

Maladies infectieuses

Particularités des territoires d'outre mer

Académie National de Pharmacie

Le 17 Janvier 2023



Nkontcho Djamkéba Flaubert, Pharmacien des Hôpitaux

Tropical Biome and immunopathology CNRS UMR-9017, Inserm U 1019, Université de Guyane: Pr Magalie Demar, Pr Félix Djossou, Pr Hatem Kallel.

Introduction

Paludisme

Toxoplasmose amazonienne

Dengue

Fièvre jaune

Fièvre Q

Antibiorésistance

Conclusion



Originalités de la médecine tropicale

- Originalité nosologique
- Originalité de prévalence
- Originalité de pathologie d'addition
- Originalité de terrain
- Originalité socio-économique

Le paludisme

- Monde:

249 millions de cas de paludisme en 2022 contre 244 millions en 2021.

608 000 décès en 2022 contre 610 000 en 2021 (OMS)

- France = pays d'Europe le + touché (cas d'importation)

- Tourisme
- Migrants : vacances dans les pays d'origine
- FDR : absence ou mauvaise prophylaxie +++

- 5000-6000 cas / an

- Essentiellement liés à séjour en Afrique
- Majorité lié à *Plasmodium falciparum*

- 10-20 décès / an

- **Dom-Tom : Guyane seulement**

Paludisme

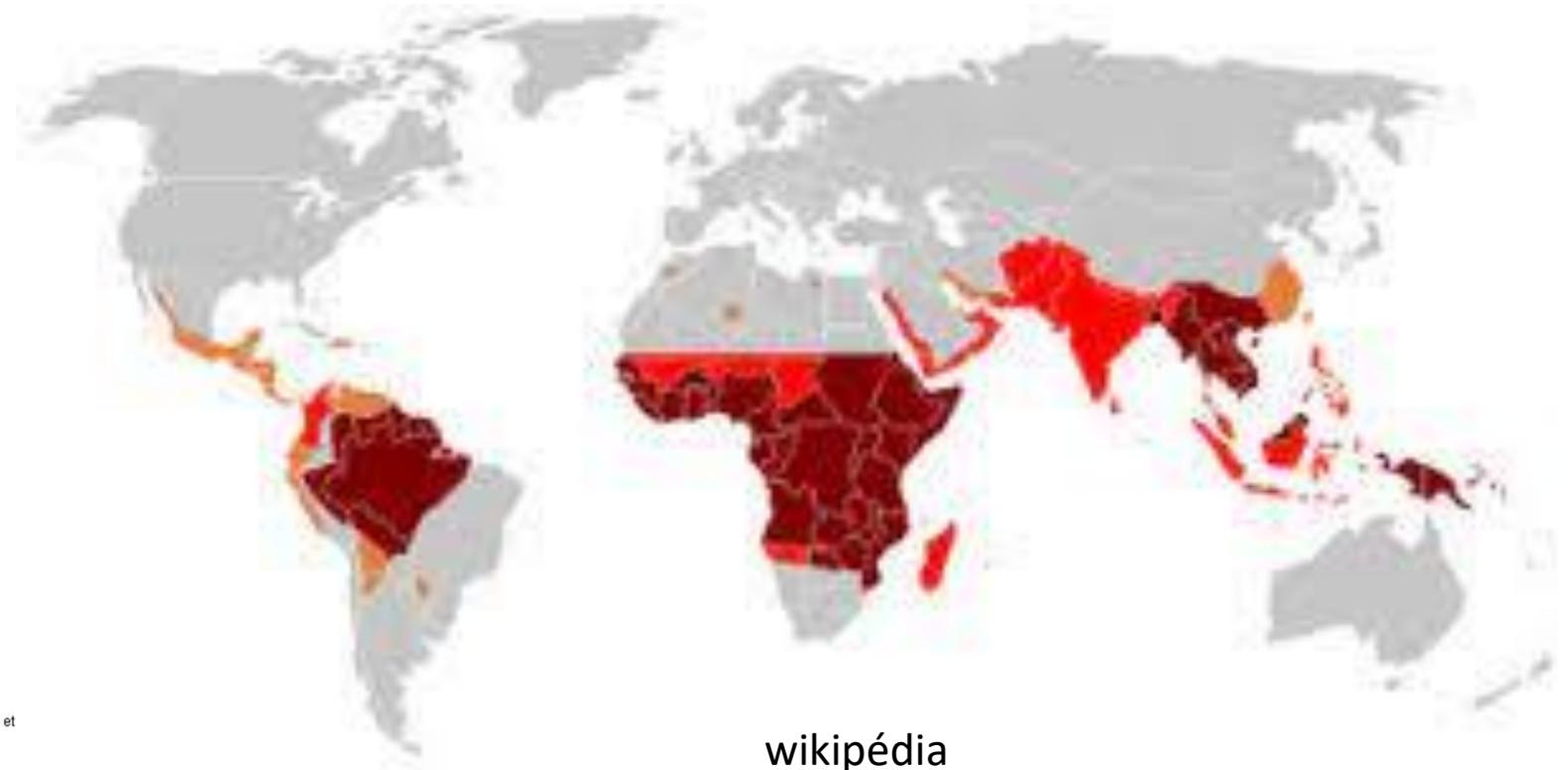
- Paludisme autochtone
 - Paludisme d'importation
 - Paludisme d'importation anophélienne ou paludisme des aéroports
 - Paludisme transfusionnel
 - Paludisme congénital ou transplacentaire
-
- Le **paludisme** débute par une fièvre **8 à 30 jours** après l'infection (Institut Pasteur)



E043 Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant (*An. dirus*)

Parasitologie - Faculté de Médecine Necker - Paris - J-F. Pays

Insecte diptère, Culicidé de 5-20 mm. Palpes de même longueur que le proboscis. Nématocère femelle (antennes longues et glabres). Position du corps incliné à 45° lors de la piqûre. Pattes bicolores.



wikipédia

Paludisme en Guyane

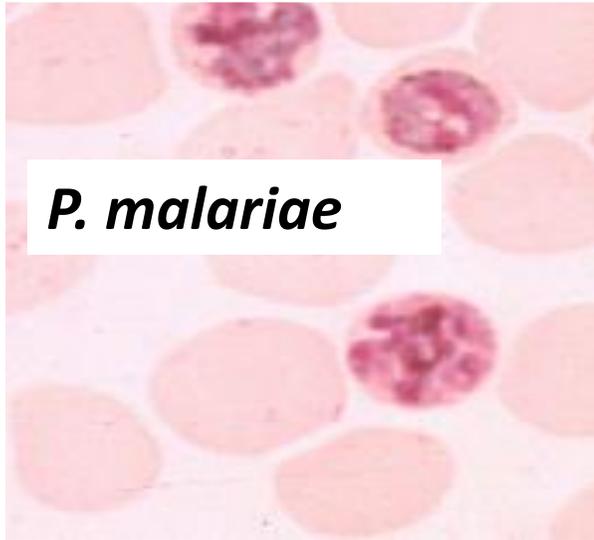
P. vivax



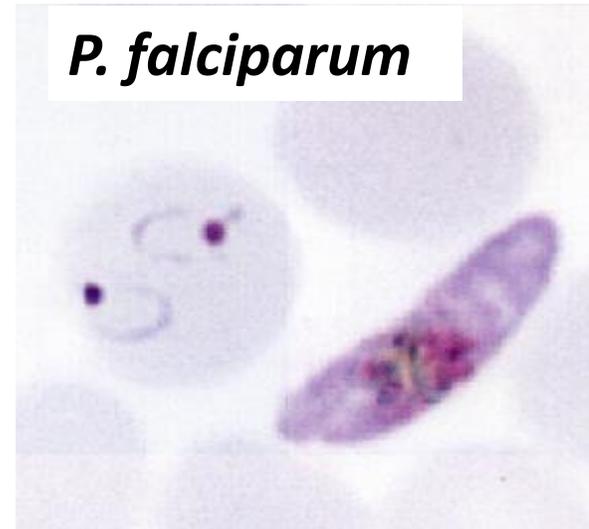
Anopheles darlingi

An. Albimanus
An. Nuneztovai
An. aquasalis

P. malariae



P. falciparum



Diagnostic microscopique

- **Frottis mince/Goutte épaisse**
- Détection antigènes sériques spécifiques
- Détection par PCR
- Sérologie
- Signes biologiques indirects
- Alarme automate d'hématologie

Accès palustre à *P. vivax*

- Chloroquine (Nivaquine®) :
 - 25 mg/kg répartis en 3 jours,
 - 35 mg/kg répartis en 4 jours,
- Traitement **anti-gamétocyte** par primaquine (ATU nominative) :
 - 0,75 mg/kg en une prise (45 mg chez l'adulte)
 - **En réalité jamais réalisé**
- Prévention des **reviviscences** schizogoniques :
 - Primaquine à visée **anti-hypnozoïte** (ATU nominative) :
 - 0,25 mg/kg/j en une prise (15 mg/j chez l'adulte) pendant 14 jours

CI : Femme enceinte, enfant < 1 an, déficit en G6PD

Accès palustre à *P. falciparum*

- Artemether + luméfantrine (Riamet®)
- Atovaquone + proguanil (Malarone®)
- Quinine + doxycycline (ou clindamycine)
- Artésunate Malacef®

Paludisme perspectives

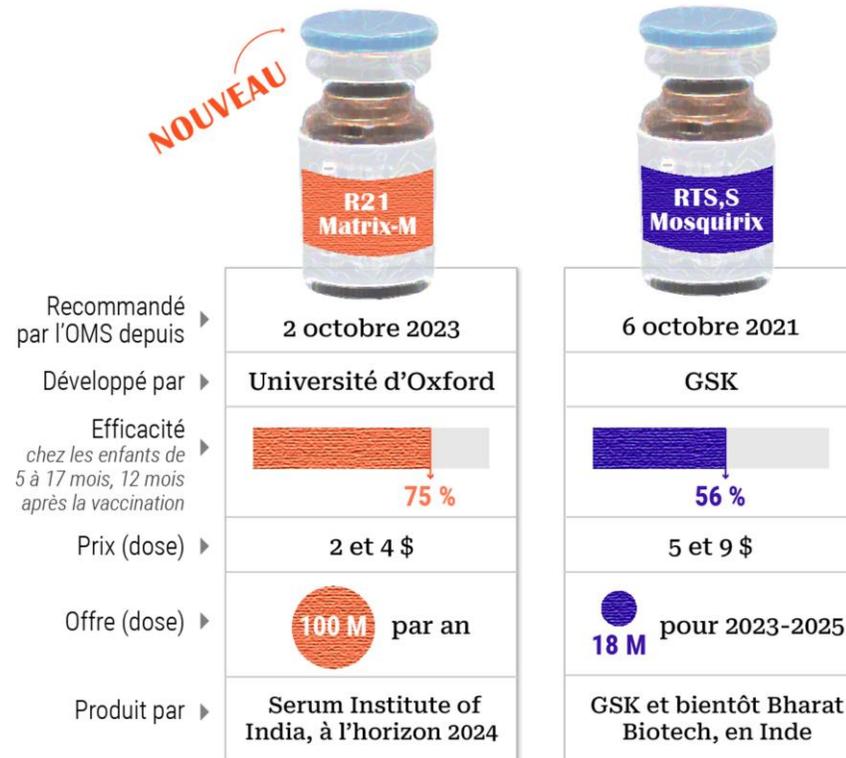
Vaccin

L'innocuité et l'efficacité des vaccins **R21 et RTS, S** ont été démontrées dans la prévention du paludisme chez les **enfants** devraient avoir impact important sur la santé publique pourrait sauver chaque année des dizaines de milliers d'enfants. Les deux préviennent environ **75 % des accès palustres**

Paludisme perspectives

Les vaccins à la loupe

Deux vaccins antipaludiques reconnus par l'OMS



Jeune Afrique, 10 Octobre 2023

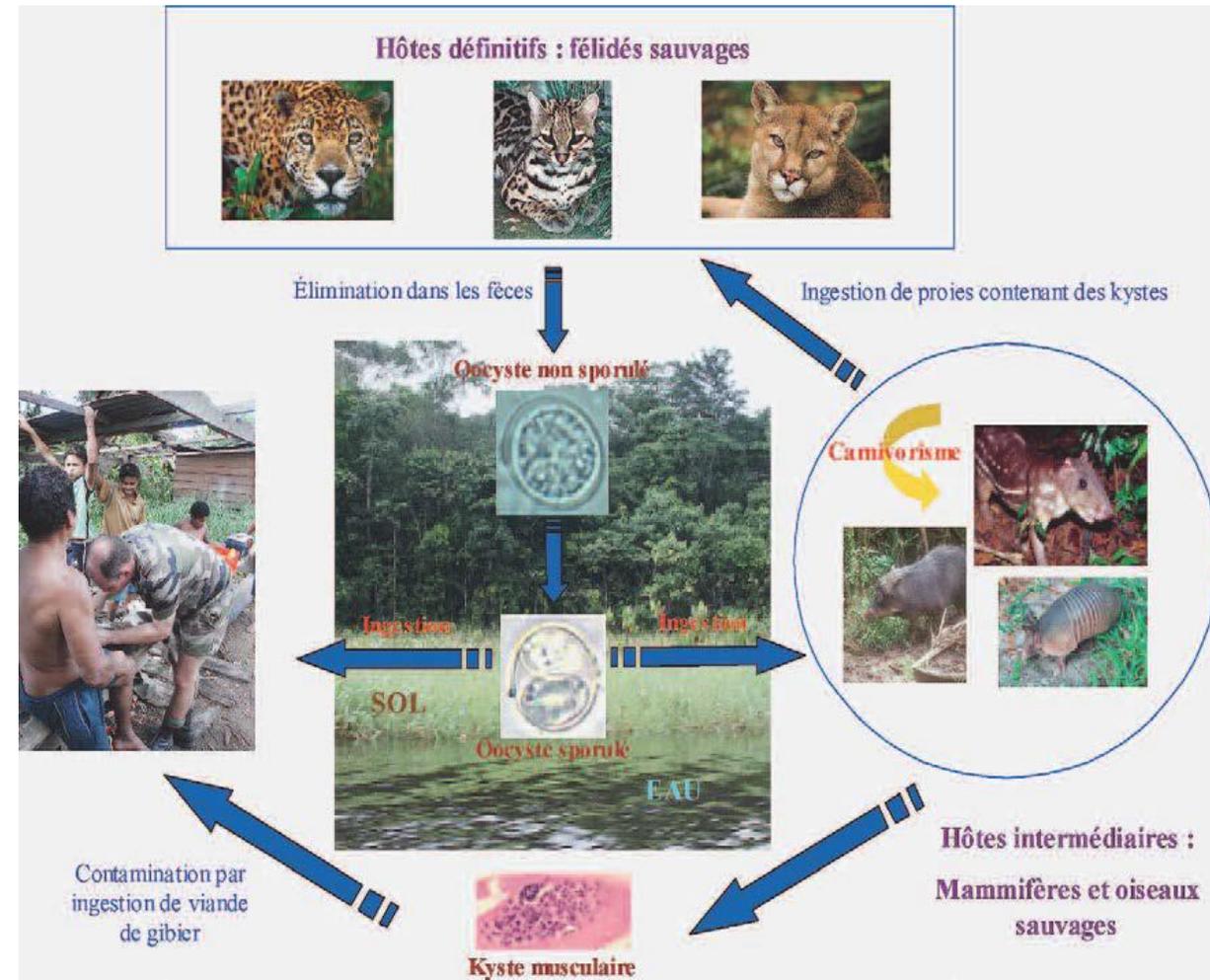
La toxoplasmose amazonienne

Monde:

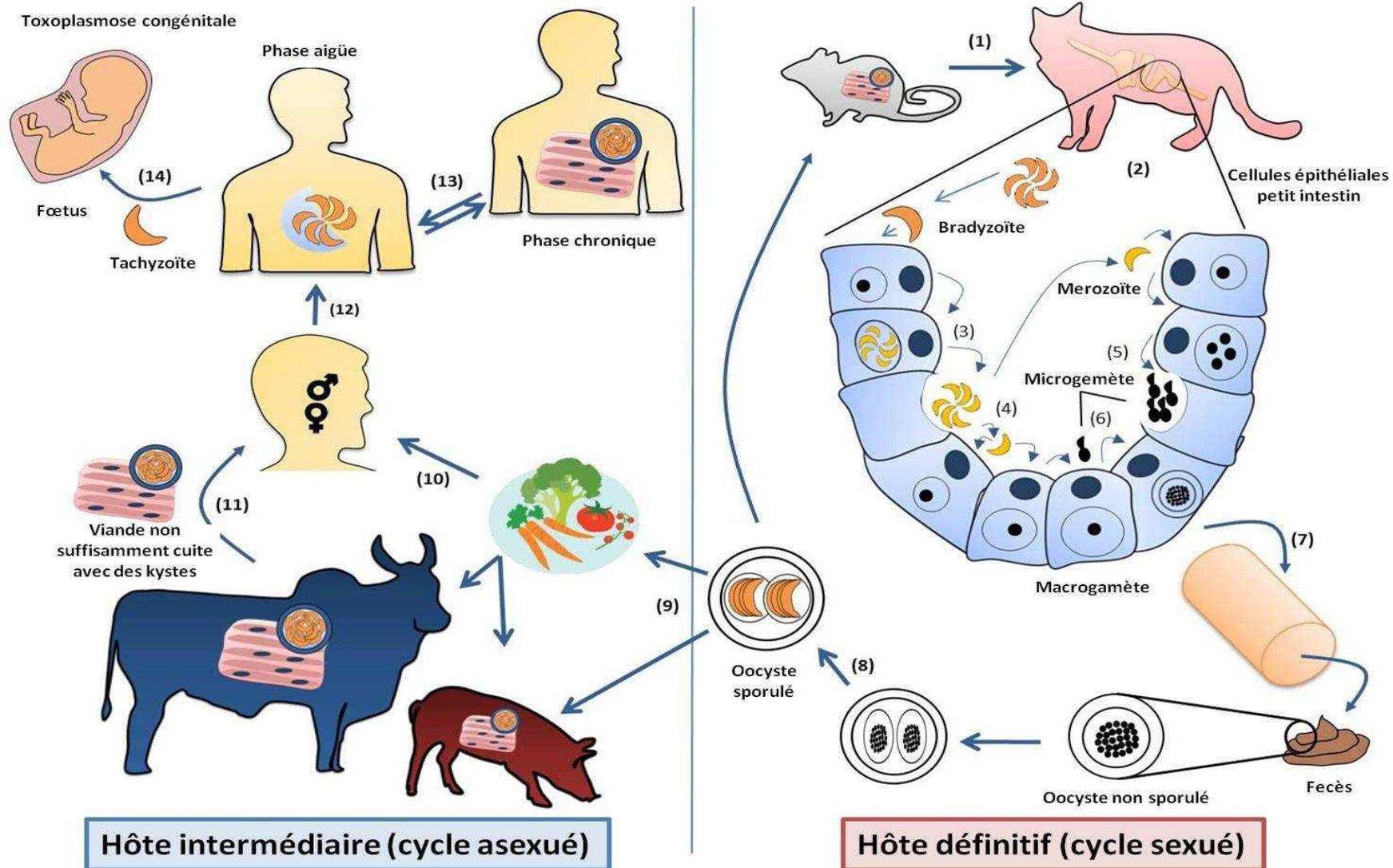
- ubiquitaire. La prévalence mondiale estimée à 30 % de la population humaine, mais elle varie selon la géographie
- Protozoaire intracellulaire

France et TOM

- communautés amérindiennes exposées de manière importante
- lié à la domestication des chats et à la consommation de poulet issu du commerce.
- En cas d'immunodépression, devient une infection grave.
- infection opportuniste majeure
- redoutée dans sa forme congénitale



La toxoplasmose amazonienne



La toxoplasmose amazonienne

formes graves de primo-infection en Guyane française

Le tableau clinique:

- syndrome infectieux avec
- fièvre élevée,
- atteinte marquée de l'état général,
- hépatosplénomégalie,
- atteinte viscérale, essentiellement pulmonaire bilatérale
- détresse respiratoire aiguë dans près d'un tiers des cas, en l'absence de traitement.
- Les atteintes cérébrale et/ou cardiaque sont inconstantes.

Traitement

chez l'immunocompétent

- Le traitement de première ligne est la spiramycine (Rovamycine®) 3 semaines.
- 2ème ligne est le cotrimoxazole (Bactrim®) 3 semaines.

chez l'immunodéprimé

- pyriméthamine (Malocide®) + sulfadiazine (Adiazine®) 6 semaines associés à l'acide folique.
- 2ème ligne est la pyriméthamine et la clindamycine (Dalacine®) ou le cotramoxazole

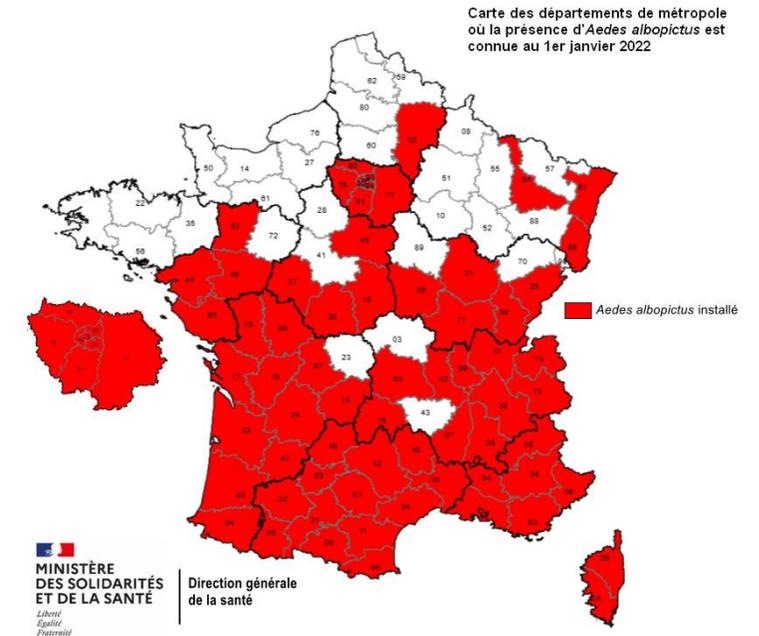
La Dengue

- Monde:
Entre 2000 et 2019
est passé de 500 000 à 5,2 millions de cas.
- France

réchauffement climatique, globalisation de l'économie
nouvelles zones géographiques.

En 2010, elle a touché l'Europe où les deux premiers cas autochtones
114 cas autochtones ont été recensés en France métropolitaine
entre 2010 et 2022.

2023, moustique vecteur implanté dans 71 départements Métropolitains dont IDF



La Dengue

- Famille des flaviviridae
 - Flavivirus
- Quatre sérotypes : DEN1, DEN2, DEN3 et DEN4
 - Immunité définitive pour le sérotype infectant
 - Immunité partielle et transitoire pour les autres
- Virus à ARN simple brin
 - 50 nm, enveloppe

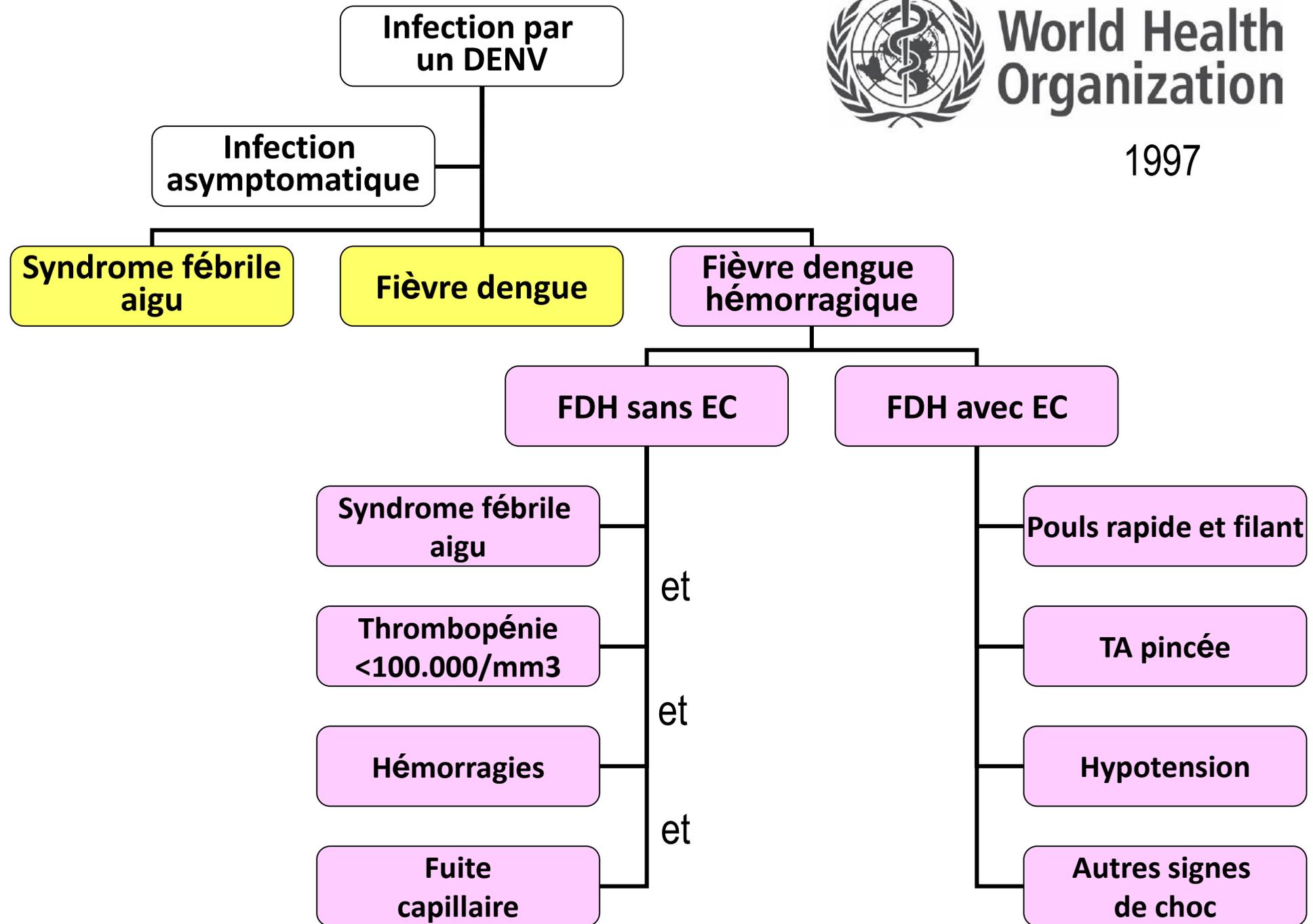
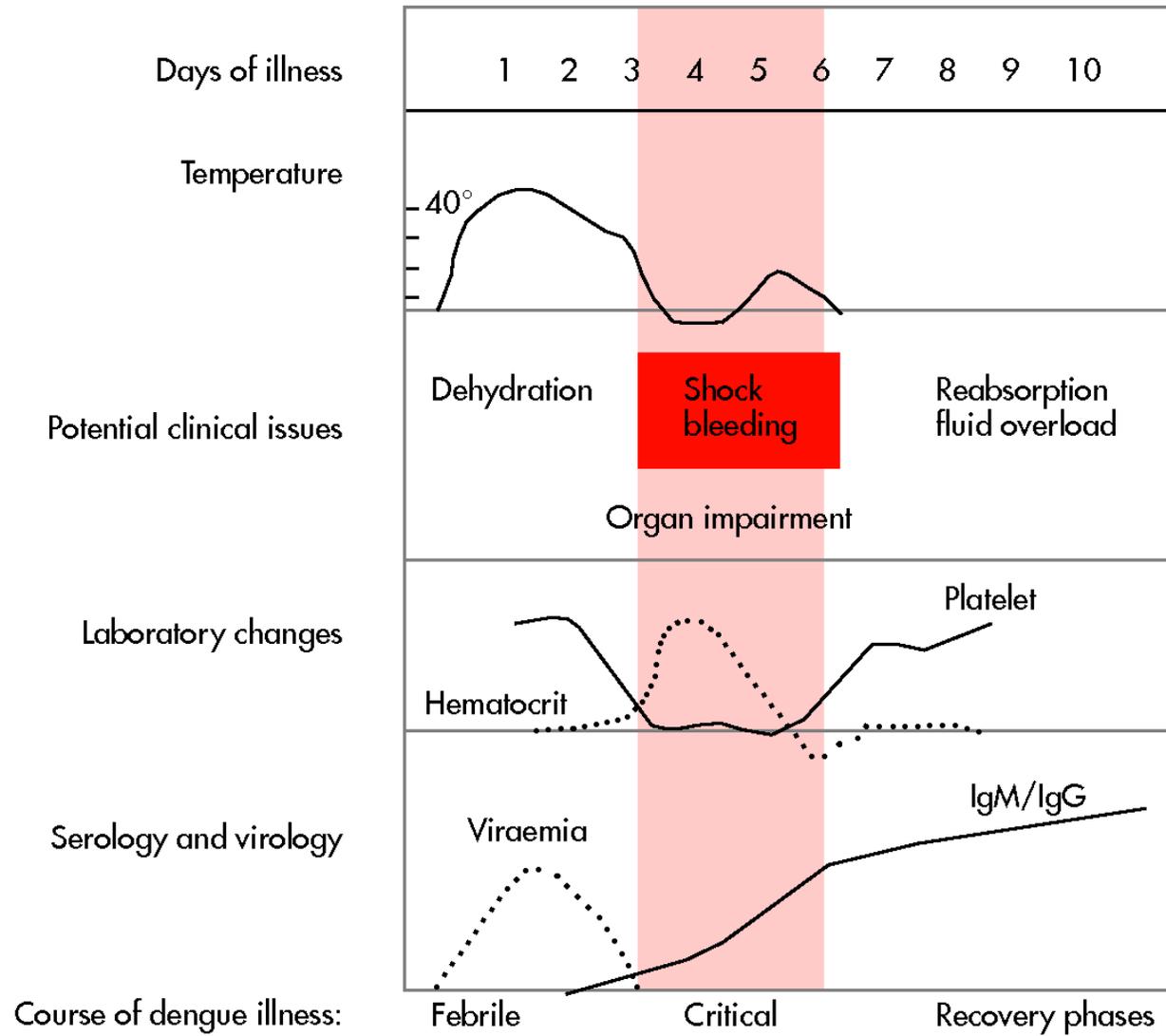


Figure 2.1 The course of dengue illness*



* Source: adapted from Yip (2) by chapter authors.

Symptômes de la phase fébrile aiguë

• Signes basiques

- Fièvre
- Céphalée
- Myalgies
- Dorsalgie
- Arthralgies
- Signes digestifs
- Rash
- Asthénie
- Saignement mineur, purpura

• Signes d'alerte

- Douleur abdominale / thoracique
- Vomissements incoercible (+/- diarrhée persistante)
- Refus total alimentation et boisson
- Malaise pré syncopal ou syncope
- Signes respiratoires (toux /dyspnée)
- Hépatomégalie > 2 cm (enfants)
- Température >39°C à J5-J6
- Saignement muqueux persistant
- Épanchements séreux (échographie)
- Hémococoncentration (hématocrite)

Noter la date et l'heure du 1^{er} jour de fièvre

Baisse de la température ne signifie pas guérison +++



J3-J5 : hyperémie cutanée diffuse → signe du pochoir



J5-J7 : hyperémie palmaire prurigineuse, œdème et purpura



Traitement: Symptomatique

La prévention repose principalement sur la lutte antivectorielle et des mesures de protection individuelle

Vaccin

Il existe également un vaccin préventif, Dengvaxia[®], administré en trois doses espacées de six mois

réservé à des personnes bien spécifiques :

- personnes âgées de 9 à 45 ans,
- Précédemment infectées par le virus et vivant en zone endémique.

La Fièvre jaune

- un arbovirus isolé en 1927 simultanément au Ghana et au Sénégal, à l'Institut Pasteur de Dakar.
- les **singes** sont le principal **réservoir**
- Le moustique à l'origine des épidémies urbaines est *Aedes aegypti*
- La maladie est endémique en Afrique, en Amérique du Sud et en Amérique Centrale.
- Le taux de mortalité est élevé, entre **20 et 60% selon les épidémies** .
- Pour la première fois, des cas de fièvre jaune ont également été déclarés récemment en **Chine**.

- 200 000 cas par an dans le monde
- 30 000 décès.

Après une **incubation de 3 à 6 jours**, débute typiquement avec

- fièvre
- frissons,
- douleurs musculaires
- et maux de tête.

Elle évoque alors une grippe, une dengue ou un paludisme.

Dans les formes graves, au bout de trois jours,

- une rémission passagère précède l'apparition d'un syndrome hémorragique
- avec vomissement de sang noirâtre(vomito negro),
- d'un ictère qui donne son nom à la maladie
- troubles rénaux (albuminurie).

La mort survient alors dans 20 à 60% des cas,
après une phase de délire, de convulsions, et un coma.

La Fièvre jaune

Règlement sanitaire international (RSI)
depuis le 1^{er} février 2016

- Agé de plus de 1 an
- Dès 10 jours de vaccination **valable à vie**
- Certificat de contre-indication
- Transit de plus de 12 H dans un aéroport de Guyane



« Fièvre du Queensland ou Fièvre Q »

(Q pour « **Query** », **doute** en anglais)

- **Zoonose** : animaux domestiques et sauvages
 - Épidémiologie bien décrite en France métropolitaine (*Coxiella burnetii*) peut survivre pendant des mois, voire des années dans la poussière ou le sol
- Spécificités Guyanaises ++++
 - Facteur de risque : aérosolisation environnement
 - Forme prédominante : pneumonies +++, hépatites
 - Sévérité : 1 décès en réanimation en 1996
 - Épidémie : prison de Rémire- Montjoly en 2002

Fièvre Q

Année	Cas probables de fièvre Q aigue	Population Guyane*	Taux incidence Guyane 100 000 hab	Incidence des nouvelles formes aigues CNR	Population France† (x 1000)	Taux incidence métropole 100 000 hab
1990	2	113 351	1,76	-	58 171	-
1991	0	117 000	0,00	-	-	-
1992	1	121 000	0,83	-	-	-
1993	5	125 000	4,00	-	-	-
1994	5	129 000	3,88	-	-	-
1995	3	134 968	2,22	-	59 419	-
1996	13	139 848	9,30	-	-	-
1997	65	144 937	44,85	-	-	-
1998	90	150 242	59,90	-	-	-
1999	53	155 760	34,03	-	-	-
2000	66	161 128	40,96	-	60 751	-
2001	61	166 671	36,60	-	61 182	-
2002	42	172 415	24,36	-	61 616	-
2003	142	178 347	79,62	296	62 042	0,48
2004	181	184 489	98,11	360	62 445	0,58
2005	286	190 842	149,86	207	62 818	0,33
2006	135	199 500	67,67	-	63 195	-

* Source INSEE Bilan démographique de la Guyane en 2005 - N°54
Octobre 2006

† Source INSEE, Bilan démographique 2007

Tableau 1 : Taux d'incidence annuel des cas probables de fièvre Q aigue, de 1990 à 2006 en Guyane et en France métropolitaine

Fièvre Q

par inhalation du microbe, Il ne faut que dix de ces microbes pour provoquer une infection.

Les humains peuvent également être infectés en buvant du lait contaminé ou par contact cutané, mais la plupart des infections sont propagées par l'air.

La transmission interhumaine est rare, voire inexistante.

Les signes et symptômes courants rappellent ceux d'une forte **grippe** :
apparition soudaine d'une

- fièvre élevée;
- fatigue;
- douleurs musculaires;
- frissons et transpiration;
- maux de tête;
- malaise général et perte d'appétit;
- toux non productive;
- perte de poids;
- douleurs gastriques;
- douleurs thoraciques.

Fièvre Q

La plupart des patients atteints se rétablissent **sans** traitement antibiotique

Lorsqu'un traitement est nécessaire, une antibiothérapie par **tétracycline (doxycycline)** est souvent prescrite.

En général, les patients se remettent rapidement si le traitement est mis en route sans tarder.

Dans le cas de la fièvre Q chronique, une association **doxycycline-hydroxychloroquine** peut être utilisée **pendant plusieurs mois**.

La fièvre Q est rarement mortelle. Cependant, si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner la mort, surtout chez les personnes souffrant d'une **maladie cardiaque**.

ANTIBIORESISTANCE

Contexte et enjeux

- **En 2015**, environ **125 000** infections à bactéries multirésistantes (dont 63,5% associées aux soins)
- Entraînant un peu plus de **5 500 décès** ont été recensées en France
- **En 2019, 1,27 million de morts** - et peut-être beaucoup plus - sont en lien avec une infection bactérienne **résistante aux antibiotiques. (The Lancet)**
- Les estimations précédentes avaient prédit **10 millions de décès annuels dus à la résistance aux antimicrobiens d'ici 2050"**,

Impasses thérapeutiques

La feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance publiée en 2016, comporte 40 actions s'inscrivant dans la perspective « **Une seule santé** » (« **One Health** »).



Antimicrobial Susceptibility of Community-acquired Urine Bacterial Isolates in French Amazonia

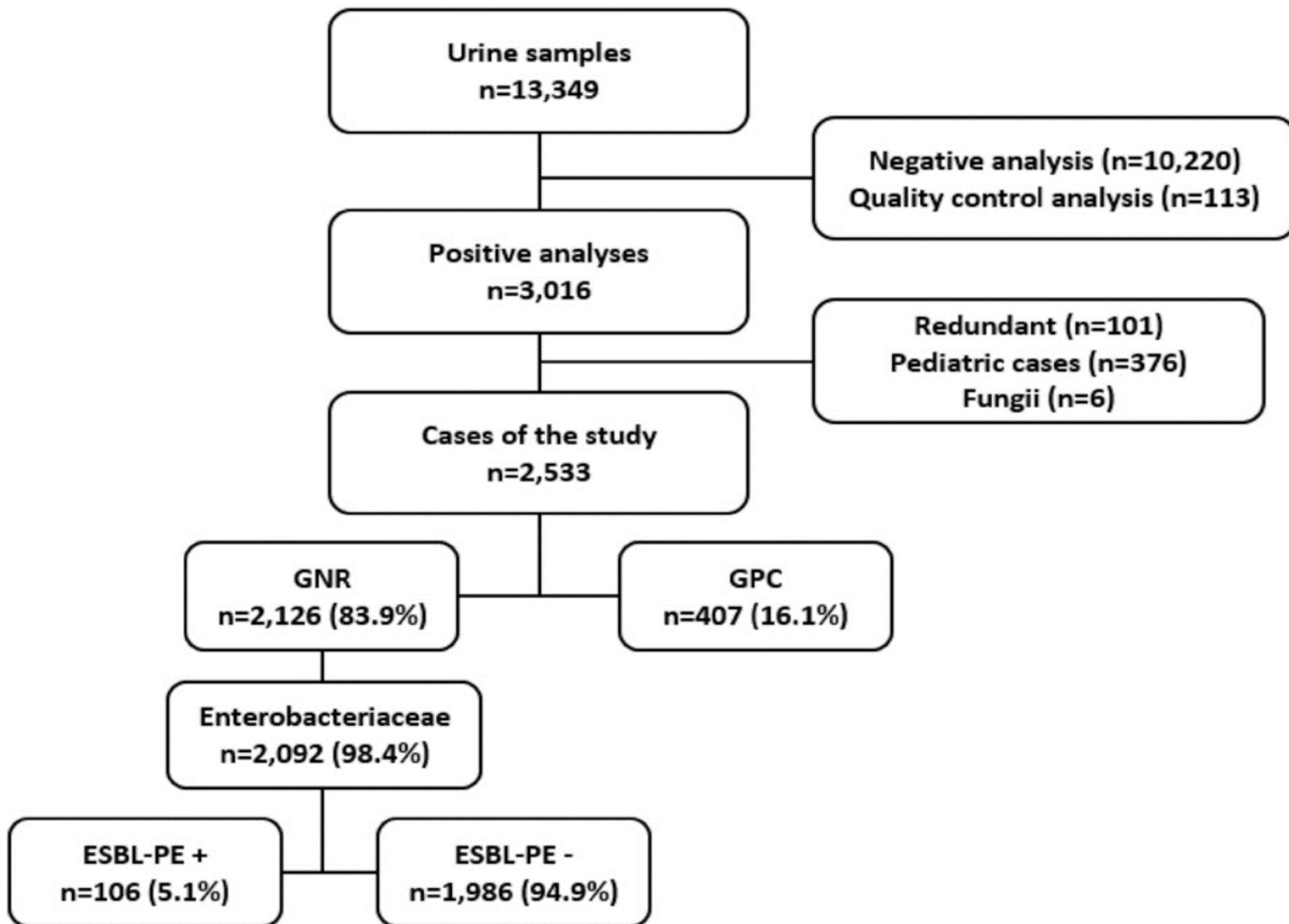
Flaubert NkontCho,¹ Vincent Sainte-Rose,² Philippe Abboud,³ Patrick Portecop,⁴ Jean Marc Pujo,⁵ Fabrice Cook,⁶
Gaelle Walter,³ Roman Mounier,⁷ Dabor Resiere,⁸ Stephanie Houcke,⁶ Magalie Demar,^{2,9} Hatem Kallel,^{6,9*} and Felix Djossou^{3,9}



¹Pharmacy Department, Cayenne General Hospital, Cayenne, French Guiana; ²Laboratory of Microbiology, Cayenne General Hospital, Cayenne, French Guiana; ³Tropical and Infectious Diseases Department, Cayenne General Hospital, Cayenne, French Guiana; ⁴Emergency Department, Guadeloupe University Hospital, Guadeloupe; ⁵Emergency Department, Cayenne General Hospital, Cayenne, French Guiana; ⁶Intensive Care Unit, Cayenne General Hospital, Cayenne, French Guiana; ⁷Neuro-Intensive Care Unit, GHU-Paris, Paris University, Paris, France; ⁸Intensive Care Unit, Martinique University Hospital, Martinique; ⁹Tropical Biome and Immunopathology CNRS UMR-9017, INSERM U 1019, Université de Guyane, Cayenne, French Guiana



Abstract. Bacterial resistance in community-acquired urinary tract infections (UTIs) is increasing worldwide. Our study aimed to assess the microbiological epidemiology and antimicrobial susceptibility patterns of community-acquired urine bacterial isolates in French Amazonia. Our study is retrospective. It was conducted from January 2015 to December 2019 in the microbiology laboratory of the Cayenne General Hospital (French Guiana). It includes all positive urine samples from adult (> 18 years) outpatients ($N = 2,533$). Isolated microorganisms were Gram-negative rods in 83.9%, mainly *Enterobacterales* (98.4%). The main isolated bacteria were *Escherichia coli* (58.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (13.3%). Among the isolated *E. coli*, 37.2% were susceptible to amoxicillin, 77.9% to amoxicillin/clavulanic acid, 94.9% to cefotaxime, 78.9% to ofloxacin, and 98.9% to nitrofurantoin. In 106 cases (5.1%), isolated *Enterobacterales* were extended-spectrum β -lactamase producers (5% of *E. coli* and 8.9% of *K. pneumoniae*). Overall, high levels of cross- and co-resistance were registered. The main isolated Gram-positive bacteria was *Staphylococcus saprophyticus* (28.9%). It was resistant to oxacillin in 52.5% of cases and susceptible to nitrofurantoin in 99.1% of cases. Patients with *S. saprophyticus* were young women in almost all cases. In conclusion, the most isolated microorganisms from outpatient urinary samples were *E. coli* and *K. pneumoniae*. They showed a high resistance rate to amoxicillin, but they were susceptible to the most remaining antibiotics. *S. saprophyticus* was isolated mainly in young women and was resistant to oxacillin in half of the cases. Interestingly, nitrofurantoin was active against most isolated organisms and can be considered as empirical treatment in uncomplicated UTIs.



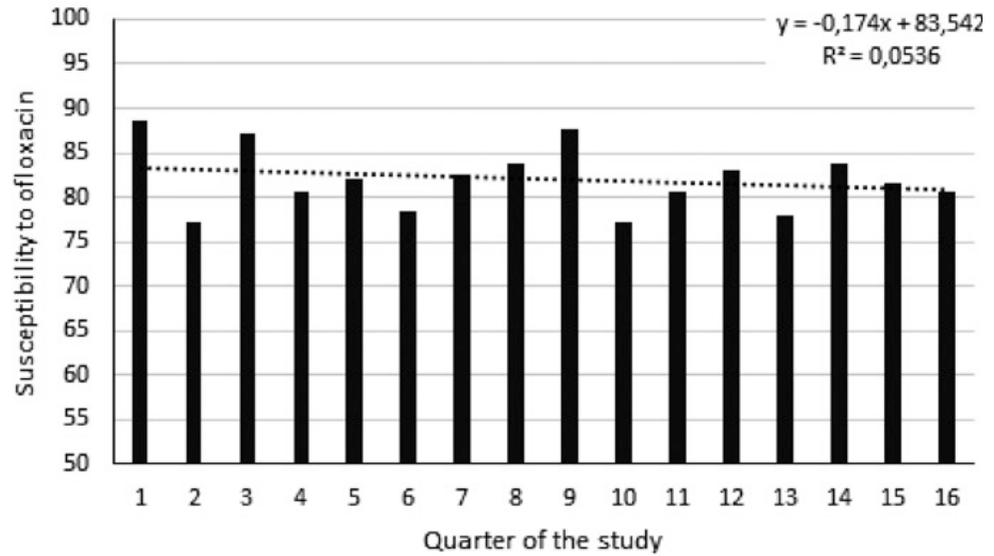
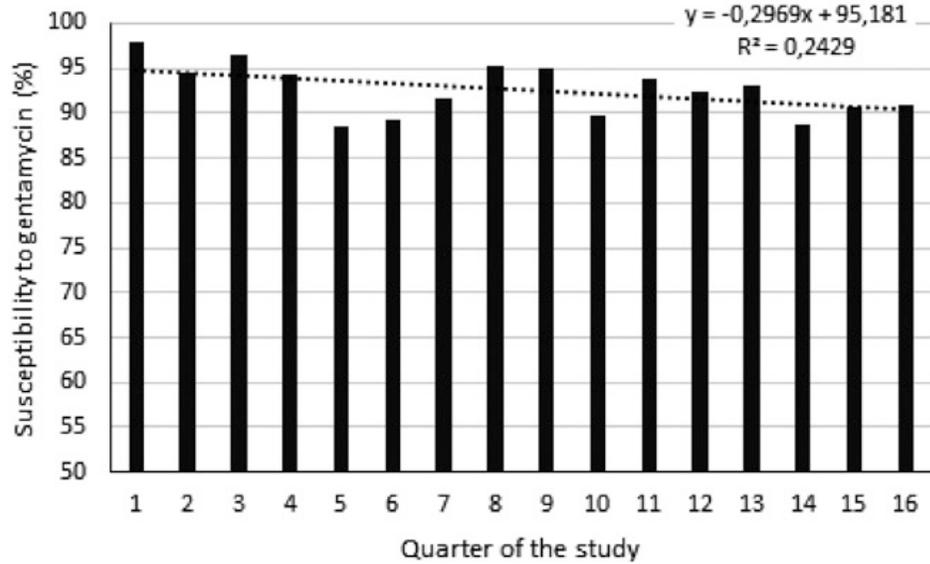
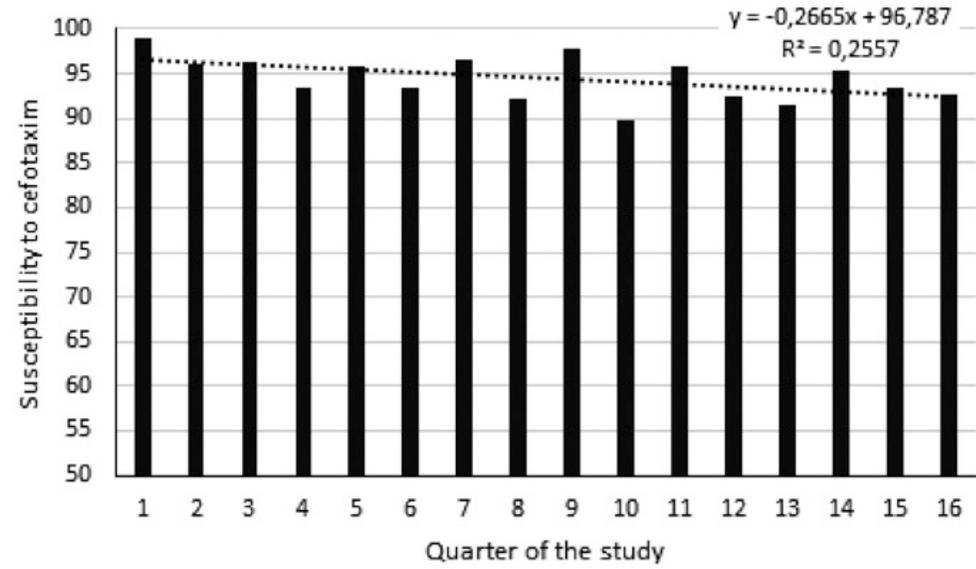
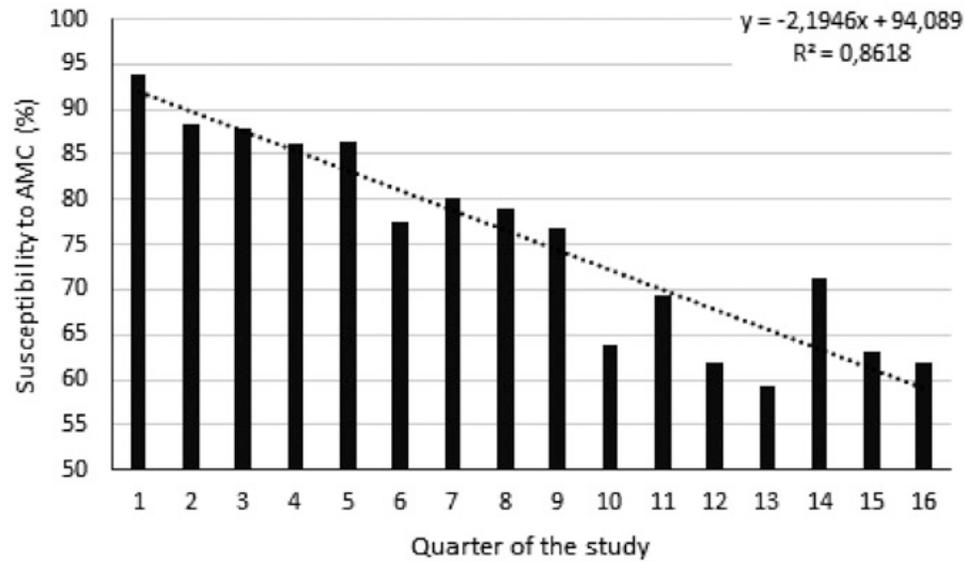
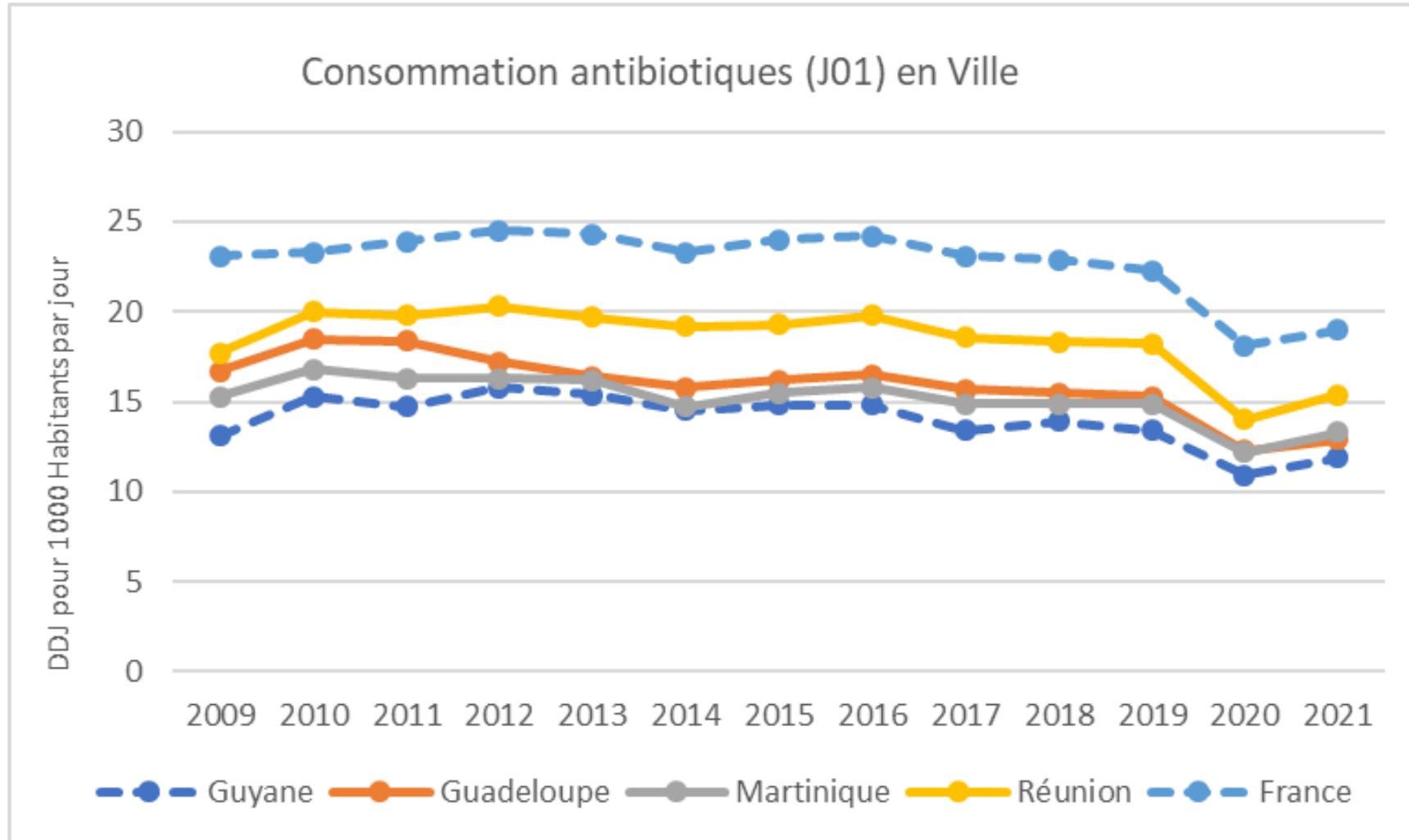
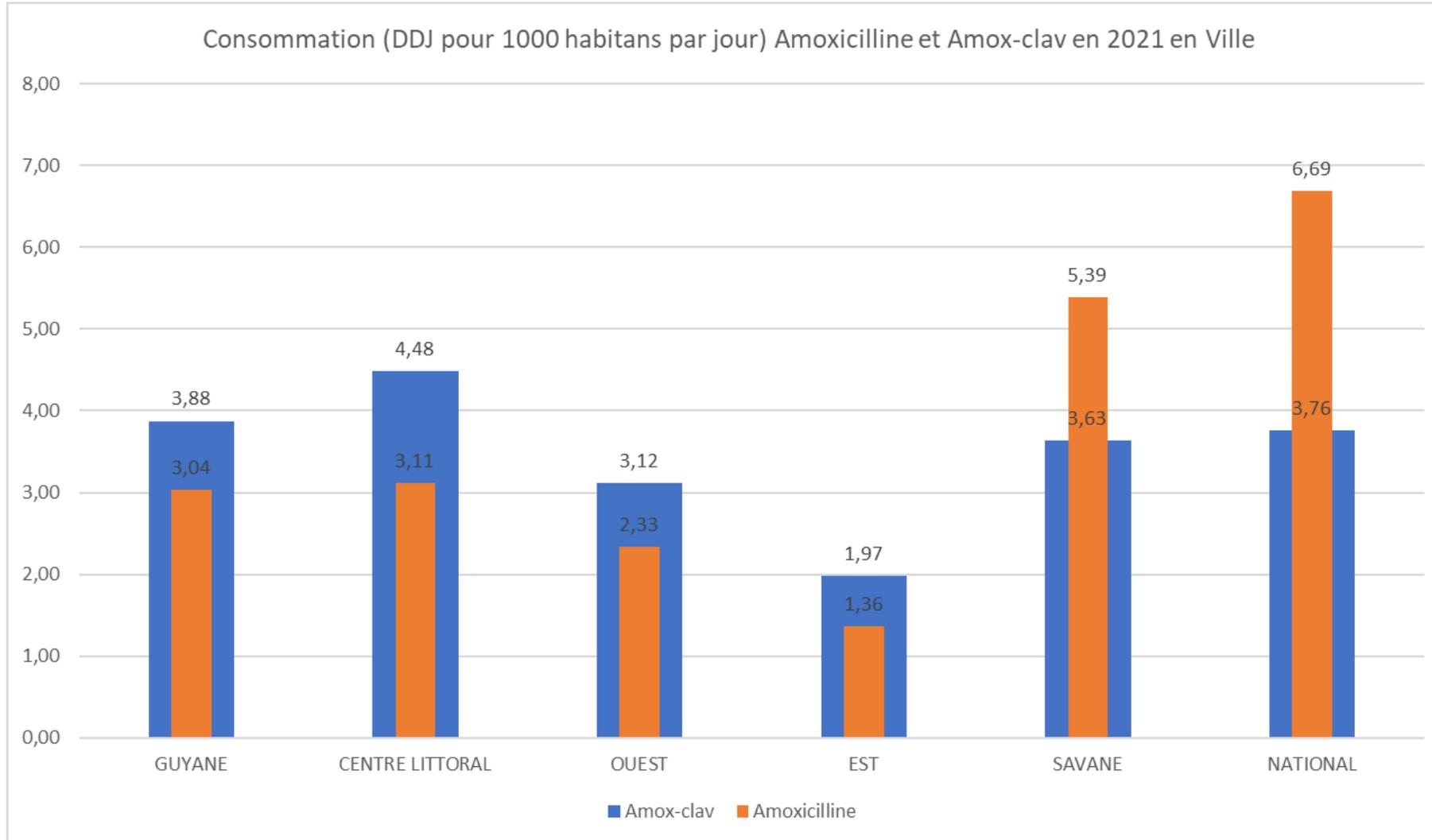


FIGURE 4. The susceptibility trend of Enterobacteriales and Extended-Spectrum b-Lactamase Producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) profile across the 16 quarters of the study. P value was , 0.001 for amoxicillin/clavulanate, 0.045 for cefotaxime, 0.052 for gentamycin, 0.388 for ofloxacin, and , 0.001 for nitrofurantoin. AMC 5 amoxicillin/clavulanic acid.

Tendances temporelles des consommations



Amoxicilline et Amoxicilline-Clav



Conclusion

- Richesse de la pathologie infectieuse, justifiant sa place en terme de morbidité et mortalité
- Particularités épidémiologiques et cliniques
- Problèmes pour le diagnostic
- Difficultés thérapeutiques
 - Disponibilité et accès à certains traitements
 - Problème des profils de résistance
- Conditions réunies pour l'émergence et la réémergences de certaines maladies

Merci de
votre
attention



Nkontcho Djamkéba Flaubert, Pharmacien des Hôpitaux

Tropical Biome and immunopathology CNRS UMR-9017, Inserm U 1019, Université de Guyane: Pr Magalie Demar, Pr Félix Djossou, Pr Hatem Kallel.