportés antérieurement, l'étude publiée cette année (Cox-Singh J, 2008) établit la prévalence élevée de l'infection dans l'île de Bornéo, prévalence précédemment masquée par la confusion, au microscope, entre cette espèce plasmodiale et *Plasmodium malariae*. Le cycle de *P. knowlesi* est de 24h, favorisant une augmentation rapide de la biomasse parasitaire chez l'homme infecté et pouvant expliquer la sévérité des tableaux cliniques décrits chez l'adulte: débutant par des douleurs abdominales fébriles, l'infection évolue, dans un contexte d'hyperparasitémie, vers une dysfonction hépatique et rénale et une hypotension réfractaire aux mesures de réanimation.

##### b) *une gravité croissante de P falciparum avec l'âge.*

Les données issues de 1050 patients asiatiques (Dondorp AM, 2008) ont montré une croissance du taux de mortalité parallèle à l'âge, passant de 6,1 % chez l'enfant de moins de 10 ans à 36,5% chez l'adulte de plus de 50 ans, et parallèle au nombre de critères de gravité à l'admission. L'analyse par manifestations cliniques ou biologique et syndrome montre une évolution de la mortalité parallèle à la parasitémie, à l'insuffisance rénale et à la bilirubinémie. L'anémie, les convulsions, ou les détresses respiratoires, plus fréquentes dans l'enfance, décroissent avec l'âge. En revanche, l'acidose métabolique et le coma ne varient pas avec l'âge. Chez les patients âgés de plus de 10 ans, les principaux facteurs de décès, communs à toutes les tranches d'âge, étaient l'acidose métabolique et le coma. Chez les 11-20 ans, le taux d'hématocrite et l'insuffisance rénale sont également des facteurs pronostiques.

c) *Des différences villes-campagnes dans les présentations cliniques du paludisme sévère ?*

La comparaison de 2235 enfants gabonais vivant soit en milieu urbain (Libreville) soit en milieu rural (Lambaréné) met d'abord en évidence la fréquence plus élevée du paludisme grave en ville qu'en milieu rural. Le neuropaludisme est retrouvé chez l'enfant de moins de 5 ans, plus fréquemment à Libreville qu'à Lambaréné. Il en est de même pour la détresse respiratoire, qui prédomine chez l'enfant de 6 à 35 mois. L'anémie sévère (25 % des cas), s'observe beaucoup plus souvent en ville qu'en milieu rural. La mortalité, qui touche surtout l'enfant de moins de 5 ans, est également plus fréquente en ville, ces données s'expliquant selon les auteurs par la concentration de populations péri-urbaines dans des sites insalubres favorisant la prolifération vectorielle et le contact homme vecteur d'une part, les difficultés d'accès aux soins de la population urbaine la plus pauvre d'autre part (ISSIFOU S, 2007).

d) *Conséquences neurologiques à court et à long-terme du paludisme sévère chez l'enfant*

Une étude rétrospective (Idro R, 2007) portant sur 9313 enfants kenyans de moins de 14 ans ayant présenté un paludisme avec manifestations neurologiques a montré la prédominance de trois tableaux neurologiques: les convulsions (37,5% des enfants à l'admission, pic de prévalence entre 27 et 33 mois), la prostration (20,6 %) et les troubles de la conscience (13,2 %). Les enfants qui présentaient des manifestations neurologiques avaient une durée plus courte de la maladie (2 versus 3 jours) et une parasitémie plus élevée. En analyse multivariée, les facteurs associées aux manifestations neurologiques étaient un antécédent de convulsion, une fièvre datant de moins de 3 jours, un temps de recoloration capillaire allongé, une acidose et une hypoglycémie. A la sortie de l'hôpital, 2% des enfants présentaient une anomalie neurologique (déficit moteurs, ataxie, mouvement anormaux, déficit visuel ou auditif, aphasie, épilepsie).

Le retentissement du neuropaludisme sur les fonctions cognitives a été évalué dans deux études. Dans un premier suivi à 6 mois (Boivin MJ, 2007), 21 % des enfants ayant souffert de neuropaludisme avait un déficit cognitif (comparé à 5,8% dans la communauté, et à un taux de 6% chez les enfants ayant souffert d'un paludisme non compliqué). Ces déficits portaient sur l'attention et la mémoire. Les facteurs de risque de déficits chez les enfants ayant présenté un

neuropaludisme étaient la fréquence des convulsions avant l'admission et une durée plus longue du coma. Après 2 ans de suivi (John CC, 2007), la différence est liée à un déficit de l'attention, beaucoup plus fréquent chez les enfants ayant présenté un neuropaludisme. Les facteurs associés à ce déficit étaient la présence à l'admission d'une hyporéflexie ostéo-tendineuse, et d'une séquelle neurologique trois mois après l'épisode palustre.

e) *L'anémie de l'enfant africain: une responsabilité limitée du paludisme*

Une étude cas-contrôle menée chez plus de 1000 enfants d'âge préscolaire du Malawi, issus de milieu urbain ou rural, a analysé les causes d'anémie sévère et élaboré un modèle précisant les relations entre les divers facteurs d'anémie (Calis, JC, 2008). La présence d'une bactériémie est fortement associée à une anémie sévère, directement ou en lien avec une infection par le VIH. Le paludisme paraît associée à l'anémie sévère uniquement en zone urbaine de transmission saisonnière et non en zone rurale de transmission perannuelle. La carence en vitamine A et l'infection par les ankylostomes sont également associées à l'anémie sévère, alors que la carence en fer présentait une association « négative », due probablement selon les auteurs à un effet protecteur de cette carence sur les infections, et par là même sur les bactériémies. Deux autres associations étaient mises en évidence : le déficit en G6PD et la carence en vitamine B12, alors que des causes classiques d'anémie, telles que la carence en folates et la drépanocytose, n'étaient pas retrouvées. Les auteurs concluent que, même en présence d'une infection palustre, des causes alternatives ou des co-facteurs d'anémie sévère doivent être recherchés.

B- Les stratégies de traitement préventif intermittent

Le traitement préventif intermittent (TPI) du paludisme chez la femme enceinte et le nourrisson a été l'un des principaux axes de recherche sur la période étudiée.

a) *le TPI de la femme enceinte*

Le TPI de la femme enceinte pose plusieurs questions non résolues à ce jour (Briand V, 2007). Dans le cas du TPI fondé sur la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), combien de doses les femmes enceintes doivent-elles recevoir? ? A quel moment de la grossesse doivent-elles les

recevoir ? Quelles femmes (primipares, multipares) doivent en bénéficier ? Quels indicateurs d'efficacité utiliser ? Quels médicaments alternatifs (méfloquine, dérivés de l'artémisinine) peut-on utiliser ?

L'étude de Falade (Falade CO [a], 2007) a été conduite dans le sud du Nigeria chez 983 femmes enceintes (60% a reçu SP, 21,8% la pyriméthamine seule et 17,4% n'a bénéficié n'aucun TPI). Plusieurs indicateurs ont été utilisés: la prévalence de la parasitémie maternelle (quand ?), de la parasitémie placentaire, de l'anémie maternelle, de l'accouchement prématuré. Enfin les poids des bébés à la naissance ont été comparés. Pour les quatre premiers indicateurs, une différence significative a été observée en faveur du TPI fondé sur l'association sulfaméthoxazole et pyriméthamine. En revanche, l'analyse du poids des nouveaux-nés n'a retrouvé qu'une tendance, non statistiquement significative, à une plus faible proportion d'enfants ayant un petit poids à la naissance dans le groupe SP.

Dans le contexte d'une résistance de plus en plus fréquemment observée à l'association SP, plusieurs schémas de TPI fondés sur cette association ont été analysés à partir des résultats des essais conduits en Afrique dans des zones de résistance (ter Kuile FO, 2007). Les études comparant l'administration de deux doses de SP avec un placebo montrent l'effet favorable du TPI, principalement sur l'infection placentaire et secondairement sur l'anémie et le poids du nouveau-né, indépendamment du niveau de résistance à l'association SP. Par ailleurs, le bénéfice d'une administration mensuelle de SP, au lieu de deux doses, a été retrouvé chez la femme enceinte séropositive pour le VIH au cours de la première et de la seconde grossesse, mais aucun effet favorable n'a été mis en évidence chez la femme séronégative.

Ce dernier résultat a cependant été nuancé par l'essai randomisé, contrôlé, en double insu comparant dans une cohorte de 456 femmes enceintes séropositives pour le VIH l'administration mensuelle de SP pendant la grossesse, à l'administration de deux doses. Cet essai a été réalisé dans une zone de mésoendémicité de Zambie. Elle n'a retrouvé aucune différence en faveur de l'administration mensuelle, quel que soit l'indicateur utilisé (Hamer DH, 2007).

(Gill CJ, JID, 007). La prise d'une dose unique de SP s'est traduite chez les femmes séropositives pour le VIH, par des indicateurs significativement plus élevés, qu'il s'agisse de la parasitémie maternelle ou placentaire, de l'anémie maternelle, de la prématurité. En complément de l'essai précédent, les auteurs observent que l'effet protecteur du TPI chez la

femme séropositive est dose-dépendant, particulièrement net entre la première et la seconde dose. Mais ils notent aussi que les femmes appartenant au bras « régime standard de 2 doses » avaient une plus forte probabilité (RR = 16,4) de ne recevoir qu'une seule dose lors de la mise en oeuvre du TPI que les femmes du bras « dose mensuelle »...

b) *Le TPI du nourrisson et de l'enfant*

Chez 1189 enfants gabonais recevant la sulfadoxine (250 mg) et la pyriméthamine (12,5 mg) ou un placebo à 3, 9 et 15 mois (Grobusch MP, JID, 2007) et suivi pendant 18 mois, le bénéfice du TPI paraît limité. Pour les épisodes d'anémie, l'efficacité protectrice du TPI a été calculée à 22%. 66 épisodes de paludisme non compliqué pendant 485 personnes-années ont été observés dans le groupe traité et 79 épisodes pour 497 personnes-années dans le groupe placebo. L'efficacité protectrice était de 17%. À douze mois, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes.

En zone holoendémique au Ghana, l'effet de chacune des trois doses (3, 9, 15 mois) du TPI sur l'incidence des accès de paludisme, et secondairement sur l'anémie, les consultations externes, les hospitalisations et la mortalité a été estimée chez 1070 enfants. L'efficacité protectrice contre le paludisme a été évaluée à 20%, significative après la première et la seconde dose, tandis qu'aucune protection n'était conférée par la troisième dose. En ce qui concerne l'anémie, la protection n'était significative qu'après la première dose. La protection obtenue en zone holoendémique est plus faible que celle obtenue en zone d'endémicité modérée ou saisonnière (Kobbe R, 2007).

L'effet protecteur du TPI serait principalement limité aux 30 jours suivant la prise de SP, en particulier pour la 3<sup>e</sup> dose au 15<sup>e</sup> mois de vie (Mockenhaupt FP, 2007). Surtout, un rebond important des épisodes de paludisme (en particulier des anémies sévères) a été observé au cours de la seconde année de vie chez les nourrissons ayant reçu le TPI, rendant indispensables des études complémentaires sur ce point.

En zone de transmission intermittente de paludisme (Sahel), l'impact d'un TPI saisonnier, associant l'artesunate à SP et administré chaque mois de septembre à novembre (Ntab B,

2007) a montré l'impact positif du TPI sur le statu nutritionnel (gain de poids, diminution de la fonte musculaire) d'enfants sénégalais d'âge pré-scolaire..

Enfin, chez l'enfant d'âge scolaire (6758 élèves de 5 à 18 ans) ayant reçu trois doses de SP + amiodaquine ou un placebo, une différence nette apparaissait à 12 mois en faveur du groupe traité pour la prévalence de l'anémie (6,3 % versus 12,6 %,  $p = 0,028$ ) et la capacité de concentration des enfants, mesurées par divers tests cognitifs (Clarke SE, 2008). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes du point de vue des comportements hyperactifs et compulsifs et des résultats scolaires.

### C – *P. vivax* : « négligé mais pas bénin »

L'avertissement lancé dans un article de l'American Journal of Tropical Medicine and Hygiène (Price RN, 2007), qui souligne notamment la diffusion des résistances à *P. vivax* et l'émergence des formes sévères, a trouvé un écho dans deux études épidémiologiques menées en Papouasie, et permettant de mieux cerner, au moins dans cette région, la place de *P. vivax* dans les formes sévères du paludisme.

#### a) Fréquence des formes sévères des infections à *P. vivax*

La première étude, prospective, réalisée de 2004 à 2007 (Tjitra E, 2008) a permis d'analyser 60,226 épisodes de paludisme, parmi lesquels 2634 étaient sévères. 64% des patients étaient infectés par *P. falciparum*, 24% par *P. vivax* et 10,5% étaient co-infectés.

Le risque de présenter un tableau sévère était le plus élevé chez les patients co-infectés (31% ; 389/1273), et relativement plus élevé chez les patients infectés par *P. vivax* (23% ; 675/2937) que chez les patients infectés par *P. falciparum* (20% ; 1570/7817). Une anémie sévère (Hb inférieure à 5 g/dl), fréquente chez les enfants de moins de 5 ans, étaient à l'origine de 87% des formes sévères de l'infection par *P. vivax*, mais peu associés aux décès.

11% des mono-infectés par *P. vivax* présentaient une détresse respiratoire, et 6,2% un coma. 242 patients décédèrent au cours du suivi : 46/ 2916 (1,6 %) patients infectés par *P. vivax* ; 167/7722 (2,2%) patients infectés par *P. falciparum* ; 29/1260 (2,3%) des patients co-infectés. Au total, l'infection par *P. vivax* apparaît fréquemment associée à des formes sévères

et responsable d'une mortalité significative, proche de celle de *P. falciparum* dans cette zone de résistance élevée à la chloroquine. Le tableau des co-infections paraît encore plus sévère.

La seconde étude de cohorte prospective (9537 cas, suivi de huit ans) confirme les résultats précédents sur la place relative et la gravité potentielle de l'infection par *P. vivax* (Genton, 2008). Elle porte principalement sur les enfants de moins de 5 ans. Dans cette tranche d'âge, *P. vivax* représente 47% des nourrissons hospitalisés et 28% des enfants de 1 à 4 ans hospitalisés. 9% des enfants infectés par *P. vivax* ont présenté une forme sévère, ce chiffre s'élevant à 12 et 17 % dans le cas des infections à *P. falciparum* et des infections mixtes. Mais l'anémie est, dans cette étude, une manifestation sévère moins fréquente que la détresse respiratoire dans les infections à *P. vivax*.

Enfin, chez la femme enceinte (Poespoprodjo JR, 2008) la prévalence de la parasitémie était de 16,8% à l'accouchement, dont un tiers était attribuable à *P. vivax* et 8% à des co-infections. *P. vivax* était associé à un risque d'anémie modérée et d'un déficit de 108 g par rapport au poids moyen de l'enfant à la naissance, tandis que *P. falciparum* était associé à une anémie sévère et à un déficit pondéral supérieur. Dans cette étude, l'association du paludisme à l'accouchement prématuré et à la fausse couche apparaît médiée par la fièvre et l'anémie sévère, une parasitémie asymptomatique n'étant pas un facteur de risque indépendant.

#### b) Traitement de l'infection à *P. vivax*

Trois schémas thérapeutiques (sulfadoxine-pyriméthamine, chlorproguanil-dapsone chloroquine seule) ont été comparés en Afghanistan et Pakistan où coexistent les deux espèces plasmodiales, chez 767 patients suivis pendant 28 jours. La clairance parasitaire était évaluée à J14, puis à J28, ainsi que des manifestations cliniques d'échec et une anémie. L'efficacité de la chloroquine et de l'association SP a été comparable (taux d'échec de 1,7 et 1,3% à J28), bien supérieure à celle du schéma chlorproguanil-dapsone. La différence entre chloroquine et SP portait sur le délai de clairance des gamétocytes et formes parasitaires asexuées, plus bref avec la chloroquine (Leslie T, 2007).

En Afghanistan également, la triple association SP + artesunate a été comparée à la chloroquine (Kolaczinski K, 2007) pour évaluer l'impact de ce schéma sur des infections mixtes à *P. falciparum* et *P. vivax*, fréquentes dans ce pays. Des résultats comparables (96%

de succès) ont été observés à J28 mais le taux d'échec était plus élevé dans le bras chloroquine à J42 (46 % versus 24 %).

Enfin, en Papouasie, dans une région de *P. falciparum* et *P. vivax* sont multirésistants, l'association artémether –luméfantrine a été comparée à la combinaison dihydroartémisinine – pipéraquine chez 774 patients (Ratcliff A). 466 patients étaient infectés par *P. falciparum*, 175 par *P. vivax*, et 113 étaient co-infectés. Après étude du génotype pour éliminer les réinfections, les deux régimes sont apparus d'une efficacité équivalente (4,4% de risque d'échec à 42 jours). Cependant, les récurrences de *P. vivax* étaient plus fréquentes avec l'association artémether-luméfantrine qu'avec l'autre combinaison ( 38 % vs 10 %). La dihydroartémisinine – pipéraquine était également plus efficace sur l'anémie et le portage des gamétocytes.

### c) La primaquine en prophylaxie post-exposition et traitement curatif

Les modalités d'utilisation de la primaquine en prophylaxie post-exposition et en traitement curatif demeurent discutées.

La méta-analyse parue cette année (Goller JL, 2007) incluant onze essais randomisés contrôlés et neuf études observationnelles, conduites en Inde, au Pakistan, au Brésil et en Thaïlande a mis en évidence trois éléments majeurs. D'une part, le taux de succès thérapeutique de la primaquine est dose dépendant, le risque de rechute diminuant avec l'augmentation de la posologie, devenant presque nul pour des doses de 315 et 420 mg (ou 0,5 mg/kg/j pour un individu de 60 kgs pendant 14 jours). D'autre part, l'efficacité thérapeutique dépend en partie de la région géographique. Le risque de rechute est beaucoup plus élevé en Thaïlande qu'au Brésil ou en Inde à doses équivalentes. Enfin, le poids du patient doit être soigneusement pris en compte, notamment au delà de 60 kgs, l'ajout d'un milligramme de primaquine par kg supplémentaire ( soit 450 mg pour une personne de 90 kgs) multipliant par trois la probabilité de succès thérapeutique. Les données disponibles, comme le montre cette analyse, restent néanmoins parcellaires.

L'émergence de *P. vivax* résistants à la primaquine explique parmi d'autres facteurs la recherche de traitements alternatifs. La tafénoquine, analogue de la primaquine, a été utilisée en association avec la chloroquine, pour traiter des accès à *P. vivax* (Kitchener S, 2007). La

posologie était de 200 mg/j pendant 3 jours suivies de 200 mg/semaine pendant 8 semaines, permettant, compte tenu de la demie-vie longue de la molécule, d'obtenir des concentrations thérapeutiques pendant environ 90 jours. Le taux de succès thérapeutique a atteint 96 %, confirmant les quelques données disponibles à ce sujet. En outre, dans ce cas précis, le traitement a été bien toléré, sans effet indésirable notable.

#### D- La prise en charge du paludisme sévère et des accès non compliqués

##### a) *Efficacité comparable de la quinine intraveineuse et intrarectale en Afrique*

La comparaison en Ouganda, chez l'enfant présentant un neuropaludisme de la quinine intrarectale (20 mg/kg de quinine base suivie de 15 mg/kg/8h jusqu'à la reprise de conscience et l'arrêt des vomissements) et de la quinine intraveineuse a montré l'équivalence des deux modes d'administration dans tous les paramètres comparés: le délai de clairance parasitaire, le délai de clairance de la fièvre, le délai de sortie du coma, le délai de reprise de l'alimentation orale, du maintien assis, et de tolérance de la quinine per os. Par ailleurs, la quinine intrarectale a été bien supportée, sans que soient observés les effets indésirables de la quinine IV (Achan J, 2007).

##### b) *Les dérivés de l'artémisinine en administration intra rectale*

Deux revues ont été consacrées à l'administration intrarectale (IR) des dérivés de l'artémisinine (DA) en les comparant entre eux et avec la quinine et l'artémisinine IV (Karunajeewa HA, 2007; Gomes M, 008). L'efficacité dans les formes sévères de paludisme a été évaluée sur le ratio de réduction parasitaire à 12h et 24h après le début du traitement, témoignant de la rapidité de clairance du parasite.

Les préparations rectales de DA sont supérieures à la quinine IV. De même, une dose unique d'artesunate ou d'artémisine IR est plus efficace dans les premières 24h que l'artémisinine IV, ce résultat s'inversant si l'on prend en compte l'ensemble du traitement. Une dose unique et élevée d'artesunate est plus efficace que plusieurs doses dans les premières 24 heures, le paramètre déterminant étant la dose totale reçue sur 24h. Enfin, l'artémether IR obtient des résultats inférieurs à l'artesunate IR. Dans l'ensemble, les DA sont bien tolérés, et les effets indésirables moins fréquemment rapportés que lors des traitements par la quinine.

Ces résultats ont été à la fois confortés et nuancés par l'étude de Falade (Falade CO, 2007) comparant chez des enfants jusqu'à 10 ans l'efficacité des suppositoires de dihydroartémisinine (40 ou 80 mg pour la première dose à J0 selon l'âge, puis 40 mg à J1 et 40 mg à J2) ou l'artémether IM suivis dans les deux cas d'une dose orale de sulfadoxine et pyriméthamine à J3. Si les délais de clairance des parasites et de la fièvre étaient équivalents dans les deux bras, le taux de guérison parasitologique était légèrement supérieur pour la dihydroartémisinine, et très élevés dans les deux cas.

c) *Dihydroartémisinine-pipéraquline en traitement de sauvetage de la femme enceinte*

Enfin, une étude rétrospective a décrit l'utilité de l'association de la dihydroartémisinine et de la pipéraquline dans le traitement « de sauvetage » en cas d'échec de la quinine ou de l'artesunate, associés à la clindamycine, chez 50 femmes enceintes en Thaïlande (Rijken MJ, 2007). Dans cette analyse rétrospective du traitement de 50 femmes en Thaïlande, suivies pendant 63 jours, l'efficacité de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline était de 92%. La tolérance et la sécurité ont été bonnes chez la mère (en particulier absence de vomissements) et le fœtus, confortant les résultats des études de toxicité de la pipéraquline menées chez l'animal.

Le mannitol (1g/kg) n'a pas été supérieur au placebo pour la prise en charge de l'hypertension intracrânienne de l'enfant dans le neuropaludisme ((Namutangula B, 2007).

d) *Les accès de paludisme non compliqué.*

Enfin de nombreux essais ont été menés portant sur les accès palustres non compliqués. Publiant souvent des données relativement anciennes (de 3 à 5 ans), elles apportent surtout des informations sur les résistances dans les différents pays. Ces essais ont été détaillés dans le tableau 1 en annexe.

Deux essais de grande ampleur ont apporté des résultats contradictoires sur l'efficacité des divers schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS et en particulier sur la place de la combinaison amiodaquine / sulfadoxine-pyriméthamine. Une étude conduite au Burkina Faso

chez l'enfant et l'adolescent a mis en évidence la supériorité de cette combinaison sur l'association artémether / luméfantrine (Zongo I [a]), tandis qu'un essai conduit en Ouganda montrait au contraire la plus faible efficacité de l'association amiodaquine/ sulfadoxine – pyriméthamine. Mais il est à noter que les deux régimes ont été bien tolérés, sans effet indésirable majeur, notamment cutanés, associés à AQ/SP, et d'autre part que, en Ouganda, aucun cas de paludisme sévère ou de décès n'a été observé, quelque soit le traitement mis en œuvre.

## II- LES MALADIES TROPICALES NEGLIGÉES

### A- PROTOZOOSSES

#### 1- Leishmanioses

##### a) *La leishmaniose viscérale (LV)*

α-intérêt de la PCR et du diagnostic sérologique

Un essai de phase 3, mené en Inde sur 450 personnes a comparé le diagnostic parasitologique et le diagnostic sérologique (test d'agglutination directe, ELISA, test d'agglutination pour la détection d'antigène urinaire). Les deux premiers tests sérologiques ont une excellente sensibilité et spécificité, supérieure au diagnostic parasitologique par ponction splénique. La reproductibilité sur le terrain des tests sérologiques s'est avérée excellente (Sundar S [a], 2007).

L'utilité de la PCR sur prélèvement sanguin ou de moelle osseuse dans le diagnostic de la LV a été évaluée chez 594 patients adultes et enfants immunocompétents et adultes immunodéprimés sur une période de 8 ans (Antinori S, 2007). Avec une sensibilité de 95,7% sur les prélèvements de moelle osseuse, 98,5% sur les prélèvements sanguins et une spécificité de 100%, la PCR s'est révélée supérieure à l'examen parasitologique direct du prélèvement de moelle osseuse, de l'examen du fragment de biopsie ou de la sérologie, tant chez l'immunocompétent que chez l'immunodéprimé.

β-Place de la miltéfosine et de la paromomycine dans le traitement de la LV.

Quatre molécules ou schémas thérapeutiques ont été testés dans la LV. Les résultats confirment la place de la miltéfosine orale et de la paromomycine injectable dans le traitement et valident un schéma raccourci de traitement par l'amphotéricine B de 15j.

Le premier essai randomisé, de non-infériorité, a comparé sur 1485 patients l'effet sur le taux de guérison à 6 mois de deux schémas d'administration de l'Amphotéricine B deoxycholate (tous les jours pendant 15 jours versus un jour sur deux pendant 30 j) à deux posologies différentes (0,75 mg/kg ou 1 mg/kg). Le taux de perdus de vue était limité à 4%. L'efficacité des 4 schémas a été comparable, l'administration quotidienne d'Amphotéricine B s'accompagnant cependant d'une néphrotoxicité accrue, qui justifie une surveillance quotidienne de la fonction rénale (Sundar S [b], 2007).

Le même auteur a publié les résultats d'un essai de non-infériorité ouvert, randomisé et de phase 3 comparant le traitement de la LV de 667 adultes et enfants immunocompétents par la paromomycine (11 mg/kg/j pendant 21 jours) et l'amphotéricine B à la posologie usuelle un jour sur deux pendant 30 jours (Sundar S [c], 2007). Le taux de guérison à 6 mois était de 95 % pour la paromomycine et 99 % pour l'amphotéricine B. Dans les deux groupes, le taux de mortalité a été inférieur à 1%. La paromomycine n'est donc pas inférieure à l'amphotéricine B ( $p < 0,001$ ). En revanche, les effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients traités par paromomycine (ototoxicité réversible, douleur au point d'injection et élévation transitoire des enzymes hépatiques) que chez les patients recevant l'amphotéricine B (fièvre, frissons, vomissements et néphrotoxicité).

La miltéfosine, médicament oral dont l'efficacité sur la LV est connue depuis 10 ans, a été évaluée dans les conditions de terrain, dans 13 centres en Inde chez 1132 adultes et enfants. 95,5% des patients ont complété le traitement de 28 jours, et, en intention de traiter, le taux de guérison à 6 mois a été de 82%. Des effets indésirables sévères ont été notés chez 3% des patients, incluant une toxicité rénale, gastro-intestinale et hépatique (Bhattacharya SK, 2007).

Enfin, au Sud-Soudan, chez 4263 enfants et adultes, un traitement de 17 jours associant le stibogluconate de sodium (SSG) et la paromomycine a montré une double supériorité, à la fois pour le taux de guérison initial (97% vs 92%) et pour la survie, sur le traitement de référence comprenant 30 jours de SGG (Melaku Y, 2007).

$\gamma$ -Co-infection VIH-Leishmaniose : facteurs de risque de rechute et prophylaxie secondaire

L'extension de l'épidémie de VIH-SIDA dans les régions rurales des pays à bas et moyen revenus a provoqué l'émergence, plus tardive qu'en Europe du Sud, de la co-infection VIH-leishmaniose. L'un des pays les plus touchés est l'Ethiopie, où le parasite, *L. donovani*, est plus virulent que *L. infantum*. (Alvar J, 2008). Or les données concernant la co-infection en Afrique sont néanmoins rares.

Chez 161 patients adultes sans médicaments antirétroviraux et 195 patients sous antirétroviraux, les facteurs de risque de rechute de LV après traitement par SSG ou/et amphotéricine B étaient un taux de CD4+ < 100/mm<sup>3</sup>, une co-infection tuberculeuse, et un ou plusieurs épisodes antérieurs de LV (Ter Horst, 2008). Les facteurs associés au décès étaient un taux de CD4 < 100/mm<sup>3</sup> et plus de 2 épisodes antérieurs de LV. Bien que le traitement antirétroviral ait un effet protecteur sur les rechutes de LV, il n'a pas été montré d'effet positif sur la survie des patients. Pour les auteurs de l'étude, le risque élevé de rechutes justifie une prophylaxie secondaire prolongée.

L'efficacité de l'amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire chute après quelques mois. La probabilité d'absence de rechute était de 89% à 6 mois, 79 % à 12 mois, 55% à 24 mois (Molina I, 2007).

b) *Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) du nouveau monde : intérêt d'un inhibiteur du TNF-alpha ?*

Un essai non randomisé (Soto J, 2007) a évalué le taux de guérison de LCM à *L. braziliensis* avec la miltéfosine à posologie et durée de traitement habituelles chez 72 patients présentant une forme modérée (atteinte de la muqueuse) ou sévère (atteinte du palais, du pharynx et du larynx). Avec un suivi à 12 mois, le taux de guérison chez les patients ayant une forme modérée est de 83%, et de 56 % chez les patients ayant une forme sévère. Le taux élevé de guérison observée ici dans la forme cutanéomuqueuse contraste avec le taux de guérison de 50% de la leishmaniose cutanée traitée par miltéfosine constaté dans divers (pays latino-américains (Tuon FF, 2007).

A Salvador de Bahia, un essai randomisé contrôlé en double insu (Machado PR, 2007) chez des patients de 18 à 65 ans présentant une forme sévère de LCM a comparé l'association de la pentoxifylline (inhibiteur du TNF alpha) orale à l'antimoniote de méglumine (11 patients) avec un traitement par antimoniote de méglumine seul (12 patients). Le groupe

pentoxifylline a présenté un taux de guérison de 100 % après 1 seule cure d'antimoniote de méglumine, alors que dans le groupe antimoniote de méglumine seul, 41% des patients ont nécessité une seconde cure ( $p= 0.037$ ). Le délai de guérison a été de  $83\pm 36$  jours dans le premier cas,  $145\pm 99$  dans le second ( $p= 0.049$ ). Aucune rechute n'a été documentée dans les deux ans de suivi. L'association présenterait donc un intérêt au moins dans les formes sévères de LCM. Ce résultat souligne l'intérêt potentiel d'un traitement immunomodulateur accompagnant le traitement antiparasitaire.

c) *Leishmaniose cutanée du nouveau monde : facteurs de risque d'échec thérapeutique et alternative au SSG*

Les échecs de traitement dans la leishmaniose cutanée s'expliquent-ils par les différences entre les souches parasitaires ?

Les facteurs de risque d'échec thérapeutique ont été étudiés par une étude cas-contrôle réalisée au Pérou chez 127 patients, primo-infectés et recevant le traitement standard de SSG (20 mg/kg/j pendant 20 jours (Llanous-Cuentas A, 2008). 63 patients étaient infectés par *L. peruviana*, 29 par *L. braziliensis*, 27 par *L. guyanensis*. A 6 mois, le taux d'échec était de 24%, la quasi-totalité survenant dans les 3 premiers mois. L'âge, un séjour de moins de ans en zone d'endémie (OR= 30,45), une durée de maladie avant traitement de moins de 5 semaines (OR= 4,39), l'infection par *L. peruviana* (OR = 9,85) et par *L. braziliensis* (OR= 23,36) étaient les principaux facteurs de risque d'échec. Le jeune âge avait déjà été identifié par d'autres études, lié à la réponse immune de l'enfant, à la pharmacocinétique des médicaments, ou à la fréquence d'exposition aux antigènes. Au total, les patients jeunes, avec une courte durée d'exposition, des lésions récentes, multiples, dues à *L. braziliensis* sont les plus exposés à l'échec d'un traitement par SSG. Quatre déterminants clés sont mis en évidence: une réponse immunitaire inefficace, une courte durée d'exposition aux parasites, une charge parasitaire élevée, les caractéristiques inhérentes aux espèces.

Dans une seconde étude, les FDR d'échec ont été analysés par espèce (Arevalo I [a], 2007). Parmi 103 isolats, *L. peruviana* représentait 47% des isolats, *L. guyanensis* 23,3 %, *L. braziliensis* 23%, *L. lainsoni* (4,9%) et *L. mexicana* (1%). Le taux d'échec s'élevait à 21% après un suivi de 12 mois, plus important avec *L. braziliensis* et *L. peruviana* qu'avec les

autres espèces, témoignant de l'impact de la sensibilité des espèces sur l'efficacité du traitement.

Plusieurs essais thérapeutiques ont précisé les options thérapeutiques. Il s'agissait principalement d'essais comparatifs avec le SSG .

- Miltéfosine versus SSG, en Bolivie, pour le traitement de la leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*: similarité des taux de guérison mais guérison plus rapide avec le SSG. Des résultats moins favorables à la miltéfosine ont été observés au Guatemala avec la même souche (Soto J [b], 2007).
- Imiquod seul versus SSG seul versus SSG + imiquod. L'utilisation de l'immunomodulateur imiquod seul conduit à 100% de rechutes à l'arrêt du traitement. En revanche, dans cette étude pilote, 100% des patients traités par l'association ont été guéris, contre 57% traités par SSG seul. La guérison est de surcroît plus rapide avec l'association (Arevalo I [b], 2007).
- Azythromycine orale (500 mg/j 28j) versus antimoniate de méglumine (10 mg/kg/j pendant 28 j) pour le traitement de *L. braziliensis*. Le taux de guérison à 12 mois était de 82% pour l'antimoniate de méglumine et 45,5% pour l'azythromycine (Krolewiecli AJ, 2007).
- Dans une méta-analyse réalisée en 2007 comparant différentes molécules, 12 études ont été incluses avec un total de 1150 patients. Le taux de guérison observé a été de 75% identique pour les dérivés de l'antimoine et la pentamidine (Tuon FF, 2008).

#### d) *Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde*

Enfin, la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde a fait l'objet de trois essais cliniques évaluant la miltéfosine, le fluconazole et le l'azythromycine.

La comparaison de la miltéfosine et de l'antimoniate de méglumine (Mohebal M, 2007) a été réalisée chez 63 patients infectés par *L. major*. Dans le groupe miltéfosine, le taux de guérison à trois mois en intention de traiter s'est élevé à 83,1%. Six mois après la fin du traitement, aucune rechute n'était observée.

Avec le fluconazole, à 200 mg/j chez l'adulte et 2.5 mg/kg/j chez l'enfant pendant six semaines dans la leishmaniose cutanée d'importation, principalement à *L. major* chez trente voyageurs (Morizot G, 2007), le taux de guérison (44%) n'est pas différent du taux de

guérison sous placebo retrouvé dans d'autres études. Ces résultats contrastent avec ceux d'un précédent essai mené en Arabie saoudite, qui avait clairement montré l'efficacité de cette molécule.

Enfin, l'azythromycine (500 mg/j 5 jours par mois pendant 4 mois au maximum), a été comparée à l'antimoniote de méglumine chez 49 patients, mettant en évidence une différence en faveur du dérivé de l'antimoine et une faible efficacité de l'azithromycine caractérisée par une absence de réponse chez 62% des patients (Layegh P, 2007).

## 2- Trypanosomiase africaine : le temps des associations thérapeutiques.

### a) *Intérêt confirmé de l'éflornithine en monothérapie dans la phase neurologique de T. brucei gambiense*

L'essai de grande ampleur portant sur l'éflornithine en monothérapie (1055 patients, dont près des deux tiers suivis un an, et 50 % à deux ans) a rappelé l'efficacité assez élevée de celle-ci (88%). En même temps, ces données soulignent la fréquence des rechutes, associées à la sévérité de la maladie à l'entrée et au sexe masculin. Les données relatives aux effets indésirables ont fait l'objet d'une analyse rétrospective. Elles montrent des effets sévères chez 13% des patients, principalement d'ordre neurologique (convulsions), hématologiques (neutropénies), gastro-intestinaux (Priotto G [a], 2008).

Le nombre de perdus de vue pouvant conduire à sous-estimer les échecs thérapeutiques, on mesure, malgré la supériorité de l'éflornithine sur le mélarsoprol comme médicament de première ligne, l'utilité de schémas thérapeutiques plus efficaces, mieux tolérés et plus simples d'administration. Un éditorial rappelle dans le BMJ (Checchi F, 2008) que les données relatives aux résistances au mélarsoprol et, in vitro, à l'éflornithine, soulignent l'intérêt d'évaluer les associations thérapeutiques.

### b) *Associations thérapeutiques: des bénéfiques en termes d'efficacité et de tolérance.*

Un second essai (Bisser S, 2007), qui a été critiqué sur le plan méthodologique, a comparé le mélarsoprol en monothérapie (à doses fixes ou progressives), le nifurtimox en monothérapie et l'association des deux molécules pendant 10 jours dans le traitement de la phase

neurologique de l'infection à *T. brucei gambiense*. 288 patients de plus de 15 ans ont été suivis 2 ans. Des rechutes furent enregistrées dans les trois schémas en monothérapie, particulièrement dans le groupe nifurtimox seul, mais non dans le groupe mélarsozol + nifurtimox. Des encéphalopathies fatales, des thromboses veineuses profondes et des décès furent observés dans tous les groupes recevant du mélarsozol. Au total, les auteurs concluent à la supériorité de l'association pendant 10 jours, même si les effets indésirables graves du mélarsozol ne sont pas évités.

Compte tenu des premiers résultats obtenus par MSF en Ouganda pour l'association de l'éflornithine et du nifurtimox (Checchi F, 2007), un essai randomisé ouvert de phase 3 a été organisé initialement au Congo, avant de devenir multicentrique et international (Priotto G [b], 2007).

Des données portant sur 103 patients ont permis la comparaison de l'éflornithine seule à la posologie habituelle de 4 injections de 400 mg/kg pendant 14 jours à l'association éflornithine (2 injections de 400 mg/kg par jour pendant 7 jours) et nifurtimox (15 mg/Kg/j par voie orale pendant 10 jours). Le second schéma présente notamment les avantages d'une plus courte durée et d'une plus grande simplicité d'administration. Au terme d'un suivi de 18 mois, les taux de guérison étaient élevés et comparables dans les deux groupes (94,1 % pour la monothérapie, 96,2 % pour l'association) mais les effets indésirables sévères étaient observés chez 25,5% des patients du bras éflornithine, contre seulement 9,6% des patients du bras éflornithine + nifurtimox. Il s'agissait principalement de convulsions, dans les deux schémas, et de neutropénie, plus fréquente en monothérapie.

*c) De nouveaux marqueurs d'efficacité du traitement du stade neurologique*

Compte tenu des limites des critères actuels de guérison (notamment la sensibilité limitée des techniques de détection des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien), de nouveaux marqueurs d'efficacité du traitement du stade neurologique de la trypanosomiase, avant et jusqu'à deux ans après traitement ont été précisés (Lejon V, CID, 2008). Avant le traitement, un taux de cellules nucléées dans le LCR supérieur à 102 cellules/microlitres, une concentration d'Interleukine 10 supérieure à 37, des titres d'IgM > 1/32 et d'Ig anti-trypanosome > 1/2 et une protéinorachie supérieure à 674 mg/l sont associés à un échec thérapeutique. L'essai confirme ainsi qu'une inflammation sévère du système nerveux central

en pré-traitement est fortement prédictive d'un échec thérapeutique. Après un an de traitement, l'association de deux marqueurs : un taux de cellules nucléées supérieur à 8/microlitre dans le LCR et un taux d'IgM supérieur à  $\frac{1}{4}$ , a une bonne spécificité (97%) mais une sensibilité plus faible (79%) pour prédire l'échec. La spécificité augmente après 12 mois pour atteindre 100% à 24 mois. A l'inverse, après 6 mois de traitement, un taux de cellules nucléées normales dans le LCR est associé à un très faible risque de rechute, et ces données, si elles étaient confirmées par des études de plus grande ampleur, pourraient permettre de réduire la durée du suivi post- traitement des patients.

### 3- Maladie de Chagas : les facteurs prédictifs de mortalité dans la cardiopathie chagasique

2007 a été marquée par une forte mobilisation internationale sur la maladie de Chagas, avec la reconnaissance de son émergence en zone de non-endémie (Bern C, 2007 ; Lescure FX, 2007) et la mobilisation de l'OMS en Europe. Après l'essai en 2006 montrant l'intérêt d'un traitement étiologique à la phase chronique de la maladie, en dehors des formes symptomatiques très avancées (Rassi A, 2006), une étude de la même équipe, contrôlée chez 35 patients, en 2007, (Rassi A, 2007) a confirmé l'inefficacité de l'allopurinol à la phase chronique de la maladie.

Une revue de la littérature (Rassi A, 2007) et une étude observationnelle ont par ailleurs défini les facteurs prédictifs de mortalité chez le patient chagasique chronique. La revue a inclut 12 études représentant 4277 patients. 4 facteurs prédictifs ont été mis en évidence : une dysfonction ventriculaire gauche documentée à l'échocardiographie, une cardiomégalie à la radio de thorax, une insuffisance cardiaque de stade 3 ou 4 de la NYHA, enfin une tachycardie ventriculaire non soutenue documentée par Holter ECG. Chez 127 patients présentant une cardiopathie chagasique chronique avec IC systolique chronique (Theodoropoulos, 2008), l'absence de bêta-bloquants dans le traitement, la natrémie, l'utilisation de la digoxine, la classe IV de la NYHA et une fraction d'éjection abaissée du VG ont été retrouvés comme facteurs de mortalité indépendants.

Ces résultats sont à confronter à l'essai conduit chez 42 patients recevant tous l'énalapril (20 mg/j) et le spironolactone (25 mg). Les doses d'énalapril étaient progressivement augmentées par titration. De plus, un premier groupe de patients recevait le carvedilol (25 mg), le second un placebo, l'efficacité du traitement étant évaluée sur l'amélioration de la fraction d'éjection

ventriculaire gauche (FEGV). Chez les patients ayant une FEVG < 45 % avant traitement, l'optimisation de la dose d'IEC augmente de 2,8 % la FEVG. Si l'adjonction de carvedilol est bien tolérée, son effet sur la FEVG reste limité, sans différence statistiquement significative. Par ailleurs l'optimisation du traitement par IEC s'accompagne d'une amélioration du score de Framingham et du taux de la BNP.

## B- LES HELMINTHIASES

### a) VIH et helminthiases : des interactions de mieux en mieux reconnues

Encore récemment, la connaissance des interactions entre VIH et helminthiases demeurait très limitée (Walson JL, 2007).

Les travaux de Nielsen NO (2007) se sont attachés à mesurer l'effet du diéthylcarbazine sur la charge virale, le taux de lymphocytes CD4 et le ratio CD4/CD8 chez 27 adultes tanzaniens infectés ou non par la filariose lymphatique à *W. bancrofti*. Ils ont documenté un impact positif du traitement principalement sur la décroissance de la charge virale.

Le premier essai randomisé, contrôlé et en double insu évaluant l'impact du traitement d'une helminthiase par l'albendazole chez le patient infecté par le VIH-1 a été récemment publié (Walson DL, 2008). La prise d'albendazole à la posologie de 400 mg/j pendant 3 jours est associée à une augmentation significative du taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup> (augmentation de 109 CD4/microlitres, p= 0,003) et à une tendance à la diminution de la charge virale, lorsque le patient est infecté par *Ascaris lumbricoides*. L'hypothèse d'un profil immunitaire dominant de type Th2, et de réponses cellulaires de type Th1 diminuées en cas de co-infection VIH-helminthes pourrait expliquer l'effet bénéfique du traitement parasitaire, mais elle ne permet pas de préciser pourquoi cet effet ne s'observe qu'avec *Ascaris* et non avec les autres helminthes.

Enfin, une analyse des données publiées a recensé 24 cas de syndrome de reconstitution immunitaire chez des patients co-infectés par le VIH et un protozoaire (toxoplasmose, leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse plus volontiers que viscérale) ou une helminthe

(bilharziose, anguillulose) (Lawn SD, 2007). Les auteurs décrivent notamment l'association paradoxale de syndrome de reconstitution et de l'installation d'une hyperinfection par anguillules. Ces cas ayant été décrits chez des migrants, l'incidence exacte de ces syndromes de reconstitution immunitaire reste à évaluer en région tropicale.

*b) Anguillules : l'ivermectine parentérale supérieure à l'albendazole per os*

L'anguillulose reste fréquemment sous-diagnostiquée, en particulier dans les pays du nord (Boulware DR, 2007), conduisant à des syndromes d'hyperinfection dont la morbidité et la mortalité sont élevées (Marcos LA, 2008). Aux facteurs de risque traditionnels bien identifiés, s'ajoutent les traitements par immunosuppresseurs de plus en plus utilisés dans le traitement des maladies systémiques.

Un essai ouvert a comparé un traitement de 7 jours d'albendazole PO dosé à 800 mg avec une préparation parentérale vétérinaire d'ivermectine administrée chez 42 patients thaïlandais (Supputamongkol Y, 2008). Les traitements étaient évalués sur la disparition des symptômes et la clairance parasitaire à l'examen parasitologique des selles, immédiatement et 16 semaines après l'administration des médicaments. Une pustulose généralisée a été observée chez un patient traité par ivermectine. Celle-ci a cependant été d'une efficacité supérieure à l'albendazole (taux de guérison de 76% vs 38 %,  $p < 0,029$ ).

*c) Histoire clinique et résultats mitigés du traitement de la fasciolose au Vietnam.*

L'étude de l'histoire naturelle de la fasciolose massive à *F. hepatica* et de ses manifestations d'imagerie médicale a mis en évidence trois types d'images hépatiques au scanner injecté en fonction du stade de l'infection (Marcos LA, 2008): durant le premier mois s'observe un rehaussement de la capsule de Glisson, au stade intermédiaire, apparaissent de multiples lésions nodulaires hypodenses ayant un aspect abcédé ; enfin, au troisième stade correspond une masse nécrotique irrégulière hypodense du parenchyme hépatique, volontiers centrale. A distance, se forment des calcifications de kystes persistant plusieurs années après traitement par triclabendazole. Chez les dix patients péruviens étudiés, le triclabendazole a permis la résolution des symptômes et la normalisation de l'examen des selles.

Compte tenu de la disponibilité, de la tolérance et de l'efficacité antiparasitaire de l'artésunate, cette molécule a été comparée avec le triclabendazole dans le traitement de la fasciolose hépatique chez 100 patients vietnamiens (Hien TT, 2007).

Bien que l'artésunate permette une amélioration clinique plus rapide (disparition des douleurs abdominales à la sortie de l'hôpital), en revanche, dans un suivi à 3 mois, le taux de guérison défini par la résolution des symptômes cliniques, la normalisation du taux d'éosinophiles et l'amélioration de l'échographie (les auteurs jugeant peu fiable le critère parasitologique) est nettement inférieur chez les patients traités par artésunate (6% versus 36%,  $p = 0,054$ ).

Toutefois, les différences entre les deux molécules sont principalement fonction du taux d'éosinophiles, et comme le notent les auteurs, les taux de réponse pour les deux molécules sont médiocres.

*d) Filarioses lymphatiques : la place discutée des associations médicamenteuses.*

Les recommandations actuelles de l'OMS dans le traitement des filarioses lymphatiques incluent l'association de diéthylcarbamazine (DEC) et d'albendazole. Le niveau de preuve sur l'efficacité de l'association reste néanmoins faible, bien qu'un essai paru en 2006 (Rajendran R, 2006) ait souligné les bénéfices de la co-administration.

L'étude de Bockarie (Bockarie MJ, 2007) apporte des éléments nouveaux. La fréquence de la microfilarémie n'est pas modifiée à 12 et 24 mois après traitement par DEC seul ou combiné à l'albendazole. En revanche, l'association permet de diminuer significativement la prévalence de l'antigène Og4C3 à 24 mois, par rapport au DEC seul, témoignant d'une plus grande activité sur les macrofilaires. L'absence d'effet significatif sur la prévalence et le niveau de microfilarémie a été confirmé par un essai brésilien (Rizzo JA, 2007) : chez 82 enfants et adolescents de Recife, suivis pendant 12 mois, l'association DEC + albendazole n'apportant pas de bénéfice par rapport au DEC seul.

La place de la doxycycline dans le traitement de la filariose à *B. malayi* a été précisée, tant du point de vue des effets indésirables que de l'efficacité du traitement, chez 161 personnes en Indonésie (Supali T, 2008). Initialement, les patients recevaient soit la doxycycline ( $n = 119$ ) soit le placebo pendant 6 semaines, puis quatre mois plus tard, soit DEC + albendazole, soit placebo pour le groupe ayant reçu la doxycycline, et systématiquement DEC + albendazole pour le groupe ayant reçu le placebo de la doxycycline. Trois groupes étaient

donc formés et suivis pendant un an. La doxycycline a eu un effet positif sur la prévalence de la microfilarémie, à toutes les étapes du suivi. A un an, la prévalence de la microfilarémie était réduite de 77% dans le groupe doxycycline + placebo, 87% dans le groupe doxycycline + albendazole + DEC, et seulement de 26,7% dans le groupe placebo + albendazole + DEC. Enfin, comme cela était attendu, après le traitement par doxycycline, le nombre de copies du gène *ftsZ* de *wolbachia* par microfilaires était réduit de 98%. L'ajout de doxycycline a également permis de réduire significativement la microfilarémie et les effets indésirables sévères du DEC.

A noter qu'au Ghana, il n'a pas été observé de différences entre 4 semaines et 6 semaines de traitement par doxycycline pour les effets sur les macrofilaires (Debrah A, 2007).

*e) Onchocercose : vers une résistance à l'ivermectine ?*

Un essai paru dans le Lancet (Osei-Atweneboana, 2007) a attiré l'attention sur une émergence possible de la résistance d' *O. volvulus* à l'ivermectine. L'étude, en deux étapes successives, a mesuré la persistance de microfilarémies après plusieurs années d'administration de l'antiparasitaire, l'effet à 30, 90 et 180 jours d'une dose d'ivermectine sur la fertilité de la femelle d' *O. volvulus* et sur la réapparition d'une microfilarémie.

L'essai a documenté la persistance de microfilarémies significatives dans les communautés traitées à de multiples reprises : avant traitement dans le cadre de l'essai, la prévalence de la microfilarémie variait de 2 à 51%. L'impact d'une dose de traitement était considérable, puisqu'à 30 jours, a été observée une clairance de 100% des microfilaires chez 99% des patients traités. En revanche, à 90 puis 180 jours, une repopulation microfilaire significative (jusqu'à 53% des taux pré-traitement) suggère l'existence d'une population adulte résistante.

Comme le note l'éditorial accompagnant l'article (Hotez PJ, 2007), ces résultats doivent être placés dans la perspective des succès considérables obtenus par les programmes régionaux de contrôle de l'onchocercose dont l'outil principal, sinon unique, est l'ivermectine. La possible apparition de résistance à l'ivermectine invite au développement d'outils complémentaires, en particulier vaccinaux.

En parallèle, l'absence d'efficacité d'un traitement de 5 jours d'azythromycine, de rifampicine ou de leur association sur *Wolbachia* a été mise en évidence chez 73 patients infectés par *O. volvulus* (Richards F0, 2007).

f) *Neurocysticercose : le bénéfice de l'albendazole en cause.*

Le traitement de la neurocysticercose demeure un sujet de controverse.

Alors qu'une méta-analyse (Matthaiou DK, 2008), se fondant sur six essais prospectifs aux résultats hétérogènes, a comparé l'albendazole et le praziquantel et a conclu à une supériorité du premier pour le contrôle des crises convulsives et la disparition totale des kystes (335 patients, OR = 2,30, 95% CI = 1,06 – 5), deux essais ont remis en cause le bénéfice du traitement par le dérivé azolé.

Un essai randomisé contrôlé avec 5 ans de suivi (Das K, 2007) a comparé un groupe traité par albendazole, corticoïdes et anti-épileptiques avec un groupe) dont le traitement se limitait à un antiépileptique. Du point de vue de la fréquence des crises convulsives, des réadmissions hospitalières ou des manifestations d'encéphalopathie, le traitement avec albendazole était inférieur au traitement par anti-épileptique seul. De plus, le nombre de lésions cérébrales calcifiées à distance du traitement était supérieur dans le groupe traité par albendazole.

L'albendazole 400 mg deux fois par jours pendant 8 jours associé à la prednisone a été comparé à la prednisone seule (Carpio A, 2008). Les patients présentant des convulsions étaient traités par phénytoïne ou carbamazépine. L'albendazole a montré une nette supériorité sur le placebo pour la disparition des kystes actifs dans les 30 jours suivant le traitement (31% vs 7,3% sans kyste). Au delà de 30 jours, le bénéfice disparaît. Pour les kystes de transition, il n'y a pas de différence. De même, le traitement par albendazole n'apporte pas de bénéfices sur les kystes extraparenchymateux. Enfin, le traitement antiparasitaire paraît sans effet sur la survenue de convulsions, ne l'influençant ni positivement ni négativement. L'albendazole administré pendant huit jours ne procure donc qu'un avantage modeste en termes de réduction des kystes actifs.

g) *Co-administration des anti-helminthiques : sécurité d'utilisation et bénéfices*

Avec quelle sécurité peut-on administrer simultanément l'albendazole, l'ivermectine et le praziquantel ? Une étude pilote (Mohammed KA, 2008) incluant 5055 enfants tanzaniens, puis une distribution de masse à l'échelle du pays, chez 700.000 personnes, ont montré la

faible fréquence et la faible gravité des effets indésirables de la co-administration. Après l'implantation du programme de distribution à l'échelle du pays, 20.000 personnes ont été interviewées : 266 d'entre elles ont reporté des effets indésirables, dont aucun n'était sévère. Les céphalées, vertiges, nausées et douleurs abdominales étaient les plus fréquents.

Compte tenu de cette sécurité d'utilisation, quels bénéfices attendre de la co-administration de médicaments ? En particulier combien de maladies négligées peuvent-elles être simultanément traitées par des médicaments oraux antiparasitaires ? Une analyse parue dans le JAMA (Reddy M, 2008) montre, à partir de 29 essais cliniques que l'association de la diéthylcarbamazine et de l'albendazole est efficace sur la filariose lymphatique, l'ascaridiase, l'ankylostomiase et la tricocéphalose, l'albendazole seule étant aussi efficace sur les trois derniers parasites. Une association albendazole et ivermectine réduit davantage la prévalence de la tricocéphalose. La co-administration d'albendazole et de praziquantel permet de traiter les bilharzioses mais le traitement par praziquantel s'accompagne, seul ou en association, d'effets indésirables fréquents à type de céphalées et de douleurs abdominales. L'association lévamisole et mébendazole est plus efficace que l'un des deux médicaments pour le traitement simultané de l'ankylostomiase, l'ascaridiase et la trichocéphalose.

## C- PATHOLOGIES BACTERIENNES ET VIRALES

### 1-Pathologies bactériennes

#### a) *Une prévalence élevée du rhumatisme articulaire aiguë.*

Deux leçons principales peuvent être tirées de l'étude épidémiologique menée au Cambodge et au Mozambique (Marijon E, 2007). D'une part, le dépistage par examen clinique du rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant est peu sensible. En comparaison, le dépistage par échographie, tel qu'il a été pratiqué chez 3677 enfants au Cambodge et 2170 au Mozambique (de 6 à 17 ans) est dix fois plus sensible. D'autre part, la prévalence de la maladie reste élevée, respectivement 21, 5 cas pour mille dans le premier pays, 30,4 cas pour mille dans le second, atteignant la valve mitrale. Comme le note un éditorial, ces chiffres, bien qu'élevés, ne représentent sans doute que la partie émergée de l'iceberg. Cette situation appelle la

définition de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques, prenant en compte le coût de l'examen de dépistage- et thérapeutiques.

b) *Choléra : bénéfice de la supplémentation en zinc.*

Après l'essai (Saha D, 2006) établissant la supériorité de l'azythromycine sur la ciprofloxacine dans le traitement du choléra chez l'adulte, une étude réalisée chez 179 enfants du Bangladesh (Roy SK, 2008) a montré un bénéfice clinique de la supplémentation en zinc (30 mg/j jusqu'à la guérison) ajouté au traitement antibiotique par érythromycine (12,5 mg/kg). La durée de la diarrhée et le nombre de selles ont en effet été significativement réduits (81% vs 68% en trois jours, durée totale réduite de 12%). Le bénéfice clinique individuel semble modeste, mais rapporté à l'ensemble des cas d'hospitalisation en zone d'endémie, l'impact serait probablement fort, tant sur le plan économique qu'humain (Lazzerini M, 2008).

c) *Brucellose : Intérêt de la trithérapie ?*

Les schémas validés de traitement de la brucellose associent chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans la doxycycline à un aminoside ou à la rifampicine. Une méta-analyse incluant 30 essais et 77 bras de traitement (Skalsky K, BMJ, 2008) permet de hiérarchiser les différents schémas thérapeutiques en fonction de leur efficacité. En premier lieu, la monothérapie est associée à un risque d'échec nettement supérieur à la bithérapie. Celle-ci, lorsqu'elle associe une quinolone à la doxycycline, est moins efficace que l'association de la cycline à la rifampicine. L'étude montre également l'infériorité du schéma doxycycline-rifampicine par rapport au schéma doxycycline-streptomycine, en raison du risque plus élevé de rechute (RR= 2,80 ; 95% CI 1,81-4,36).

Le schéma le plus efficace est une trithérapie associant doxycycline-rifampicine-aminoside, le risque relatif d'échec de la bithérapie étant estimé à 2,5. Le choix de la gentamycine ou de la streptomycine n'a pas de conséquence sur l'efficacité thérapeutique. Enfin, un traitement de 6 semaines ou plus apporte des résultats supérieurs.

Comme l'observe Pappas (Pappas G, 2008) les bénéfices de cette trithérapie sont établis dans la méta-analyse à partir de deux essais, et des biais existent dans chacun d'eux, fragilisant ces

résultats. En second lieu, l'addition d'une molécule injectable peut être néfaste à l'observance du traitement par rapport au schéma oral (doxycycline-rifampicine). Enfin, la notion de guérison devra être redéfinie en raison de la mise en évidence par diverses études de la persistance durable du micro-organisme chez des patients considérés comme guéris (Vrioni G, 2008).

Une revue consacrée à la neurobrucellose (Pappas G, 2007) propose, dans cette forme de la maladie, une trithérapie, d'une durée individualisée et fondée sur l'association de doxycycline, rifampicine et ceftriaxone, compte tenu de la concentration de cette dernière molécule dans le LCR. En revanche, les auteurs déconseillent l'usage de la streptomycine en raison de sa faible pénétration dans le LCR et de sa neurotoxicité potentielle.

d) *Leptospirose, rickettsioses : facteurs de sévérité et schémas thérapeutiques.*

Les rickettsioses et les leptospiroses sont des causes fréquentes de fièvre du voyageur et responsables d'une mortalité élevée dans les PED.

A Hong-Kong, 92 cas de rickettsioses sévères (un tiers étaient des scrub typhus), survenu chez une majorité d'hommes, ont été analysés (Lee N, 2008). La leucocytose et la présence d'infiltrats pulmonaires à la radio de thorax étaient prédictifs d'une admission en unité de soins intensifs, tandis que le retard au traitement par doxycycline était associée à une dysfonction d'organe (pulmonaire, hépatique, neurologique, rénale ou cardiaque) et à une hospitalisation de plus de 10 jours. Ces résultats incitent à débiter un traitement présomptif par doxycycline en cas de suspicion de rickettsiose.

Le traitement du scrub typhus par télithromycine (800 mg/j) apparaît aussi efficace que le traitement par doxycycline (200 mg/j) d'une durée de 5 jours, chez 92 patients présentant une forme modérée de la maladie (Kim DM, 2007). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, du point de vue de la symptomatologie clinique (disparition de la fièvre, des céphalées, myalgies, éruptions), ou du taux de guérison (100% versus 97,8%).

La doxycycline a également été comparée à l'azithromycine pour le traitement du scrub typhus et de la leptospirose. L'essai a été conduit dans 4 hôpitaux thaïlandais chez 296

patients adultes recevant soit la doxycycline pendant 7 jours soit l'azythromycine pendant 3 jours. Les deux traitements sont d'une efficacité comparable, avec cependant moins d'effets indésirables dans le groupe azythromycine.

e) *Mélioïdose : absence de bénéfice sur la mortalité d'un facteur de croissance leucocytaire.*

Un essai randomisé, contrôlé contre placebo (Cheng AC, CID, 2007) a évalué l'utilité d'un facteur de croissance leucocytaire, le lenograstim (G-CSF, en France Granocyte), à la posologie de 263 microgrammes par jour pendant 3 jours chez 60 patients traités par ceftazidime pour un sepsis sévère présumé à *B. pseudomallei*. En effet, la dysfonction des polynucléaires neutrophiles jouerait un rôle dans les formes graves de l'infection. Dans le premier groupe de 30 patients, recevant le médicament, 18 ont une confirmation de mélioïdose par culture. Dans le groupe recevant le placebo, 23/30 ont eu une confirmation diagnostique par culture de prélèvement. Après traitement, aucune différence n'a été observée dans la mortalité des patients, notamment parmi ceux ayant une mélioïdose confirmée. En revanche, le groupe ayant reçu le G-CSF a eu une durée de vie prolongée de quelques heures (33h versus 18,6h,  $p = 0.05$ ). La mortalité est très élevée (90 % des patients ayant une mélioïdose confirmée). Ces résultats contredisent des données antérieures établies de manière rétrospective chez des patients en choc septique.

L'épidémiologie des mélioïdoses cutanées a été précisée chez plus de 450 patients ayant un diagnostic de mélioïdose confirmée (Gibney KB, 2008). Primaires (12 % des cas), elles sont polymorphes, fréquemment à type d'ulcère purulent, d'évolution chronique, touchant le sujet jeune et exposé à *B. pseudomallei* pour des raisons professionnelles. Dans cette étude, la forme primaire ne se complique pas de sepsis et aucun décès n'a été enregistré. Un traitement antibiotique exclusivement oral, utilisé dans 16% des cas, a permis la guérison de tous les patients. Les sujets atteints de mélioïdose cutanée primaire présentaient moins de comorbidités que dans le cas des autres formes d'infections.

f) *Ulcère de Buruli : progrès épidémiologiques et thérapeutiques.*

Pour la première fois la culture de *M. ulcerans* a été réalisée à partir d'une source environnementale, un insecte aquatique, confirmant sa probable niche aquatique, et permettant de mieux appréhender la chaîne de transmission de la maladie (Porteals F, 2008).

Parallèlement, l'efficacité des recommandations de l'OMS (combinaison de rifampicine à 10 mg/kg PO et de streptomycine à 15 mg/kg IM) pour une durée totale de 8 semaines, a été confirmée sur le terrain chez 224 patients au Bénin. 96% d'entre eux, la moitié traitée par antibiothérapie exclusive et la moitié par antibiothérapie, chirurgie et greffe de peau, ont présenté une évolution conforme aux critères de succès thérapeutiques. La décision de prise en charge chirurgicale dépendait notamment la taille initiale des lésions et de l'évolution clinique des lésions sous traitement antibiotique, à 4 et 8 semaines. Les antibiotiques étaient administrés sous supervision directe d'une infirmière. A un an, 3 patients présentaient une récurrence de la maladie : deux dans le groupe ayant reçu l'antibiothérapie exclusive, un dans le groupe ayant également bénéficié de la chirurgie.

*g) Salmonelles : efficacité de l'azythromycine pendant 3 jours dans le fièvre typhoïde*

L'intérêt de l'azythromycine a également été évalué dans le traitement de la fièvre typhoïde multirésistante (au chloramphénicol, à l'ampicilline, et au triméthoprime-sulfaméthoxazole) et de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (résistante à l'acide nalidixique). L'essai a été conduit au Vietnam chez 187 patients dont 163 étaient des enfants, présentant une forme de gravité modérée de la fièvre typhoïde.

Trois schémas thérapeutiques ont été comparés : l'ofloxaciné à la posologie de 20 mg/kg/j pendant 7 jours, l'azythromycine à la dose de 10 mg/kg/j pendant 7 jours et enfin l'ofloxaciné pendant 7 jours combinée à l'azythromycine pendant les trois premiers jours. Qu'il s'agisse du taux de guérison clinique, du délai de disparition de la fièvre sous traitement ou du portage fécal post-traitement, l'azythromycine seule s'est montrée supérieure aux deux autres schémas thérapeutiques (Parry CM, 2007)

La même équipe a comparé l'azythromycine (20 mg/kg/j) à la gatifloxaciné (10 mg/kg/j) pendant 7 jours dans le traitement de la fièvre typhoïde non compliquée de l'adulte et de l'enfant au Vietnam.(Dolecek C, Plos One, 2008). L'essai était ouvert et multicentrique, le bras azythromycine comptant 142 patients, le bras gatifloxaciné en comptant 145. 98% des isolats étaient résistants à l'acide nalidixique et 58% étaient multirésistants. Du point de vue

du délai de disparition de la fièvre et du taux de guérison, les deux traitements étaient équivalents, avec un taux d'échec thérapeutique de 9%.

Enfin, l'émergence de salmonelles paratyphi multirésistants a été confirmée dans une étude américaine (Gupta SK, 2008) portant sur 146 cas de fièvre paratyphoïde diagnostiquée en avril 2005 et mars 2006 aux Etats-Unis. 96% des patients ont rapporté un voyage à l'étranger dans l'histoire de la maladie et 87% des isolats montraient une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones.

#### h) Méningite bactérienne: la place limitée de la dexaméthasone en milieu tropical

En Asie du Sud-est, *Streptococcus suis* occupe une place majeure dans les étiologies de la méningite bactérienne, comme le montre une étude vietnamienne réalisée à Ho-Chi-Minh Ville chez 450 patients. 33,6% d'entre eux présentaient une méningite à *S. suis* (sérotypage 2 principalement), et un tiers d'entre eux rapportaient une exposition récente à des porcs. Si la mortalité reste modérée (2,6%, soit 4 patients présentant une méningite à *S. suis*), en revanche un déficit auditif sévère a été mis en évidence chez environ deux tiers des malades, les principaux facteurs de risque étant un âge supérieur à 50 ans, une souche bactérienne présentant le gène *epf* et un traitement comprenant la dexaméthasone. Dans le sud-Vietnam, *S. suis* est ainsi devenu la première cause de méningite bactérienne de l'adulte (Mai NT, 2008).

En Afrique du Sud, une surveillance épidémiologique conduite de 2000 à 2005 dans la province de Gauteng a montré une augmentation de l'incidence des méningococcémies invasives de 0,8/100.000 personnes en 2000 à 4 cas pour 100.000 en 2005. Surtout, le pourcentage dû au sérotype W135 est passé de 7% (4 cas sur 54) à 75% (221 cas sur 295). Cette évolution de la place du sérotypage W135 a touché toutes les tranches d'âge, mais a été plus marquée chez les nourrissons. L'âge moyen des patients infectés par le sérotype W135 était de 5 ans, et de 21 ans dans le groupe des patients infectés par le sérotype A. De surcroît, le taux de mortalité a doublé de 2003 à 2005 (11% et 22% respectivement) traduisant la plus grande sévérité des maladies provoquées par le sérotype W135.

Trois essais ont apporté des éclairages différents sur la place de la dexaméthasone dans le traitement de la méningite bactérienne.

En Afrique, au Malawi, où s'était auparavant déroulé un essai montrant l'inutilité de l'adjonction d'un corticoïde dans la méningite bactérienne de l'enfant, des données chez l'adulte concluent également à la non-indication de la dexaméthasone, en termes de mortalité et morbidité 40 jours après le début du traitement (Scarborough M, 2007). Ces résultats portant sur 465 patients (traités par une céphalosporine de troisième génération associée à la dexaméthasone à la dose de 16 mg deux fois par jours pendant 4 jours) ont été acquis dans une région de haute prévalence du VIH, 90% des patients étant séropositifs, et de prédominance de *S. pneumoniae* dans les étiologies de la méningite bactérienne de l'adulte. En limitant l'analyse au sous-groupe de patients ayant une méningite à *S. pneumoniae* documentée, l'adjonction d'un corticoïde n'apporte pas davantage de bénéfice.

Au Vietnam, en revanche, l'ajout de la dexaméthasone au traitement antibiotique de l'adulte et de l'adolescent ayant une méningite bactérienne prouvée est bénéfique tant sur la mortalité que sur la morbidité, en particulier la surdité (Nguyen TH, 2007). L'effet est particulièrement significatif chez les patients infectés par *S. suis* ou *S. pneumoniae*. Cependant, en analyse multivariée, le traitement par dexaméthasone de la méningite bactérienne probable est associée à une augmentation de la mortalité, peut-être en raison de l'effet délétère des corticoïdes sur l'évolution des méningites tuberculeuses.

Enfin, chez l'enfant, un essai réalisé en Amérique Latine (Peltola H, 2007) montre l'utilité du glycérol seule ou en association à la dexaméthasone pour prévenir les séquelles neurologiques sévères des méningites bactériennes.

Ces différents résultats, et leurs contradictions (on notera également les résultats contradictoires des études de Mai et de Nguyen sur l'effet d'un traitement par dexaméthasone dans la méningite à *S. suis*) limitent strictement la place des corticoïdes dans la méningite bactérienne en zone intertropicale (Greenwood B, 2007).

## 2- Pathologies virales

a) *Dengue : tableaux cliniques de l'adulte et de la personne âgée*

Le tableau clinique de la dengue varie selon les âges. Chez l'enfant, l'épistaxis, l'oligurie et l'hépatomégalie paraissent plus fréquentes. Chez l'adulte en revanche, les céphalées, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, pétéchie et méléna surviennent plus fréquemment que chez l'enfant. Sur le plan biologique, l'hémoconcentration, la thrombocytopenie, l'augmentation des ALAT et l'allongement du TP sont aussi plus fréquents chez l'adulte (Kittigul L, 2007). Chez la personne âgée, la fièvre est absente dans 10 % des cas, alors qu'elle est toujours présente chez l'adulte. De même, les douleurs abdominales et osseuses sont des signes moins fréquents chez la personne âgée. En revanche, l'incidence de l'insuffisance rénale, des épanchements pleuraux et des co-infections bactériennes est accrue dans cette tranche d'âge (Lee IK, AJTMH, 2008).

Plusieurs facteurs prédictifs de sévérité clinique, définie par une fièvre dengue hémorragique ou une forme intermédiaire comprenant des signes hémorragiques sans toutefois correspondre aux critères OMS, ont été identifiés dans une population brésilienne principalement infectée par le sérotype 3. Trois conclusions se dégagent de l'étude. Chez l'adulte, les formes sévères se manifestent fréquemment dans les primo-infections. Dans ces formes sévères, la virémie reste détectable après même la défervescence thermique. Enfin, l'augmentation des ASAT à plus de trois fois la normale est également un facteur de sévérité (Guilarde AO, 2008).

Enfin, se fondant sur la pathophysiologie de la destruction plaquettaire dans le purpura thrombocytopenique idiopathique, deux équipes ont testé l'utilisation d'immunoglobulines humaines intraveineuses et d'immunoglobulines anti-Rh dans le traitement de la thrombocytopenie associée à la dengue hémorragique. Dans le purpura thrombocytopenique idiopathique, la destruction plaquettaire est liée à l'activation des récepteurs macrophagiques Fc  $\gamma$  par des autoanticorps liés aux plaquettes (Platelet-associated IgG ou PaIgG). Dans la dengue hémorragique, le taux de PaIgG est inversement proportionnel au taux de plaquettes. L'injection d'immunoglobulines permettrait de saturer les récepteurs Fc  $\gamma$ . Dans le cas des immunoglobulines humaines intraveineuses, aucune efficacité n'a été retrouvée dans la thrombopénie (Dimaano EM, 2007). En revanche, les immunoglobulines anti-Rh semblent favoriser, notamment chez l'enfant, une élévation plus rapide et plus importante du taux de plaquettes que le placebo (De Castro RA, 2007).

#### *b) Les interactions de la rougeole et du VIH.*

Une analyse des facteurs prédictifs de mortalité dans la rougeole a mis en évidence le rôle de l'infection par le VIH, le niveau d'éducation maternelle et la présence d'une éruption

desquamant secondairement. L'infection par le VIH s'accompagne d'une infection plus précoce par le virus de la rougeole et double la probabilité de décès (Moss WJ, CID, 2008). En particulier, un tiers des enfants séropositifs pour le VIH font une rougeole avant l'âge de neuf mois, c'est-à-dire de la vaccination. Cette précocité de l'infection pourrait s'expliquer par la rapidité de disparition chez le nourrisson des anticorps anti-rougeole d'origine maternelle. Ainsi, à 6 mois, plus de 90 % des enfants séropositifs, contre 58% dans le groupe séronégatif, ont un taux d'anticorps non protecteurs contre le rougeole (Scott S, CID, 2007), ce résultat pouvant justifier un début de la vaccination avant l'âge de 9 mois. Cette disparition plus rapide des anticorps est confirmée en post-vaccination, et en l'absence de rappel. Deux ans et demi après la première injection, la moitié des enfants séropositifs non revaccinés ont des taux protecteurs, alors que 90 % des enfants séropositifs revaccinés et des enfants séronégatifs sont protégés (Moss WJ, JID, 2007)..

### III- MEDECINE DU VOYAGE ET DES MIGRANTS

#### A-Symptômes et épidémiologie

##### *a) La fièvre chez le voyageur immunocompétent*

L'analyse des pathologies du voyageur s'est poursuivie, après l'article princeps de Freedman (Freedman DO, 2006) avec la publication des études multicentriques du réseau Géosentinel, et en parallèle, des études mono-centriques sur des problématiques proches ou identiques.

Environ un tiers des 24.920 voyageurs s'étant présenté de mars 1997 à mars 2005 dans le réseau Geosentinel avait la fièvre pour motif de consultation (Wilson ME, 2007). Parmi ceux-ci, les maladies systémiques représentaient 35% des étiologies, les diarrhées fébriles 15% et les pathologies respiratoires 14%. Comme dans d'autres études mono-centriques récentes, la paludisme à *P. falciparum* était la première étiologie des maladies systémiques, suivies de la dengue, du paludisme à *P. vivax*, et des rickettsioses (2%). Ces résultats ont surtout l'intérêt de résulter d'une étude multicentrique, avec un nombre élevé de personnes incluses, et conduite sur dix ans. Elle montre également que le pourcentage de maladies évitables par la vaccination reste élevé dans certaines destinations, en particulier l'Asie centrale et l'Asie du sud incluant l'Inde (9,9% des maladies fébriles) et l'Europe de l'est, dont la Russie (10%).

L'équipe de l'Institut de médecine tropicale d'Anvers a analysé les éléments diagnostiques prédictifs des principales étiologies de la fièvre au retour du voyage, à partir de l'analyse de 1842 épisodes fébriles entre 2000 et 2005 (Bottieau E, 2007). 4 éléments diagnostiques sont fortement prédictifs du paludisme, qu'il survienne dans le mois du retour ou plus à distance : la thrombocytopénie, l'hyperbilirubinémie, la splénomégalie clinique, et la fièvre sans signe de localisation. Associées, la thrombopénie et l'hyperbilirubinémie paraissent très fortement liés au diagnostic de paludisme et doivent conduire à contrôler des examens initialement négatifs. Quatre autres causes principales de fièvre ont étudiées. Pour la dengue, les éléments prédictifs sont un séjour en Amérique Latine ou Asie/Pacifique, la leucopénie, la thrombopénie et le rash cutané. La rickettsiose est fortement prédite par une éruption cutanée et un ulcère cutané chez un voyageur au retour d'Afrique sub-saharienne. Enfin, la splénomégalie, le séjour en Asie/pacifique, l'élévation des transaminases prédisent fortement une fièvre entérique chez un patient pour lequel le paludisme a été éliminé. Les auteurs notent

également l'élévation de la CRP comme facteur discriminant entre la fièvre entérique et la dengue au retour d'Asie, à confirmer par des études complémentaires.

Environ un tiers des adultes et enfants inclus dans l'étude menée par l'Institut Tropical suisse n'ont pas reçu les vaccinations indiquées pour leur destination. En revanche, en matière de prévention, l'adhésion à la chimioprophylaxie était élevée (82 et 87 %). De même 93% des enfants avaient une moustiquaire, ont utilisé un répulsif ou avaient un logement avec air conditionné. L'étude met en évidence l'absence de différence entre adultes et enfants pour la survenue de pathologies au cours du voyage, à l'exception de la fréquence plus élevée d'épisodes fébriles pour les 0-5 ans. L'âge n'apparaît donc pas comme un déterminant majeur de la morbidité au cours du voyage (Newman-Klee C, 2007).

*b) Fièvre et paludisme chez le voyageur infecté par le VIH.*

Les données cliniques sur le voyageur infecté par le VIH, et plus généralement sur le voyageur immunodéprimé, sont très ténues. Deux études ont apporté des informations nouvelles (Bottieau E, 2008 ; Mouala C, 2008).

A Anvers, 93 patients se présentant avec un fièvre dans les trois mois suivant le retour d'un pays tropical (sur 1850 adultes ayant consulté pour ce motif entre 2000 et 2006) étaient infectés par le VIH, soit une prévalence de 5%, nettement plus élevée chez les migrants (22%) et les VFR (11%) que chez les voyageurs occidentaux et les expatriés (2%).

Dans la moitié des cas, l'infection par le VIH a été découverte à l'occasion de la consultation. Plusieurs données cliniques distinguent le voyageur infecté par le VIH du voyageur séronégatif. Le premier présente beaucoup plus fréquemment des symptômes respiratoires, une auscultation pulmonaire anormale et des adénopathies. En revanche, la fièvre sans signe d'accompagnement est plus fréquente chez le voyageur séronégatif. En second lieu, les pathologies tropicales ne représentent que 13 % des étiologies du voyageur infecté par le VIH, chez qui prédominent nettement les étiologies dites cosmopolites, en particulier les infections respiratoires (13%) et la tuberculose (10%), les infections opportunistes (10%) et les MSTs (9%) à niveau équivalent avec le paludisme (10%). Chez le voyageur séronégatif, les étiologies tropicales, notamment le paludisme, prédominent.

L'analyse de la base de données hospitalières française de 1996 à 2003 a retrouvé 178 cas de

paludisme à *P. falciparum* chez des patients infectés par le VIH, dont la moitié étaient des femmes et 6% étaient enceintes. Seulement 20 patients précisèrent avoir suivi correctement leur chimioprophylaxie anti-paludique. Cette étude montre un taux élevé de paludisme sévère dans cette population (36,5%), associé à un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup>, mais indépendant de la charge virale. Le risque de paludisme sévère semble plus faible chez la femme que chez l'homme, et plus faible également chez le voyageur en provenance d'un pays à prévalence élevée de chimiorésistance.

### c) *Les dermatoses du voyageur*

L'analyse des dermatoses réalisées dans le réseau Géosentinel retrouve un motif dermatologique à l'origine de 18 % des consultations, plus fréquemment chez les voyageurs en provenance de l'Amérique centrale ou latine (Lederman ER, 2008). Les étiologies les plus fréquentes étaient, par ordre décroissant: le larva migrans cutané, les piqûres d'insecte et leurs surinfections, les abcès cutanés, les éruptions allergiques ou d'étiologie indéterminée, les morsures de chiens et les mycoses superficielles. Dengue et leishmaniose représentaient chacune 3 % des étiologies. Trois conclusions peuvent être tirées de l'étude: (1) la plupart des pathologies dermatologiques pourraient être fréquemment évitées par quelques mesures simples de prévention: port de chaussures, usage de répulsifs, hygiène et évitement du contact avec les animaux; (2) les enfants représentent une part importante de la morbidité, particulièrement en raison du contact avec les animaux ; 32% des voyageurs victimes de morsure de chiens ont été mordu au cours de voyage de moins de 8 jours. Enfin, (3) compte tenu de la fréquence des infections bactériennes, il est souhaitable de prescrire, surtout aux voyageurs isolés, des antibiotiques topiques ou par voie orale.

Ces conclusions rejoignent celles de l'étude menée à la Pitié-Salpêtrière en 2002-2003 (Ansart S, 2007). La liste des pathologies les plus fréquentes diffère à la fois de celle de l'étude menée dix ans plus tôt dans le même centre et de celle de l'étude Géosentinel : prédominant aujourd'hui la cellulite infectieuse, la gale, le prurit d'étiologie indéterminée, les myases, les filarioses. L'analyse univariée montre une association significative de la cellulite infectieuse avec le sexe féminin ( $p < 0,001$ ), le prurit d'origine inconnu avec l'âge élevé, et le statut d'immigrant, la pyodermite avec l'expatriation.

d) *l'hyperéosinophilie chez le voyageur et le réfugié.*

Une étude rétrospective mono-centrique a été menée en Israël (Meltzer E, 2008) avec 82 patients ayant consulté de 1994 à 2006. Une bilharziose a été diagnostiquée chez 53,7% d'entre eux, la quasi-totalité ayant voyagé en Afrique, tandis que 38 patients présentaient une hyperéosinophilie d'une autre origine. Seuls 14 cas sur 38 ont été diagnostiqués avec une hyperéosinophilie d'origine parasitaire certaine. Le traitement empirique par albendazole 400 mg, deux fois par jours pendant 5 jours, a permis une amélioration très nette ou une disparition de symptômes dans presque tous les cas. Deux mois après le traitement d'épreuve, dans 85% des cas, l'hyperéosinophilie s'était normalisée.

A noter qu'une brève étude a souligné l'intérêt de prendre en compte l'hyperéosinophilie relative ( $> 5\%$  avec un nombre d'hyperéosinophiles  $< 450/\text{mm}^3$ ) en complément de l'hyperéosinophilie absolue en raison de son association à une helminthiase chez les migrants d'origine africaine (Carranza-Rodriguez C, 2007).

En parallèle, deux études complémentaires sont venues confirmer la forte prévalence des infections parasitaires dans les populations réfugiées (Varkey P, TMID, 2007 ; Posey DL, CID, 2007). La première, réexaminant les tests de dépistage chez 10.358 réfugiés arrivés dans le Minnesota entre 1996 et 2001, principalement originaires d'Asie, a retrouvé une prévalence de 19%, plus fréquemment chez les hommes (OR = 1,3,  $p < 0,0001$ ), les principaux parasites étant *Trichuris*, *Giardia*, *Ascaris* et les ankylostomes. L'étude de Posey a porté sur 462 réfugiés soudanais et 100 réfugiés bantou somali. Dans la première population, 46 et 44 % avaient une sérologie positive à la bilharziose (principalement *S. mansoni*) et à l'anguillulose. Dans la seconde population, la séroprévalence était de 73% et 23%. Ces résultats posent la question de l'intérêt et des modalités d'un traitement antiparasitaire systématique chez les réfugiés, avant le départ du pays d'origine ou à l'arrivée dans le pays d'accueil.

Enfin, une étude du réseau GéoSentinel s'est penchée plus spécifiquement sur les filarioses affectant le voyageur (Lipner EM, 2007). Les filarioses représentent 0,62% des infections diagnostiquées chez les 43.722 voyageurs, principalement observées chez des migrants africains (75 % des cas). Dans 37% des cas, il s'agissait d'une onchocercose, acquise le plus souvent au cours de voyage inférieur à un mois, dans un quart des cas une filariose à *W. bancrofti* et dans un autre quart une loase. L'étude a confirmé par ailleurs l'opposition des

tableaux cliniques entre l'expatrié infecté (symptomatique, taux d'anticorps et d'éosinophiles élevés) et la personne née en zone d'endémie (asymptomatique, microfilaires à l'examen de sang).

d) *Infections gastro-intestinales du voyageur.*

Plusieurs essais cliniques ont comparé l'azythromycine, la ciprofloxacine et la rifaximine (non disponible en France pour l'homme), associés ou non au loperamide. Ces essais randomisés, contrôlés, en double insu montrent :

- en Turquie (n = 206), zone d'endémie prédominante de diarrhée à *E. coli* entérotoxigène (45% d'ETEC, 6% de *Campylobacter jejuni*), l'équivalence de l'association azythromycine 1g en prise unique + loperamide à l'association ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour pendant trois jours + loperamide, mesurée sur le délai de résolution des symptômes (Sanders JW, 2007);

- en Thaïlande (n = 156) où *C. jejuni* est la cause principale de la diarrhée du voyageur (64% des cas, dont la moitié résistante à la lévofloxacine), une supériorité de l'azythromycine 1 g en prise unique comparé à l'azythromycine 500 mg/j pendant trois jours et à la lévofloxacine 500 mg/j pendant 3 jours, en terme de taux de guérison à 72h. Le taux d'éradication microbienne après traitement est beaucoup plus élevé avec les deux régimes d'azythromycine (96 et 100%) qu'avec la lévofloxacine (38%) (p = 0.001). En revanche, dans le cas où l'agent pathogène n'est pas identifié, ou lorsqu'il s'agit d'un campylobacter sensible à la lévofloxacine, les deux molécules ont la même efficacité (Tribble DR, 2007).

- L'association du loperamide à l'azythromycine a été comparée à l'azythromycine seule, dosée à 500 mg ou à 1000 mg dans un essai incluant 157 adultes voyageant à Mexico. Qu'il s'agisse de la durée de la diarrhée après traitement (11h versus 34h), du nombre de selles non formées dans les 24 premières heures (1,2 versus 3,4), l'association s'est révélée supérieure à l'azythromycine seule. Par ailleurs, le dosage à 500 mg en monoprise est d'une efficacité équivalente au dosage 1g en monoprise pour l'azythromycine (Ericsson CD, 2007).

Il est à noter que les deux premiers essais ont noté la fréquence des nausées suivant la prise d'azythromycine.

Enfin, une méta-analyse (Mc Farland, 2007) a tenté d'évaluer la place des probiotiques dans la prévention de la diarrhée des voyageurs. 12 essais contrôlés et randomisés ont été retenus,

dont les résultats cumulés montrent, chez des sujets sains (n = 4709) que la prise de probiotiques pendant le voyage contribue à prévenir la diarrhée du voyageur (RR = 0,85 ; p<0,001), sans que des effets indésirables soient mis en évidence dans les études sélectionnées.

## B- Le paludisme d'importation : prophylaxie et prise en charge.

### a) *Epidémiologie du paludisme d'importation*

En Grande-Bretagne, de 1987 à 2006, 39.300 cas de paludisme ont été enregistrés (Smith AD, 2008). Deux tendances ont été notées : une augmentation régulière des cas au cours des deux décennies ; un déclin de la part relative de *P. vivax* au profit de *P. falciparum*, et notamment un déclin majeur des infections acquises en Asie du sud.

Le nombre de décès dus à *P. falciparum* est demeuré stable (7,4 décès pour 1000 cas notifiés). Les Visiting Friends and Relatives, comme cela était attendu, représentent 64,5% des cas et ont une plus faible probabilité d'utiliser une chimioprophylaxie (OR : 0,23).

Ces tendances se retrouvent chez l'enfant (Driessen GJ, 2008). En Hollande, une petite série de cas enregistrés de 2003 et 2005 montre que les enfants de migrants sont les plus à risque de faire un épisode de paludisme, principalement pour les migrants en provenance d'Afrique sub-saharienne. Seul un quart d'entre eux a suivi une chimioprophylaxie antipaludique. L'analyse des cas récents en Europe montre la faible létalité chez l'enfant (4/6082) et la rareté des séquelles neurologiques (1 cas).

Comment s'expliquent les taux faibles de chimioprophylaxie chez les migrants voyageurs ?

L'étude observationnelle menée à Paris (Pistone T, 2007) a comparé deux groupes de migrants, ayant consulté ou non une clinique du voyage avant leur départ. Un migrant sur deux s'estimait à risque de contracter le paludisme, un pourcentage plus élevé, de manière singulière dans le groupe n'ayant pas consulté en clinique du voyage mais ayant seulement contacté une agence de voyage avant le départ. Dans cette étude, les connaissances concernant les modes de transmission du paludisme et les moyens de les prévenir apparaissent globalement bonnes comme le notent les auteurs, mais la perception du risque est limitée, le paludisme n'étant un sujet de préoccupation que pour 47% des personnes interrogées. Bien

que 94 % ait projeté d'utiliser une chimioprophylaxie (98% dans le groupe clinique du voyage versus 87% dans le groupe agence de voyage,  $p < 0.05$ ), 27 % utilisèrent de fait une chimioprophylaxie adéquate, de nouveau davantage dans le groupe clinique du voyage que dans le groupe agence de voyage.

La méconnaissance des modes de transmission du paludisme, une perception faible du risque de paludisme en particulier après le retour, l'absence de médicament au retour en France contribuent à expliquer la faible utilisation de la chimioprophylaxie.

### *b) Quelle chimioprophylaxie du voyageur ?*

L'étude suisse de Senn N (2007) s'est penchée sur le choix de la chimioprophylaxie par 1073 voyageurs suisses en médecine de ville et en clinique du voyage. Dans près de la moitié des cas, la méfloquine fut choisie en raison de l'expérience antérieure des voyageurs avec ce produit, et en particulier de l'absence d'effets indésirables. Environ 20% des voyageurs choisirent la doxycycline, et 20% l'association atovaquone-proguanil en raison de leur bonne tolérance. Pour les auteurs, ces résultats incitent à poursuivre la prescription de méfloquine en chimioprophylaxie, en dépit de la réputation souvent négative de ce médicament. Une revue portant sur les controverses relatives à la chimioprophylaxie des voyageurs (Chen LH, 2007) a repris l'ensemble des données relatives à la méfloquine. Les effets indésirables graves, notamment neuropsychiatriques, demeurent rares, à des taux proches de ceux observés pour la chloroquine, mais surviennent de manière significativement plus élevée chez les femmes, et précocement au cours de la chimioprophylaxie. Les auteurs ne retrouvent par ailleurs pas de fondement à la contre-indication de la méfloquine pour les plongeurs ou les pilotes d'avion.

L'utilisation de l'atovaquone-proguanil en chimioprophylaxie a fait l'objet d'une méta-analyse, incluant dix essais et 4539 voyageurs (Nakato H, 2007). L'efficacité retrouvée était de 95,8 %, la compliance comparable au placebo et la tolérance excellente. Cette association a également été évaluée pour la prophylaxie à long-terme du voyageur non-immun ou de l'expatrié (Van Genderen, 2007), chez 169 voyageurs se rendant principalement en Afrique Sub-Saharienne, pour une durée d'utilisation cumulée de 2974 semaines, soit une moyenne de 18 semaines. 44% des voyageurs n'ont pas notifié d'effets indésirables. Parmi ceux décrits chez 56% des voyageurs, la diarrhée est le plus fréquent (13,5 %), sévère pour 1,7% des voyageurs. Viennent ensuite les céphalées, malaise, insomnie et des manifestations gastro-

intestinales. Au total, 4 voyageurs (2,4%) ont interrompu leur chimioprophylaxie en raison des effets indésirables, et 3 cas de paludisme ont été reportés.

Les problèmes et questions liées à la prophylaxie de longue durée chez le voyageurs ont été examinés dans une revue, mettant notamment en évidence la diversité des pratiques d'un pays à l'autre, et invitant d'une part à discuter la chimioprophylaxie saisonnière et la prescription d'un traitement de réserve dans les pays à risque limité, d'autre part à discuter le traitement préventif anti-récidive dans les pays de forte prévalence de *P. vivax* (Chen LH, 2006).

### c) *Facteurs de risque du paludisme fatal*

L'étude française sur les facteurs de risque de paludisme mortel (Legros F, 2007) menée entre 1996 et 2003, sur 21.888 cas et 96 décès (4.4 pour 1000) a montré par analyse multivariée quatre facteurs majeurs : l'âge (la mortalité augmente avec l'âge), l'absence de chimioprophylaxie, la naissance dans un pays de non-endémie, et enfin une infection contractée en Afrique de l'est. Sur le plan biologique, l'anémie (< 8g/dl), la thrombopénie (<50.000 plaquettes) l'hyperleucocytose (>10.000/mm<sup>3</sup>) et la parasitémie élevée (> 5%) sont associés à un risque de mortalité accru. Comme le notent les auteurs, les migrants d'origine africaine paraissent partiellement protégés du paludisme mortel, peut-être en raison d'une immunité persistante même après de nombreuses années de non exposition.

### d) *Traitement de l'accès non compliqué à P. falciparum chez le voyageur non-immun.*

Très largement testée dans les pays d'endémie, l'association arthémète-luméfántrine a été moins étudiée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué de populations non-immunes.

Un essai non-comparatif mené chez 165 patients a évalué le traitement par arthémète-luméfántrine (80/120 mg, soit 4 comprimés) à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (Hatz C, 2008). Les patients ont été suivis pendant 28 jours et l'efficacité a été évaluée en termes de taux de guérison parasitologique à 7 et 28 jours, de délai de disparition de la fièvre, de délai de clairance parasitaire, et de proportion de patients porteurs de gamétocytes à J0, J1, J2, J3, J7, J28. La tolérance et l'innocuité du traitement a été évaluée cliniquement, biologiquement et par

ECG standard. En analyse per protocole, le taux de guérison parasitologique à J7 et à J28 était de 98,4 et 96%. Chez les patients de moins de moins de 65 kgs, le taux de guérison était de 100% et de 93% chez les plus de 65 kgs. Des effets indésirables attribuables au traitement ont été observés chez 29.1% des patients, principalement des insomnies, vertiges, vomissements, céphalées, diarrhée. A l'électrocardiogramme, seuls des modifications mineures et non cliniquement significatives du QTc ont été notées.

## IV- VACCINOLOGIE TROPICALE

a) *Les avancées des vaccins pré-érythrocytaires contre le paludisme.*

Parmi les multiples candidats vaccins contre le paludisme, le vaccin pré-érythrocytaire RTS,S/AS02A, recombinant et adjuvé, dirigé contre l'antigène de surface circumsporozoite de *Plasmodium falciparum* a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé de phase I/IIb (Aponte JJ, 2007) chez des nourrissons mozambicains, avec trois injections dans les premières semaines de vie.

La tolérance vaccinale a été satisfaisante, la fréquence des effets indésirables était comparable dans le groupe placebo et le groupe vaccin. Le vaccin a provoqué l'apparition de titres élevés d'anticorps anticircumsporozoites, et une efficacité vaccinale, appréciée par l'apparition de nouvelles infections au cours d'un suivi de 3 mois, a été de 65,9% (95% CI 42.6 – 79.8 %,  $p < 0.0001$ ). Comme l'ont observé les auteurs eux-mêmes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et replacés dans le contexte d'une lutte qui intègre aujourd'hui divers outils de prévention.

La tolérance du vaccin RTS,S/AS02A a également été testé chez des enfants de 1 à 4 ans mozambicains (Scarlat J, 2008). L'efficacité contre le risque d'accès palustre a été mesurée à 35 % et contre les formes graves à 45%. Le vaccin était également bien toléré dans ce groupe d'âge.

Une équipe de chercheurs (Grimberg BT, 2007) a également montré in vitro la capacité d'anticorps anti-protéine de liaison à l'antigène Duffy à inhiber l'invasion des érythrocytes par *P. vivax*. Cette invasion est en effet médiée par l'interaction entre l'antigène Duffy présent à la surface des globules rouges et la protéine de liaison. Cette protéine de liaison pourrait ainsi être l'antigène d'un vaccin dirigé contre le stade érythrocytaire de *P. vivax*.

b) *Progrès des vaccins contre les arboviroses*

Parmi les différents types de vaccins actuellement testés contre la dengue, un vaccin tétravalent vivant atténué, testé chez l'adulte sain, a été évalué chez l'enfant en Thaïlande, dans un essai pilote d'immunogénicité et de tolérance, ouvert et non contrôlé. Deux doses ont été administrées à deux mois d'écart, chez 7 volontaires sans anticorps anti-DEN ou anti-flavivirus. Un mois après la seconde dose, 6 des 7 volontaires avaient des anticorps dirigés

contre les quatre sérotypes de la dengue à un niveau protecteur et 5 d'entre eux à 10 semaines après la seconde dose. Le vaccin a également été bien toléré, confirmant des données récentes sur la tolérance des candidats vaccins vivants contre la dengue, sans lever les incertitudes sur les interactions potentielles entre vaccin vivant et anticorps préalablement acquis, ou vaccin vivant et infection secondaire en cas d'échec vaccinal (Simasathien S, 2008).

Dans le contexte de l'arrêt de la fabrication de vaccin JE-VAX contre l'encéphalite japonaise et du faible nombre d'études portant sur le vaccin coréen actuellement utilisé en France (Green Cross), la mise au point d'un nouveau vaccin, inactivé et préparé sur cellules Vero (à la différence des précédents vaccins qui utilisaient des cellules de cerveau de souris ou de rein de hamster) présente un intérêt particulier. Un essai de phase 3 a montré la non-infériorité du nouveau vaccin IC-51 par rapport au JE-VAX et sa tolérance satisfaisante (Tauber E, 2007).

Enfin, une nouvelle voie d'administration, intradermique, a été étudiée pour le vaccin contre la fièvre jaune afin de diminuer la quantité de vaccin injectée, dans un essai de non-infériorité (0,1ml versus 0,5 ml). A deux semaines et jusqu'à un an après la vaccination, l'immunogénicité était comparable, celle acquise par la voie intradermique satisfaisant aux critères OMS. Ces résultats doivent être confirmés par des études de terrain (Roukens AH, 2008)

*c) Un vaccin contre E. coli enterotoxinogène : une protection contre les formes sévères ?*

*E. coli* enterotoxinogène (ETEC) est l'une des principales causes de la diarrhée du voyageur, mais aussi de la diarrhée de l'enfant en zone tropicale. Plusieurs stratégies vaccinales ont été testées : vaccins entiers inactivés, vaccins vivants atténués ETEC ou bi-valent ETEC-Shigelle, vaccins à sous-unités peptidiques, ou à antigène purifié.

Un vaccin oral entier inactivé, administré à 2 reprises, chez 672 voyageurs sains se rendant au Guatemala et à Mexico a permis de diminuer la fréquence des épisodes les plus sévères de diarrhée à ETEC (> 5 selles par jour ; gêne dans les activités quotidiennes) mais non pas le nombre total d'épisodes diarrhéiques par rapport au placebo (Salk DA, 2007).

Des résultats proches ont été obtenus dans un essai d'administration de la toxine LT d'ETEC à 59 adultes. (Mc Kenzie R, 2007). L'administration transcutanée s'effectuait par un patch appliqué à 3 reprises en 2 mois. Les épisodes de diarrhée ont été plus nombreux dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. Cependant, les manifestations sévères, mesurées

par exemple sur la nécessité de réhydratation intra-veineuse, paraissent moins fréquentes dans le premier groupe.

Enfin, un essai de phase 2, délivrant une dose inférieure de toxine LT par patch, a été évalué chez 170 voyageurs adultes recevant deux doses successives avant le voyage. L'essai n'avait pas pour but initial d'évaluer l'efficacité du vaccin. Cependant, l'analyse (per-protocole) a montré que les voyageurs vaccinés étaient mieux protégés contre la diarrhée modérée à sévère (PE = 75 % ;  $p < 0,0070$ ) et la diarrhée sévère (PE = 84 %,  $p < 0,0332$ ). De même, les épisodes de diarrhée chez les vaccinés étaient plus courts, et avec un nombre de selles inférieur, qu'il s'agisse d'une infection causée par ETEC ou un autre germe (Frech SA, 2008). Le vaccin était bien toléré mais des effets indésirables d'ordre cutané (modifications de la pigmentation) sont apparus. Ils restent à évaluer plus précisément.

d) *Un vaccin efficace contre les manifestations cliniques de l'hépatite E.*

2000 volontaires népalais, en quasi-totalité des hommes, ont été inclus dans cet essai de phase II/III d'un vaccin recombinant. Les volontaires ont reçu trois doses vaccinales en six mois et ont été suivis pendant deux ans. Les principaux résultats ont été acquis sur l'incidence des hépatites E cliniquement symptomatiques. En effet, l'efficacité vaccinale a été mesurée à 87,5% chez les personnes ayant reçu deux doses et 95% chez celles ayant reçu trois doses. Les effets indésirables avaient la même fréquence dans les deux groupes. Plusieurs inconnues demeurent, notamment sur l'efficacité vis-à-vis des infections sub-cliniques et donc sur la transmission du virus, sur la durée de la protection, et sur l'efficacité et la tolérance dans des groupes d'une importance particulière compte tenu de la morbi-mortalité associée à la maladie, notamment la femme enceinte (Shrestha MP, 2007)

e) *Prévention de la lèpre : vaccin, chimioprophylaxie ou les deux ?*

Les différentes études menées au Brésil et en Amazonie apportent des conclusions mitigées sur la protection vaccinale offerte par le BCG contre la lèpre. En Amazonie (Cunha SS, 2008), l'essai mené chez des enfants d'âge scolaire suivi pendant 6 ans n'a pas mis en évidence d'association entre vaccin contre le BCG et protection contre la lèpre. De même, en Inde, une étude cas-contrôle incluant 201 personnes atteintes de lèpre n'a pas retrouvé d'association protectrice (Rahete NP, 2007).

C'est dans ce contexte que les résultats de l'étude de Moet FJ dans le BMJ (2008) prennent leur importance. L'équipe a testé l'effet protecteur de la chimioprophylaxie par la rifampicine chez 21.711 contacts de 1037 patients ayant un diagnostic de lèpre récent. Une efficacité protectrice a été retrouvée pendant les deux premières années suivant l'administration d'une dose unique de rifampicine. A quatre ans, en revanche, aucune différence n'était observée. 297 patients doivent être traités pour éviter un cas. L'effet protecteur était d'autant plus net que les sujets avaient été préalablement vaccinés par le BCG. Comme le note un éditorial, ces résultats pourraient faire réévaluer une stratégie de chimioprophylaxie chez les sujets contacts, qui n'avait pas été concluante dans les années 1970 et 1980 avec la dapsons.

## **CONCLUSION**

### *a) Les limites de l'étude.*

Cette recherche comporte plusieurs limites.

Les essais concernant les pathologies chroniques non-transmissibles n'ont pas, faute de temps, été pris en compte. Pourtant, parmi celles-ci, certaines affectent spécifiquement les populations résidant ou originaires des régions tropicales. Ainsi, des thèmes aussi importants que les hémoglobinopathies ou la nutrition n'ont pas été abordés. D'autre part, les pathologies chroniques cosmopolites jouent un rôle désormais majeur dans la santé des milieux tropicaux ou des migrants. Ces insuffisances seront corrigées dans la revue de la littérature qui sera préparée l'année prochaine. Dans le domaine de la médecine du voyage, la décompensation de pathologies chroniques non transmissibles et la morbidité liée aux traumatismes occupent une place désormais importante. Ces thèmes n'ont cependant pas fait l'objet d'une recherche spécifique.

Parmi les maladies transmissibles, la tuberculose et le VIH, maladies cosmopolites, ne sont pas directement évoquées, mais seulement pris en compte dans leurs interférences avec des maladies spécifiquement tropicales. C'est une insuffisance compte tenu de la place que VIH et tuberculose occupent dans la médecine tropicale. La littérature à leur sujet est si vaste que se pose un problème de définition du champ. Des données relatives aux infections opportunistes du VIH en milieu tropical et à la tuberculose ultra-résistante seront incluses dans le projet d'article.

Dans la mesure où la littérature non publiée n'a pas été analysée, il existe un biais de publication qui n'a pas été contrôlé.

Enfin, le choix des articles traduit nécessairement la subjectivité et les limites de la compétence de celui qui sélectionne. Cette part subjective a été autant que possible limitée par une recherche systématique. L'absence de connaissances et d'expérience approfondies sur les essais cliniques nous a certainement fait commettre des erreurs d'appréciation sur la qualité des essais.

*b) Un outil de veille à un triple niveau*

Les données présentées dans ce document, outre les informations opérationnelles qu'elles apportent au clinicien, pourraient être utilisées de deux autres manières.

D'une part, elles reflètent indirectement la recherche consacrée à la médecine tropicale et la place de celle-ci dans la recherche médicale. Elles sont donc un indicateur, parmi d'autres, de l'attention que la communauté scientifique et les financeurs accordent à ce domaine. Cet indicateur pourrait être quantifié assez simplement.

En second lieu, ces données aident à définir le champ des questions de recherche non résolues en traçant des limites actualisées des connaissances. Elles peuvent ainsi guider des choix de projet de recherche.

Ces quelques remarques finales tracent les perspectives d'évolution de cet « état de l'art ». Elles montrent aussi comment cette revue peut être un outil de veille, que l'on espère utile, pour un centre de médecine tropicale et des voyages tel que le centre René Labusquière.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Achan J, Byarugaba J, Barennes H, Tumwine JK. Rectal versus intravenous quinine for the treatment of childhood cerebral malaria in Kampala, Uganda: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1446-52.

Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):334-59

Ansart S, Perez L, Jaureguiberry S, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Spectrum of dermatoses in 165 travelers returning from the tropics with skin diseases. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(1):184-6.

Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1602-10.

Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1543-51.

Arevalo I [a], Ramirez L, Adui V, et al. Influence of *Leishmania* (Viannia) species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195(12):1846-51.

Arevalo I [b], Tulliano G, Quispe A, et al. Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1549-54.

Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;196(4):591-8.

Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-81.

Bisser S, N'Siesi FX, Lejon V, et al. Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *J Infect Dis*. 2007;195:322-9.

Bockarie MJ, Tavul L, Ibam I, et al. Efficacy of single-dose diethylcarbamazine compared with diethylcarbamazine combined with albendazole against *Wuchereria bancrofti* infection in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:62-6.

Boivin MJ, Bangirana P, Byarugaba J, et al. Cognitive impairment after cerebral malaria in children: a prospective study. *Pediatrics*. 2007;119(2):e360-6.

Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-8.

Boulware DR, Stauffer WM, Hendel-Paterson BR, et al. Maltreatment of *Strongyloides* infection: case series and worldwide physicians-in-training survey. *Am J Med*. 2007;120:545.e1-8.

Bouvenot G, Vray M, eds. *Essais cliniques, théorie, pratique et critique*. 4<sup>ème</sup> ed. Paris : Médecine-Sciences Flammarion; 2006.

Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine*. 2007;86:18-25.

Bottieau E, Florence E, Clerinx J, et al. Fever after a stay in the tropics: clinical spectrum and outcome in HIV-infected travelers and migrants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):547-52.

Briand V, Cottrell G, Massougbdji A, Cot M. Intermittent preventive treatment for the prevention of malaria during pregnancy in high transmission areas. *Malar J*. 2007;6:160.

Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, et al. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med*. 2008;358(9):888-99.

Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med*. 2007; 357(5):439-41.

Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, et al. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(9):1050-5.

Carranza-Rodriguez C, Pardo-Lledias J, Muro-Alvarez A, Pérez-Arellano JL. Cryptic parasite infection in recent West African immigrants with relative eosinophilia. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(6):e48-50.

de Castro RA, de Castro JA, Barez MY, Frias MV, Dixit J, Genereux M. Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administration of anti-D (Rh(0)-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76:737-42.

Chauty A, Ardant MF, Adeye A, et al. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):4029-35.

Checchi F, Piola P, Ayikoru H, Thomas F, Legros D, Priotto G. Nifurtimox plus Eflornithine for Late-Stage Sleeping Sickness in Uganda: A Case Series. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1:e64.

Checchi F, Barrett MP. African sleeping sickness. *BMJ*. 2008;336:679-80.

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA*. 2006;296:2234-44.

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA*. 2007;297(20):2251-63.

Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):308-14.

Clarke SE, Jukes MC, Njagi JK, et al. Effect of intermittent preventive treatment of malaria on health and education in schoolchildren: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9633):127-38.

Cook GC, Zumla AI. *Manson's tropical diseases*. 21th ed. New York, NY: Saunders; 2003.

Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):165-71.

Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, et al. BCG Revaccination Does Not Protect Against Leprosy in the Brazilian Amazon: A Cluster Randomised Trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 ;2:e167.

Das K, Mondal GP, Banerjee M, Mukherjee BB, Singh OP. Role of antiparasitic therapy for seizures and resolution of lesions in neurocysticercosis patients: an 8 year randomised study. *J Clin Neurosci*. 2007;14(12):1172-7.

Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, et al. Macrolaricidal effect of 4 weeks of treatment with doxycycline on Wuchereria bancrofti. *Trop Med Int Health*. 2007; 12(12):1433-41.

Diem Thuy le T, Na-Bangchang K, Hung le N, et al. Clinical efficacy of high dose monotherapy of oral dihydroartemisinin in uncomplicated falciparum malaria in Vietnam. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60(4):161-6.

Dimaano EM, Saito M, Honda S, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1135-8.

Djimdé AA, Fofana B, Sagara I, et al. Efficacy, safety, and selection of molecular markers of drug resistance by two ACTs in Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):455-61.

Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR, et al. A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. *PLoS ONE.* 2008;3(5):e2188.

Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):151-7.

Dorsey G, Staedke S, Clark TD, et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297:2210-9.

Driessen GJ, Pereira RR, Brabin BJ, Hartwig NG. Imported malaria in children: a national surveillance in the Netherlands and a review of European studies. *Eur J Public Health.* 2008 Apr;18(2):184-8.

Dupont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):451-6.

DuPont HL, Haake R, Taylor DN, et al. Rifaximin treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2007;14(1):16-9.

Ericsson CD, DuPont HL, Okhuysen PC, Jiang ZD, DuPont MW. Loperamide plus azithromycin more effectively treats travelers' diarrhea in Mexico than azithromycin alone. *J Travel Med.* 2007;14(5):312-9.

Falade CO, Fadero FF, Happi CT, et al. Dihydroartemisinin suppository in moderately severe malaria: comparative efficacy of dihydroartemisinin suppository versus intramuscular artemeter followed by oral sulfadoxine-pyrimethamine in the management of moderately severe malaria in Nigerian children. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(1):1-6.

Falade CO, Yusuf BO, Fadero FF, Mokuolu OA, Hamer DH, Salako LA. Intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine is effective in preventing maternal and placental malaria in Ibadan, south-western Nigeria. *Malar J.* 2007; 6:88.

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 17<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008.

Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, et al. Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: two randomized controlled trials. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(4):732-6.

Frech SA, Dupont HL, Bourgeois AL, et al. Use of a patch containing heat-labile toxin from *Escherichia coli* against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. *Lancet.* 2008;371:2019-25.

Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006;354(2):119-30.

Genton B, D'Acremont V, Rare L, et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med.* 2008;5(6):e127.

Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ. Cutaneous melioidosis in the tropical top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008;47:603-9.

Gill CJ, Macleod WB, Mwanakasale V, et al. Inferiority of single-dose sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy among HIV-positive Zambian women. *J Infect Dis.* 2007; 96(11):1577-84.

Glenn GM, Villar CP, Flyer DC, et al. Safety and immunogenicity of an enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine patch containing heat-labile toxin: use of skin pretreatment to disrupt the stratum corneum. *Infect Immun.* 2007;75(5):2163-70.

Goller JL, Jolley D, Ringwald P, Biggs BA. Regional differences in the response of *Plasmodium vivax* malaria to primaquine as anti-relapse therapy. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 76(2):203-7.

Gomes M, Ribeiro I, Warsame M, Karunajeewa H, Petzold M. Rectal artemisinins for malaria: a review of efficacy and safety from individual patient data in clinical studies. *BMC Infect Dis.* 2008;8:39.

Greenwood BM. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007; 357(24):2507-9.

Grimberg BT, Udomsangpetch R, Xainli J, et al. *Plasmodium vivax* invasion of human erythrocytes inhibited by antibodies directed against the Duffy binding protein. *PLoS Med.* 2007;4:e337.

Grobusch MP, Lell B, Schwarz NG, et al. Intermittent preventive treatment against malaria in infants in Gabon: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2007 ; 196(11):1595-602.

Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice.* 2<sup>nd</sup> Ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2006.

Guilarde AO, Turchi MD, Siqueira JB Jr, et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. *J Infect Dis.* 2008;197(6):817-24.

Gupta SK, Medalla F, Omondi MW, et al. Laboratory-based surveillance of paratyphoid fever in the United States: travel and antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis.* 2008 1;46:1656-63.

Hamer DH, Mwanakasale V, Macleod WB, et al. Two-dose versus monthly intermittent preventive treatment of malaria with sulfadoxine-pyrimethamine in HIV-seropositive pregnant Zambian women. *J Infect Dis.* 2007;196(11):1585-94.

Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):241-7.

Hien TT, Truong NT, Minh NH, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):388-92.

Hotez PJ. Control of onchocerciasis--the next generation. *Lancet.* 2007;369(9578):1979-80.

Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA.* 2007;297(20):2232-40.

Issifou S, Kendjo E, Missinou MA, et al. Differences in presentation of severe malaria in urban and rural Gabon. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(6):1015-9.

John CC, Bangirana P, Byarugaba J, et al. Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment. *Pediatrics.* 2008;122(1):e92-9.

Johnson PD, Hayman JA, Quek TY, et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and control of Mycobacterium ulcerans infection (Bairnsdale or Buruli ulcer) in Victoria, Australia. *Med J Aust.* 2007; 186(2):64-8.

Kabanywany AM, Mwita A, Sumari D, Mandike R, Mugittu K, Abdulla S. Efficacy and safety of artemisinin-based antimalarial in the treatment of uncomplicated malaria in children in southern Tanzania. *Malar J.* 2007; 6:146

Kamgno J, Pion SD, Tejiokem MC, et al. Randomized, controlled, double-blind trial with ivermectin on Loa loa microfilaraemia: efficacy of a low dose (approximately 25 microg/kg) versus current standard dose (150 microg/kg). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(8):777-85.

Karunajeewa HA, Manning L, Mueller I, Ilett KF, Davis TM. Rectal administration of artemisinin derivatives for the treatment of malaria. *JAMA.* 2007;297(21):2381-90.

Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, et al. A phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy bridging randomized study of a two-dose regimen of liquid and lyophilized formulations of the candidate malaria vaccine RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults. *Vaccine*. 2007;25(29):5359-66.

Khawplod P, Wilde H, Benjavongkulchai M, Sriaroon C, Chomchey P. Immunogenicity study of abbreviated rabies preexposure vaccination schedules. *J Travel Med*. 2007;14(3):173-6.

Kim DM, Yu KD, Lee JH, Kim HK, Lee SH. Controlled trial of a 5-day course of telithromycin versus doxycycline for treatment of mild to moderate scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):2011-5.

Kitchener S, Nasveld P, Edstein MD. Tafenoquine for the treatment of recurrent Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(3):494-6.

Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2007;39:76-81.

Kobbe R, Kreuzberg C, Adjei S, et al. A randomized controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):16-25.

Kolaczinski K, Durrani N, Rahim S, Rowland M. Sulfadoxine-pyrimethamine plus artesunate compared with chloroquine for the treatment of vivax malaria in areas co-endemic for Plasmodium falciparum and P. vivax: a randomised non-inferiority trial in eastern Afghanistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(11):1081-7.

Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(4):640-6.

Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, Pezeshkpoor F, Shakeri MT, Moghiman T. Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(1):99-101.

Lazzerini M. Zinc supplements for severe cholera. *BMJ.* 2008 ;336(7638):227-8.

Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis.* 2008, in press.

Lee N, Ip M, Wong B, Lui G, et al. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(6):973-8.

Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(6):883-8.

Lejon V, Roger I, Mumba Ngoyi D, et al. Novel markers for treatment outcome in late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:15-22.

Lescure FX, Canestri A, Melliez H, et al. Chagas disease, France. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:644-6.

Leslie T, Mayan MI, Hasan MA, et al. Sulfadoxine-pyrimethamine, chlorproguanil-dapsone, or chloroquine for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Afghanistan and Pakistan: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(20):2201-9.

Lipner EM, Law MA, Barnett E, et al. Filariasis in Travelers Presenting to the GeoSentinel Surveillance Network. *Plos Neglect Trop Dis.* 2007; 1(3): e88.

Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2):223-31.

Machado PR, Lessa H, Lessa M, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):788-93.

Mai NT, Hoa NT, Nga TV, et al. Streptococcus suis Meningitis in Adults in Vietnam. *Clin Infect Dis*. 2008 ;46:659-67.

Mandell GL, Benett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. New York, NY: Churchill Livingstone; 2005.

Marcos LA, Tagle M, Terashima A, et al. Natural history, clinicoradiologic correlates, and response to triclabendazole in acute massive fascioliasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78(2):222-7.

Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(4):314-8.

Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007;357(5):470-6.

Matthaiou DK, Panos G, Adamidi ES, Falagas ME. Albendazole versus praziquantel in the Treatment of Neurocysticercosis: A Meta-analysis of Comparative Trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(3):e194.

Mazumdar M, Pandharipande P, Poduri A. Does albendazole affect seizure remission and computed tomography response in children with neurocysticercosis? A Systematic review and meta-analysis. *J Child Neurol*. 2007;22(2):135-42.

McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):97-105.

McKenzie R, Bourgeois AL, Frech SA, et al. Transcutaneous immunization with the heat-labile toxin (LT) of enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC): protective efficacy in a double-blind, placebo-controlled challenge study. *Vaccine*. 2007;25(18):3684-91.

Melaku Y, Collin SM, Keus K, Gatluak F, Ritmeijer K, Davidson RN. Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(1):89-94.

Melese M, Alemayehu W, Lakew T, et al. Comparison of annual and biannual mass antibiotic administration for elimination of infectious trachoma. *JAMA.* 2008; 299(7):778-84.

Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, Sidi Y, Schwartz E. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78(5):702-9.

Menachem M, Grupper M, Paz A, Potasman I. Assessment of rabies exposure risk among Israeli travelers. *Travel Med Infect Dis.* 2008; 6(1-2):12-6.

Ménard D, Andrianina NN, Ramiandrasoa Z, et al. Randomized clinical trial of artemisinin versus non-artemisinin combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Madagascar. *Malar J.* 2007; 6:65.

Ménard D, Ratsimbao A, Randrianariveolosia M, et al. Assessment of the efficacy of antimalarial drugs recommended by the National Malaria Control Programme in Madagascar: up-dated baseline data from randomized and multi-site clinical trials. *Malar J.* 2008; 7:55.

Mockenhaupt FP, Reither K, Zanger P, et al. Intermittent preventive treatment in infants as a means of malaria control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in northern Ghana. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3273-81.

Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH; COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; 336:761-4.

Mohammed KA, Haji HJ, Gabrielli AF, et al. Triple co-administration of ivermectin, albendazole and praziquantel in zanzibar: a safety study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(1):e171.

Mohebbali M, Fotouhi A, Hooshmand B, et al. Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. *Acta Trop.* 2007;103(1):33-40.

Molina I, Falcó V, Crespo M, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007 ;60(4):837-42.

Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, et al. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg.* 2007 ;76:48-52.

Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, et al. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(1):48-52.

Mouala C, Houzé S, Guiguet M, et al. Imported Malaria in HIV-Infected Patients Enrolled in the ANRS CO4 FHDH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:55-60.

Mukhtar EA, Gadalla NB, El-Zaki SE, et al. A comparative study on the efficacy of artesunate plus sulphadoxine/pyrimethamine versus artemether-lumefantrine in eastern Sudan. *Malar J.* 2007;6:92.

Nahum A, Erhart A, Gazard D, et al. Adding artesunate to sulphadoxine-pyrimethamine greatly improves the treatment efficacy in children with uncomplicated falciparum malaria on the coast of Benin, West Africa. *Malar J.* 2007;6:170.

Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:929-36.

Namutangula B, Ndeezi G, Byarugaba JS, Tumwine JK. Mannitol as adjunct therapy for childhood cerebral malaria in Uganda: a randomized clinical trial. *Malar J.* 2007;6:138.

Ndiaye JL, Faye B, Diouf AM, , et al. Randomized, comparative study of the efficacy and safety of artesunate plus amodiaquine, administered as a single daily intake versus two daily intakes in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Malar J.* 2008; 7:16.

Newman-Klee C, D'Acromont V, Newman CJ, Gehri M, Genton B. Incidence and types of illness when traveling to the tropics: a prospective controlled study of children and their parents. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:764-9.

Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2431-40.

Nielsen NO, Simonsen PE, Dalgaard P, et al. Effect of diethylcarbamazine on HIV load, CD4%, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected adult Tanzanians with or without lymphatic filariasis: randomized double-blind and placebo-controlled cross-over trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):507-13.

Nsimba B, Guiyedi V, Mabika-Mamfoumbi M, et al. Sulphadoxine/pyrimethamine versus amodiaquine for treating uncomplicated childhood malaria in Gabon: a randomized trial to guide national policy. *Malar J.* 2008;7:31.

Ntab B, Cissé B, Boulanger D, et al. Impact of intermittent preventive anti-malarial treatment on the growth and nutritional status of preschool children in rural Senegal (west Africa). *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(3):411-7.

Obonyo CO, Taylor W, Ekvall H, et al. Effect of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine on haematological recovery and anaemia, in Kenyan children with uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101(4):281-95.

Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boakye DA, Gyapong JO, Prichard RK. Prevalence and intensity of Onchocerca volvulus infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet.* 2007; 369:2021-9.

Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5 (6):983-90

Pappas G. Treatment of brucellosis. *BMJ*. 2008;336:678-9.

Parry CM, Ho VA, Phuong le T, et al. Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):819-25.

Peltola H, Roine I, Fernández J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1277-86.

Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3259-63.

Pistone T, Guibert P, Gay F, et al. Malaria risk perception, knowledge and prophylaxis practices among travellers of African ethnicity living in Paris and visiting their country of origin in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:990-5.

Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, et al. Adverse pregnancy outcomes in an area where multidrug-resistant plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections are endemic. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1374-81.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: Saunders; 2008.

Portaels F, Meyers WM, Ablordey A, et al. First Cultivation and Characterization of Mycobacterium ulcerans from the Environment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e178.

Posey DL, Blackburn BG, Weinberg M, et al. High prevalence and presumptive treatment of schistosomiasis and strongyloidiasis among African refugees. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1310-5.

Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6 Suppl):79-87.

Priotto G [a], Pinoges L, Fursa IB, et al. Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ*. 2008;336:705-8.

Priotto G [b], Kasparian S, Ngouama D, et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy or second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: a randomized clinical trial in Congo. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1435-42.

Rahete NP, Zodpey SP, Kamble KM. Effectiveness of Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Raipur, India. *Indian J Public Health*. 2007; 51(2):86-90.

Rajendran R, Sunish IP, Mani TR, et al. Community-based study to assess the efficacy of DEC plus ALB against DEC alone on bancroftian filarial infection in endemic areas in Tamil Nadu, south India. *Trop Med Int Health*. 2006;11:851-61.

Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101-8.

Rassi A, Luquetti AO, Rassi A Jr, et al. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi*: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(1):58-61.

Ratcliff A, Siswanto H, Kenangalem E, et al. Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant *falciparum* and *vivax* malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:757-65.

Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298:1911-24.

Richards FO Jr, Amann J, Arana B, et al. No depletion of *Wolbachia* from *Onchocerca volvulus* after a short course of rifampin and/or azithromycin. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77:878-82.

Rijken MJ, McGready R, Boel ME, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine rescue treatment of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary report. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(4):543-5.

Rizzo JA, Belo C, Lins R, Dreyer G. Children and adolescents infected with *Wuchereria bancrofti* in Greater Recife, Brazil: a randomized, year-long clinical trial of single treatments with diethylcarbamazine or diethylcarbamazine-albendazole. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007; 101(5):423-33.

Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS ONE.* 2008;3(4):e1993.

Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336(7638):266-8.

Salck DA, Shimko J, Torres O, et al. Randomised, double-blind, safety and efficacy of a killed oral vaccine for enterotoxigenic *E. Coli* diarrhoea of travellers to Guatemala and Mexico. *Vaccine.* 2007;25(22):4392-400.

Salmi LR, ed. *Lecture critique et rédaction médicale scientifique, comment lire, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique.* Paris: Elsevier; 1998.

Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD, et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):294-301.

Sacarlal J, Aponte JJ, Aide P, et al. Safety of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children during a Phase IIb trial. *Vaccine.* 2008;26(2):174-84.

Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2441-50.

Senn N, D'Acromont V, Landry P, Genton B. Malaria chemoprophylaxis: what do the travelers choose, and how does pretravel consultation influence their final decision. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:1010-4.

Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007; 356(9):895-903.

Simasathien S, Thomas SJ, Watanaveeradej V, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccine in flavivirus naive children. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):426-33.

Singh B, Kim Sung L, Matusop A, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet.* 2004;363:1017-24.

Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008; 336(7646):701-4.

Smith AD, Bradley DJ, Smith V, et al. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ.* 2008;337:a120. doi: 10.1136/bmj.a120.

Soto J [a], Toledo J, Valda L, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):350-6.

Soto J [b], Rea J, Balderrama M, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):210-1.

Sowunmi A, Gbotosho GO, Happi CT, et al. Therapeutic efficacy and effects of artemether-lumefantrine and amodiaquine-sulfalene-pyrimethamine on gametocyte carriage in children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in southwestern Nigeria. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(2):235-41.

Sundar S [a], Singh RK, Bimal SK, et al. Comparative evaluation of parasitology and serological tests in the diagnosis of visceral leishmaniasis in India: a phase III diagnostic accuracy study. *Trop Med Int Health*. 2007;12(2):284-9.

Sundar S [b], Chakravarty J, Rai VK, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusions. *Clin Infect Dis*. 2007;45(5):556-61.

Sundar S [c], Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2571-81.

Supali T, Djuardi Y, Pfarr KM, et al. Doxycycline treatment of *Brugia malayi*-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1385-93.

Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching NJ. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):46-9.

Tagbor H, Bruce J, Ord R, et al. Comparison of the therapeutic efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyremethamine in children and pregnant women. *Trop Med Int Health*. 2007;12(11):1288-97.

Tall A, Rabarijaona LP, Robert V, Bedja SA, Arieu F, Randrianarivelosia M. Efficacy of artesunate plus amodiaquine, artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine, and chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine in patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* in the Comoros Union. *Acta Trop*. 2007;102(3):176-81.

Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9602):1847-53.

Ter Horst R, Collin SM, Ritmeijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia: the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1702-9.

Ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ. Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(23):2603-16.

Thapa S, Hollander J, Linehan M, et al. Comparison of artemether-lumefantrine with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in eastern Nepal. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(3):423-30.

Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008 ;128(1):22-9.

Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia. *PLoS Med*. 2008;5(6):e128.

Török ME, Nghia HD, Chau TT, et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(3):555-9.

Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis*. 2007;44:338-46.

Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis: a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):109-24

Van Genderen PJ, Koene HR, Spong K, Overbosch D. The safety and tolerance of atovaquone/proguanil for the long-term prophylaxis of *plasmodium falciparum* malaria in non-immune travelers and expatriates. *J Travel Med*. 2007;14:92-5.

Varkey P, Jerath AU, Bagniewski S, Lesnick T. Intestinal parasitic infection among new refugees to Minnesota, 1996-2001. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(4):223-9.

Villegas L, McGready R, Htway M, et al. Chloroquine prophylaxis against vivax malaria in pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trop Med Int Health.* 2007;12(2):209-18.

Von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):377-86.

Vrioni G, Pappas G, Priavali E, Gartzonika C, Levidiotou S. An eternal microbe: Brucella DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e131-6.

Walson JL, John-Stewart G. Treatment of Helminth Co-Infection in Individuals with HIV-1: A Systematic Review of the Literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2007;1(3):e102.

Walson JL, Otieno PA, Mbuchi M, et al. Albendazole treatment of HIV-1 and helminth co-infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS.* 2008;22:1601-9.

Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1560-8.

Zongo I [a], Dorsey G, Rouamba N, et al. Artemether-lumefantrine versus amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated falciparum malaria in Burkina Faso: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;369:491-8.

Zongo I [b], Dorsey G, Rouamba N, et al. Randomized comparison of amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine, artemether-lumefantrine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis.* 2007;45(11):1453-61.