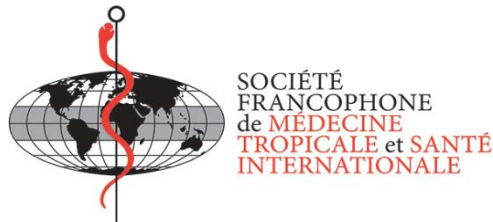


Symposium du CMIT « Actualités en médecine tropicale »



Maladies Tropicales Négligées

Eric Pichard



Marseille. Actualités du Pharo. 5 octobre 2023

Dengue : épidémio-clinique

Etude prospective de 163 patients hospitalisés durant l'épidémie de dengue de 2019 à la Réunion : ¼ des patients a dengues sévère (OMS)

→ **Facteurs de risque de sévérité : maladie cardio-vasculaire, origine Europe de l'Ouest et retard de diagnostic/prise en charge → détection des patients vulnérables/réhydratation**

Carras et al. PLoS Negl Trop Dis 2023

Signes d'orientation chez 13 431 Portoricains > 18 ans vus pour fièvre et s.respiratoires et dengue ou SARS Cov2 ou grippe confirmées par PCR

→ **Toux et souffle court moins fréquents pour DEN que Covid**

Erythème facial et thrombopénie plus fréquents pour DEN

Ecoulement nasal plus fréquent pour grippe

Peu de différence grippe/Covid mais **délais entre début et consultation > 4j évoque Covid**

Wong et al. Am J Trop Med Hyg

2023

Suivi 4 mois d'une cohorte de 281 Honduriens infectés par DEN lors de l'épidémie de 2019
Mesure de scores de signes fonctionnels et inflammatoires articulaires.

Au moins une articulation inflammatoire et/ou douloureuse chez **14.91%** des patients
surtout femmes (22.2%) et genoux → **DEN peut entraîner des arthropathies chroniques**

...< CHICK

Zambrano et al. Trop Med Infect Dis

2022

Dengue : vaccin et traitement

TAK 003 Qdenga®
vivant atténué
quadrivalent
J1-J90

Sécurité du vaccin TAK (14627 patients) évaluée par compilation de 5 essais randomisés/double aveugle/ placebo (7167) chez 4 à 60 ans vivant pour 98% en zone d'endémie,
> 50% séropositifs DEN à l'inclusion
Effet 2^{aires} mineurs après **TAK, bien toléré quelques soit l'âge, le sexe, la séropositivité DEN de base.** Réactions locales + importantes chez ados et adultes *Patel et al. CID 2023*

Vaccination concomitante TAK + fièvre jaune vivant atténué aussi **efficace** en terme de gain en AC neutralisants FJ et DEN (excepté DEN-1) que seule valence chez des adultes américains non immuns *Tricou et al. PLoS Negl Trop Dis 2023*

Vaccination concomitante TAK + hépatite A inactivé aussi **efficace** à J30 (HAV) et J120 (4 sérotypes de DEN) que seule valence chez des adultes anglais non immuns
Bonne tolérance *Tricou et al. Vaccine 2023*

JNJ 1802 bloque interaction entre protéines NS3-NS4 de DEN, inhibe virus DEN sur cellules Vero, 4 sérotypes chez la souris, DEN 1 et 2 chez le macaque *Goetals et al. Nature 2023*

Bien toléré en phase 1 double aveugle/placebo chez l'homme *Ackaert et al. CID 2023*

Trypanosomose humaine africaine (THA)

10j de fexinidazole PO chez 125 enfants de 5 à 15 ans avec THA à *T.b.gambiense* de tous stades en RDC de 2014 à 2016

Guérison à 12 mois : 98,6% au stade 1, 94,7% au stade 2 précoce, 97,3% au stade 2 tardif
Effets secondaires fréquents mais mineurs (céphalées, vomissements)

→ **Fexinidazole PO 10j efficace pour traiter la THA à *T.b.gambiense* chez l'enfant**

Kande Betu Kumeso et al. Lancet Glob Health 2022

1 dose PO de 960mg d'acoziborole PO 9 chez adultes et adolescents atteints de THA à *T. b.gambiense* : 167 tardives et 41 précoces/intermédiaires initialement hospitalisés 15j en RDC et Guinée de 2016 à 2019

Succès à 18 mois : 95.2% pour THA tardive et 100% pour THA précoce/intermédiaire
14% d'effets 2^{aires} modérés (céphalées, fièvre...)

→ **Acoziborole PO 1 dose aussi efficace que NECT (94% d'efficacité) pour THA à *T.b.gambiense* et bien toléré**

Kande Betu Kumeso et al. Lancet Infect Dis 2022

Maladie de Chagas

Suivi de 361 patients ayant Chagas chroniques brésiliens par marqueurs cardiaques échographiques et biologiques + PCR. Point d'évaluation : décès, transplantation, aggravation de l'insuffisance cardiaque, intervention cardiaque : 79 patients dans les 5 ans

→ **Paramètres cardiaques prédicteurs de survie dans la maladie de Chagas chronique : déformation systolique ventriculaire gauche, contractilité auriculaire gauche, volume ventriculaire gauche en écho tridimensionnelle, peptide natriurétique cérébral et PCR *T.cruzi* quantitative positive**

Mendes et al. J Am Heart Assoc

2023

Suivi de 76 Chagas chronique brésiliens avec tests d'effort de 2000 à 2010 (14% décèdent)

→ **Baisse de pression artérielle au pic du test d'effort = facteur prédictif indépendant de mortalité dans la maladie de Chagas chronique**

Grassi et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2023

Fexinidazole efficace pour Chagas indéterminé séro et PCR+ en Bolivie mais **neutropénies** aux doses utilisées (1200 à 1800 mg/j de 2 à 8 sem) → **TTT plus court et moins dosés envisageable** car guérison de quelques patients arrêtant le ttt avant J7

Torricon et al. Clin Infect Dis 2022

Lèpre



Phénomène de Lucio
Gao et al.
Infect Drug Resist. 2019

PPE par 1 dose de rifapentine vs 1 dose de RMP vs rien à 207 clusters chinois (7 450 foyers)
A 4 ans, **incidence cumulée de lèpre chez les contacts : 0.05% après rifapentine**, 0.19%
après RMP, 0.63% sans intervention. → **Rifapentine + efficace** *Wang et al. NEJM 2023*

Depuis 2018 l'OMS recommande 1 dose de rifampicine en PPE → bons résultats en Inde, médiocres aux Comores et à Madagascar malgré double dose de RMP
→ Essai aux Comores de **PPE par bédaquilline** (400-800 mg) + **RMP** (150-600mg) vs RMP (150-600mg).....Résultats en 2026 ! *Younoussa et al. BMC Infect Dis 2023*

Revue des cas de lèpre à *M.lepromatis* depuis 2008 : 27 PCR+ dont 6 *M.leprae*/*M.lepromatis*
10 aux USA dont 7 originaires du Mexique, 6 au **Mexique**, 3 en Rep.dominicaine, 2 à Singapour, 2 au Myanmar, 1 en Indonésie, au Paraguay, à Cuba et au Canada
70% lèpre LL diffuse dont la moitié avec réaction de Lucio (vasculite nécrotique)

TTT classique efficace *Collin et al. Emerg Infect Dis 2023*

PCR sur biopsies de peau et prélèvements de lobe d'oreille de 92 lèpres multibacillaires de 2006 à 2016 en Colombie : 5,4% de coinfection *M.leprae*/*M.lepromatis* tous LL et provenant de zone de forte endémie → ***M.lepromatis* présent en Colombie avant 2008**
Cardona-Castro et al. Emerg Infect Dis 2022

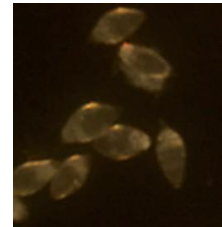
Schistosomose

Evaluation de la microscopie des œufs de *S.haematobium* dans les urines par téléphone mobile vs microscopie classique en RCI : sensibilité de 85.7% et spécificité de 93.3%

→ **Schistoscope efficace pour contrôle et élimination**

Coulibaly et al. Am J Trop Med Hyg 2023

Microscope automatique + intelligence artificielle pour détection de *S.h*



Oyibo et al. Micromachines 2022

Arpraziquantel (L-praziquantel) en cp orodispersibles, 60mg/kg, chez les enfants d'âge préscolaire (3-6 ans) infectés par *S.m* et *S.h* en RCI et au Kenya vs praziquantel

→ **Efficacité, tolérance = PZQ et meilleure palatibilité de cette forme pédiatrique**

N'Goran et al. Lancet Infect Dis 2023

Revue sur disponibilité, développement, formulation orales, doses... de **médicaments pédiatriques pour les MTN** : mébendazole, arpraziquantel, nifurtimox

→ **Pas de combinaisons pour MTN** (≠ VIH)

Al-Obaidi et al. Parasit Vectors 2022

Rage

Etude de non infériorité de l' Ac monoclonal ormutivimab vs Ig humaines en PPE (phase 3, double aveugle, randomisée) chez 720 patients ≥ 18 ans avec exposition rabique de stade III OMS

J0: lavage et injection locale et générale d'ormutivimab ou d'IgH et protocole vaccinal Essen J0, 3, 7, 14, 28.

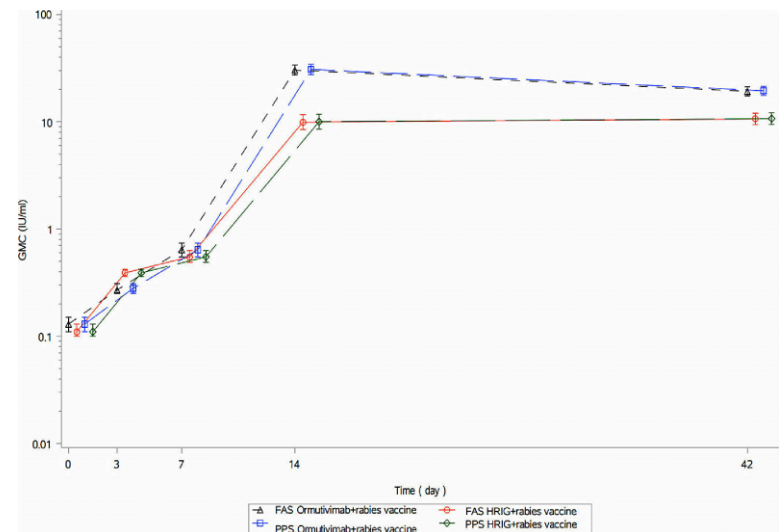
Aucun décès dans les 2 bras

Moy. géométrique d'Ac neutralisants identiques à J7

Ac monoclonal :

- diminue moins l'immunité vaccinale
- meilleure immunité péri lésionnelle
- moins d'effets secondaires

→ Ormutivimab au moins aussi bon qu'immunoglobulines humaines en PPE de la rage



Onchocercose

Nodding syndrome (NS)/épilepsie

Maladie du hochement de tête/tremblement
= encéphalopathie épileptique pédiatrique
(Tanzanie, Soudan du Sud, Ouganda et +)

NS et épilepsie sont liées à l'onchocercose

Colebunders et al. PLoS Negl Trop Dis 2023

En zone d'endémie onchocerquienne (Soudan du Sud) avec forte prévalence d'épilepsie, le **renforcement des interventions d'élimination réduit l'incidence de l'épilepsie et du NS**

Jada et al. Lancet Glob Health. 2023

Le TDR OV16 IgG4 chez les enfants de 6 à 10 ans permet d'identifier les **zones ou le programme d'élimination de l'onchocercose doit être renforcé pour prévenir l'épilepsie**

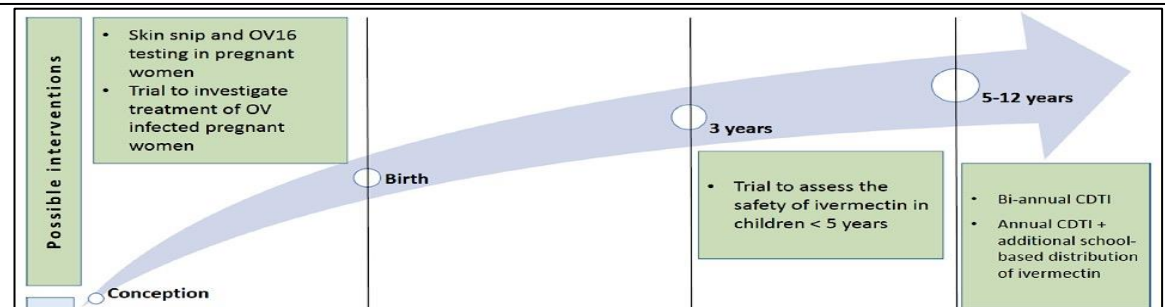
Dusabimana et al. Pathogens

2022

Nouveau schéma d'ivermectine proposé pour éviter épilepsie et NS

Colebunders et al.

Int J Infect Dis 2022



Mais ... **méconnaissance** par la population (Soudan du Sud) du rôle de l'**onchocercose** dans l'**épilepsie**, explications traditionnelles et stigmatisation++ *Jada et al. Epilepsy Behav 2022*

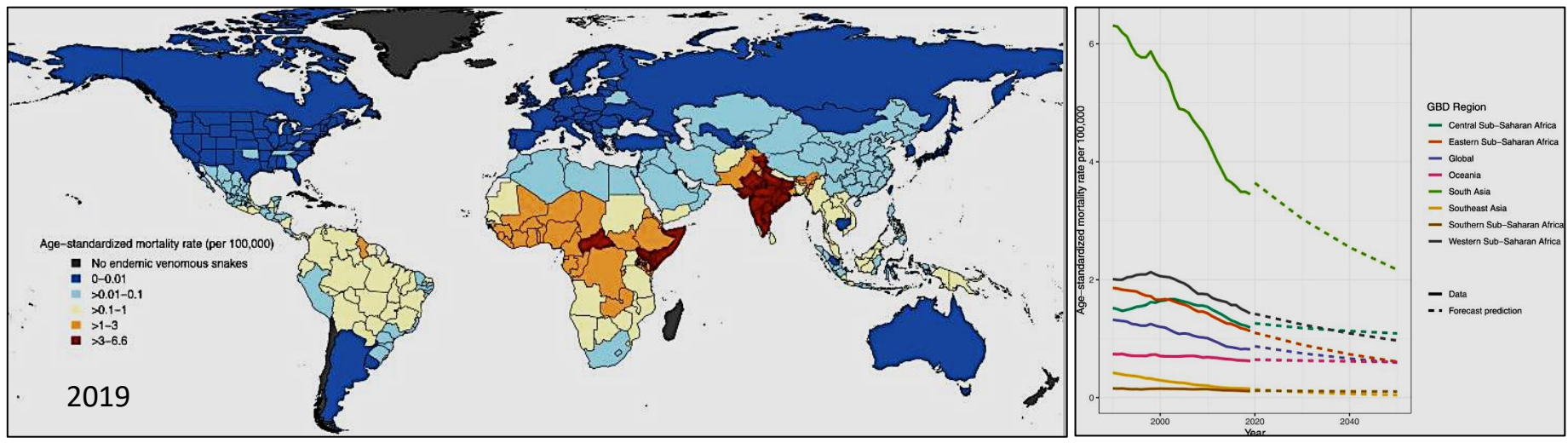
Macrofilaricide **emodepside** en phase I chez 142 adultes sains : **1cp d'emodepside 10mg 2fois/j x 10j** pour un adulte proposé pour phase II *Assmus et al. PLoS Negl Trop Dis 2022*

Envenimations ophidiennes

- Snake Envenomation *Seifert et al. N Engl J Med. 2022 Jan 6. doi:10.1056/NEJMra2105228*
 - Clinical aspects of snakebite envenoming and its treatment in low-resource settings
Warrell et al. Lancet 2023 401 (10385) 1382-1398
- **1,8 à 2,7 millions de cas, 80 000 à 138 000 décès, 400 000 séquelles/an dans le monde**

Mortalité entre 1990 et 2019 et perspective

GBD 2019 Snakebite Envenomation Collaborators. Nat Commun 2022



E. fecalis dans le venin de *Naja nigricolis* résistant **au venin** → **pas stérile**

Esmailshirazifard et al. Microbiol Spec 2022

Leishmanioses

Evaluation du **temps d'incubation de la leishmaniose cutanée** chez 180 militaires exposés en **Guyane** (2001-2021) et ne vivant pas en zone d'endémie

- Que *L.guyanensis*
- Contamination surtout au début de la saison des pluies
- **TI médian 26,2j** quelque soit âge, sexe, nb de lésions < au TI classique de 30-60j
- TI toujours < 2 mois contrairement aux données classiques de plusieurs mois
- **TI des LC disséminées 2,8 fois + court** *Blaizot et al. PLOS Negl Trop Dis 2023*

Etude de non infériorité de 14j de **paromomycine (1 inj/j) + miltefosine PO** (PM/MF) vs 17j de stibogluconate de Na + paromo (SSG/PM) a 424 **L. viscérales** en Afrique de l'Est
Guérison à 6 mois : PM/MF 91.2% vs 91.8% SSG/PM TTT bien toléré. 1 décès au SSG

→ **Non infériorité de PM/MF avec 1 injection de moins /j et ttt + court, réduisant de 18% l'hospitalisation et pas de risques des antimoniés** *Musa et al. Clin Infect Dis 2023*

Auto application locale 20-30j de crème de **paromomycine ou paromo + genta** 1 fois/j sur lésions de leishmaniose cutanée de l'Ancien et du Nouveau monde chez 40 voyageurs

Guérison per protocole : 76% et 87%

Mouri et al. PLoS Negl Trop Med 2023

Pian

TDR de sérologie tréponémique/non tréponémique testé chez 995 enfants de Papouasie NG ayant des ulcères suspects : **84% des pians PCR+ ont TDR+**

→ **Performance acceptable pour évaluer la transmission en phase d'éradication mais insuffisante pour le diagnostic individuel**

Suner et al. Emerg Infect Dis 2023

Suivi passif sérologique (1246) et actif avec PCR (50) d'enfants avec ulcères cutanés et pians traités par azithromycine monodose en Papouasie NG

20% des enfants avec ulcères cutanés récidivent dans les 6-36 mois

7% de récurrence de pian surtout si multiples récurrences d'ulcères cutanés et ≤15 ans

PCR : récurrence avec même souche : **pas d'immunité protectrice obligatoire pour le pian**

Quelques cas de **résistance aux macrolides**

→ **Surveillance après traitement surtout si multiples récurrences d'ulcères cutanés**

Beiras et al. PLoS Negl Trop Dis 2022

La plus négligée des maladies négligées ?

Maigre part des fonds/peu de consortium de recherche
Pas de mesure de prévention et de contrôle
Pas de TDR/POC et pas de nouveau médicament

→ **Mycétome**

Fahal et al. PLOS Negl Trop Dis 2022

Au MRC de Khartoum **75% d'eumycétomes** : tous traités par itraconazole et 37.4% par chirurgie. **Guérison 12,7%**. Amputation 6% (récidives, grains +)

25% d'actinomycétomes : 99.2% traités par cotrimoxazole + amoxicillin-clavulanate.

Guérison 14,3%. 0 amputation

Musa et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2023

Etude pharmacocinétique de fosravuconazole **pour eumycétomes (200 ou 300mg PO 1 fois/sem) vs itraconazole (400mg PO/j)** au Soudan durant 1 an... à suivre

Brüggemann et al. Med Mycol 2022

CMI d'itraconazole et de ravuconazole de 131 souches de *M.mycetomatis* : IT : 0.008 -1 mg/L RAV : 0.002-0.125 mg/L. **Pas de diminution de sensibilité quelque soit les (2) variants ECV (epidemiological cutt off value) → prédiction de l'émergence de résistance**

IT : 1 mg/L et foRAV: 0.064 mg/L.

Neyuykonge et al. Mycoses

Chromoblastomycose : la plus rare des MTN ?

Revue : 7 740 cas **1914-2020** **Am.S** > Afrique > Am.C > Asie > Océanie > Europe > Am.N

Hommes 81,7% Age médian 52,5 ans

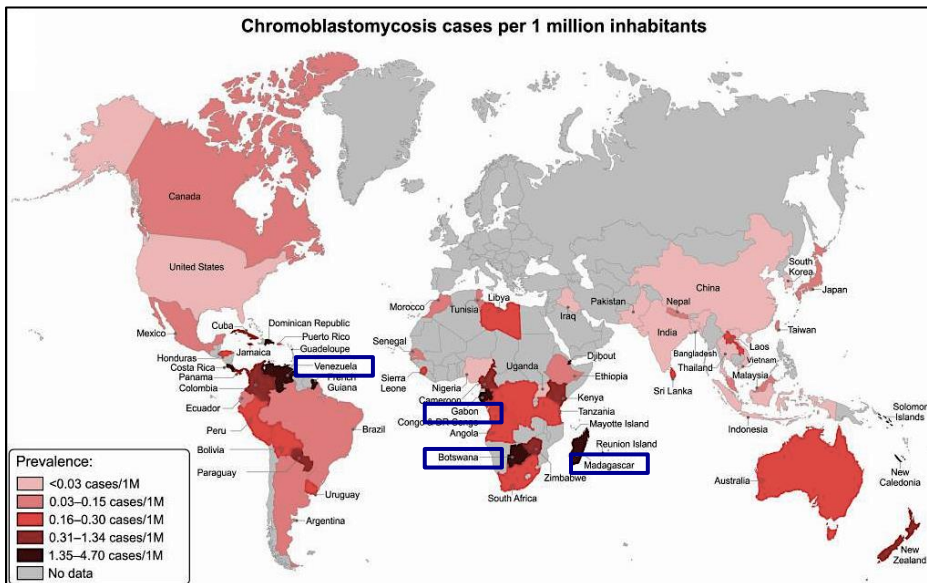
Délais entre 1^{ère} lésion et diagnostic 9,2 ans (1 mois-50 ans)

Membres inf. 56,7% Membres sup. 19,9% Tête/cou 2,9%. Tronc 2,4%
Prurit 21,5%. Douleurs 11%. Cancérisation : 22 cas

***Fonsecaea* spp. 80,9%**

Cladophialophora spp. 14,5%

Phialophora spp. 1.5%



Santos et al. PLoS Negl Trop Dis 2021



Minime

24.5%



Modérée

43.8%



Sévère

31.7%



Chap 8 : Santé mondiale Maladies tropicales négligées

www.infectiologie.com



Réseau MTN Francophone

<https://www.rfmtn.fr/veille-scientifique-sur-les-maladies-tropicales-negligees/>