

Avancées récentes en médecine tropicale

un état de l'art

30/09/2008 par le Dr G. Le Loup

Objectifs

- Apporter au clinicien une vue synthétique et pratique des progrès cliniques et thérapeutiques au cours des 18 mois écoulés
- Aider à définir des axes de recherche en médecine tropicale et des voyages
- Préparer une analyse quantitative des efforts de recherche dans cette spécialité

Méthodes (1)

- Suivi mensuel de la littérature et recherche systématique sur Pubmed par pathologie infectieuse spécifique de la zone intertropicale
- **Critères d'inclusion:**
 - Publication entre janvier 2007 et août 2008
 - Articles en langue anglaise ou française,
 - Essais cliniques, essais randomisés contrôlés
 - Etudes comparatives
 - Etudes d'évaluation
 - Méta-analyses
 - Revues de la littérature

Méthodes (2)

- **Critères d'exclusion:**
 - 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 de pathologies chroniques non transmissibles cosmopolites
 - évaluation de dispositifs de santé publique
 - Analyse de plus de 400 articles, en fonction de :
 - (1) la qualité méthodologique
 - (2) la nouveauté des résultats.
- Au total, 186 articles cités dans l'étude

Résultats

- 1) Symptômes et étiologies
- 2) Connaissances des pathologies
- 3) Traitements

Symptômes et étiologies (1)

- **Fièvre au retour de voyage chez l'immunodéprimé (Bottieau 2008, Mouala, 2008)**
 - Fréquence élevée des symptômes pulmonaires
 - Pathologies tropicales = 13 % des fièvres du retour; paludisme = 10%
 - Étiologies cosmopolites ++ = tuberculose (10%), IO (10%)
 - Paludisme d'importation sévère: 36,5% de 178 cas
- **Dermatoses du voyageur: une place accrue des étiologies bactériennes et cosmopolites (Ansart 2007, Ledermann, 2008)**
 - Paris (Afrique +): cellulite infectieuse (germe non identifiés)= 21%, Pyodermite = 14%; pathologies tropicales = 1/3 (53% il y a 10 ans)
 - GéoSentinel (Asie +): CLM, abcès cutanés (7,7 %), surinfection piqûres d'insectes (6,8%); pathologies tropicales (24%)
 - Quelle prévention des infections bactériennes potentiellement graves ?

Symptômes et étiologies (2)

- **Anémie sévère de l'enfant en zone tropicale (Calis, 2008)**
 - Bactériémie (à *Salmonelle* non typhi principalement) chez enfant VIH+ et VIH-
 - Autres causes: ankylostomes (enfant de moins de 2 ans), déficit Vit A, paludisme (saisonnier urbain +), VIH, G6PD
 - Effet protecteur de la carence en fer
 - Drépanocytose, carence en folates non retrouvées.
 - Multiples causes indépendantes associées chez l'enfant souffrant d'anémies sévères: pas seulement paludisme
 - Supplémentation fer et folates : quel impact ?

Connaissances des pathologies (1)

- **Paludismes sévères : place de *P. vivax* et *P. knowlesi*; rôle de l'âge**
 - *P. knowlesi*: prévalence élevée (27% de 960 accès) décrite à Bornéo (Cox-Singh, 2008); diagnostic: PCR; cycle de 24h; dysfonction hépato-rénale, hypotension réfractaire; Traitement?
 - *P. vivax* (Tjitra, 2008; Genton, 2008; Poesoprodjo, 2008): Papouasie. 24% des formes sévères de paludisme (9% chez l'enfant), principalement anémie sévère, détresse respiratoire, coma. Sur 242 décès: 1,6% infectés par *P. vivax*, 2,2% par *P. falciparum*, 2,3% co-infectés.
 - Age: facteur de risque de paludisme sévère (Dondorp, 2008); mortalité = 6,1% chez enfant < 10 ans, 36, 5% après 50 ans. Facteurs prédictifs: coma et acidose métabolique
- **Paludisme d'importation à *P. falciparum*: les facteurs de gravité (Legros, 2007; Mouala, 2008)**
 - 21000 cas: Age, absence de CP, naissance hors zone endémie, Afrique de l'est. Chez VIH+: CD4 < 350, homme

Connaissances des pathologies (2)

- **Dengue: tableaux cliniques de l'adulte et de la personne âgée (Kittigul, 2007; Lee, 2008).**
 - PA: fièvre absente dans 10% des cas; place accrue des co-infections bactériennes, de l'insuffisance rénale, des épanchements pleuraux.
 - Adultes: formes sévères fréquentes an primo-infection avec virémie détectable après défervescence thermique et ASAT > 3N = facteur de sévérité.
- **Cardiopathie chronique chagasique: facteurs prédictifs de mortalité (Rassi, 2007; Theodoropoulos, 2008)**
 - Dysfonction VG à l'écho, TV non soutenue au Holter ECG, IC stade 3-4
 - Absence de bêta-bloquant, recours à la digoxine, hyponatrémie, stade 4 NYHA.

Thérapeutiques (1)

- **Le temps des associations médicamenteuses ?**
 - LV: Stibogluconate de sodium (SGG) 17j + paromomycine 21j > SGG 30j pour taux de guérison et la survie (Melaku, 2007)
 - LCM sévère: antimoniate de méglumine + pentoxifylline (anti-TNF a) > antimoniate seul (Machado, 2007)
 - LCNM: SGG + Imiquod > Imiquod seul ou SGG seul (Arevalo, 2007)
 - Stade neuro trypanosomiase à *T.b gambiense*: Melarsoprol + nifurtimox > melarsoprol seul 10j (Bisser S, 2007); eflornithine + nifurtimox = eflornithine seule pour l'efficacité, > pour les effets indésirables (Priotto, 2007)
 - Sécurité des associations d'anti-helminthiques (Mohammed, 2008)

Thérapeutiques (2)

- **Un rôle croissant pour l'azythromycine**
 - Diarrhée du voyageur: > FQ en zone de *C. jejuni* prédominant (Asie du sud), = FQ en zone d'ETEC prédominant. Monoprise 1g > 500 mg/j x 3j (Sanders, 2007; Tribble, 2007)
 - Fièvre typhoïde multi-résistante: azythromycine 7 j > FQ et = gatifloxacine (Parry, 2007; Doleck, 2008).
 - Leptospirose et scrub typhus : azythromycine 500 mg / j pendant 3 j > doxycycline

Thérapeutiques (3)

- **Traitement du paludisme à *P. vivax* (Goller, 2007):**
 - méta-analyse incluant 11 ERC et 8 études observationnelles conclue à la nécessité d'un dosage individualisé de la primaquine en fonction de l'origine géographique (Thaïlande > Indé, Brésil) et au poids du patient. Poso: 0,5 mg/kg/j + 1 mg/kg au-delà de 60 kgs pendant 14j
- **Paludisme sévère à *P. falciparum*:**
 - méta-analyse (Jones 2007) chez l'adulte principalement, en Asie: artesunate IV > quinine IV pour le taux de mortalité (RR= 0.62) et l'hypoglycémie (RR= 0,46).
 - Formes intra-rectales de la quinine et des DA / formes IV (Achan, 2007; Gomes, 2008; Karunajeewa (2007): Quinine IR = Quinine IV pour la mortalité dans le neuropaludisme de l'enfant; Artesunate IR > Quinine IV et DA IV pour le tx de réduction parasitaire à 12 et 24 h.

Conclusions (1)

■ Limites de l'étude:

- > VIH/TB
- > Pathologies chroniques non transmissibles
- > Biais de publication: pas évalué
- > Niveau de preuve ? peu d'essais RC en double insu de grande ampleur

Conclusions (2)

■ Questions de recherche: exemples

- > Pathologies du voyageur immunodéprimé (non VIH) co-infecté: greffé, drépanocytaire, ..
- > Intérêt de l'azythromycine dans le traitement présomptif des fièvres tropicales (antagonisme in vitro C3G/doxy)
- > Maladie de Chagas chronique: association médicamenteuse benznidazole + nifurtimox ?