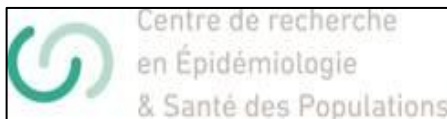


« *Le meilleur 2024* *en médecine tropicale et du voyage* »

Pr. Stéphane Jauréguiberry

- Service des maladies infectieuses et médecine tropicale, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
- CESP INSERM / Université Paris Saclay, France
 - Centre National de Référence du Paludisme
 - Société de Médecine des Voyages



ePILLY Trop

Maladies infectieuses tropicales



3^e édition web

mise à jour juin 2022

www.infectiologie.com

avec le soutien de



Le Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
La Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale (SFMTSI)
La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
La Société de Médecine des Voyages (SMV)

ont la joie de vous annoncer la sortie de la 3^e édition web du

ePILLY Trop

le jeudi 16 Juin 2022 lors des 23^{es} Journées Nationales d'Infectiologie à Bordeaux.

L'ePILLY Trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale collectif, gratuit et accessible en ligne du CMIT, de la SFMTSI, de la SPILF et de la SMV. Il est destiné avant tout aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du « Sud » mais aussi aux collègues du « Nord » amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des migrants et des voyageurs. Le format se veut pratique et didactique avec des recommandations tenant compte du niveau de recours sanitaire disponible.

L'édition 2022, faisant suite aux éditions de 2012 et 2016, a été revue, augmentée et actualisée. Elle présente des chapitres révisés par de nouveaux ou d'anciens auteurs, tenant compte des évolutions de l'épidémiologie, des capacités de diagnostic et de thérapeutiques des pays à ressources limitées.

L'utilisation de l'ePILLY Trop est facilitée par des renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Quatre-vingt-sept cas cliniques présentés à la fin du sommaire permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.

Connection (accès gratuit) :

<https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>

Afin de bénéficier de l'ouverture directe des 87 cas cliniques du sommaire, il est indispensable de garder le fichier PDF «Livre_ePILLYtrop2022.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop2022» ensemble dans un même dossier.

Éditions Alinéa Plus • 8 rue Froidevaux 75014 Paris • contact@alineaplus.fr

Zones à risque de paludisme

3,2 milliards personnes exposées

En 2023 :

263 millions de cas

597 000 décès

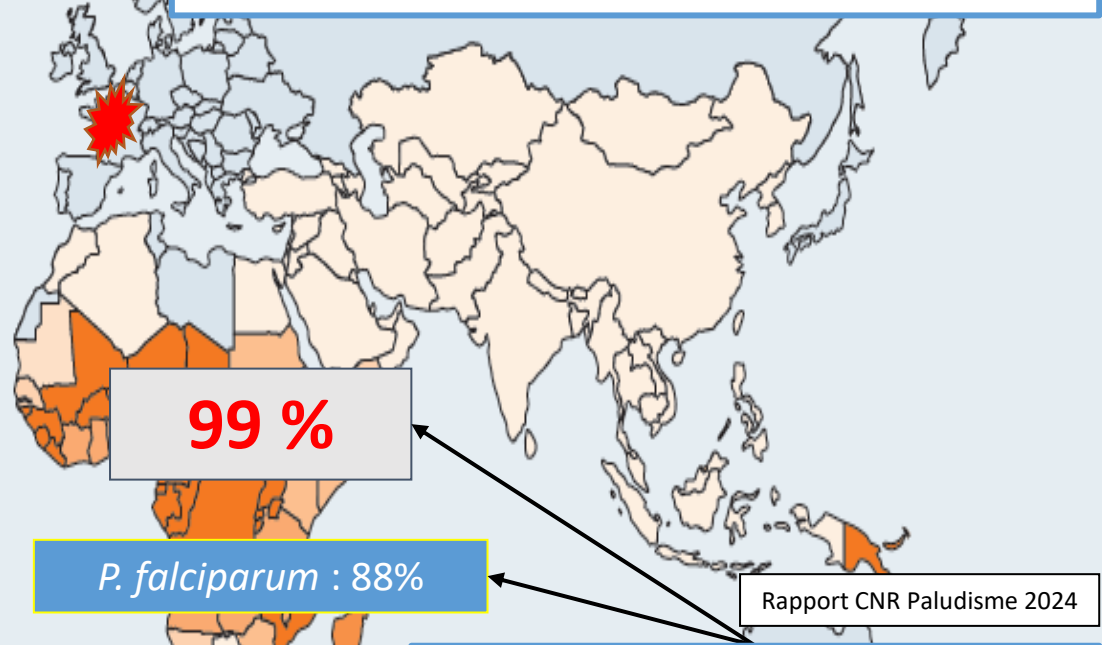
(ASS : 246 M/569 000 décès)

Emergences :

Résistance vectorielle

Modifications comportementales vectorielles

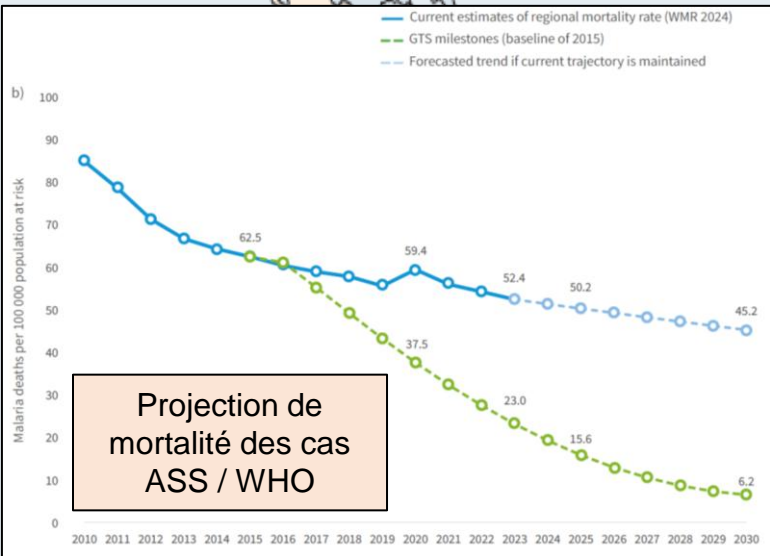
Résistances ACT



99 %

P. falciparum : 88%

Rapport CNR Paludisme 2024

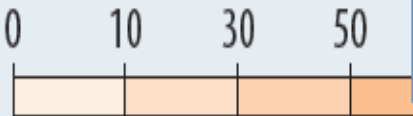


Projection de mortalité des cas ASS / WHO

GTS : Global Technical Strategy for malaria 2016-2030

WHO. World Malaria Report. 2022 et 2024

Incidence de l'accès pour 100 WHO 2020



A l'importation
 Environ 6100 cas en 2023
 512 cas graves
 En augmentation
 (2000 : 5% - 2023 : 17%)
 Létalité : 0,4%, c/o PG : 3,7%

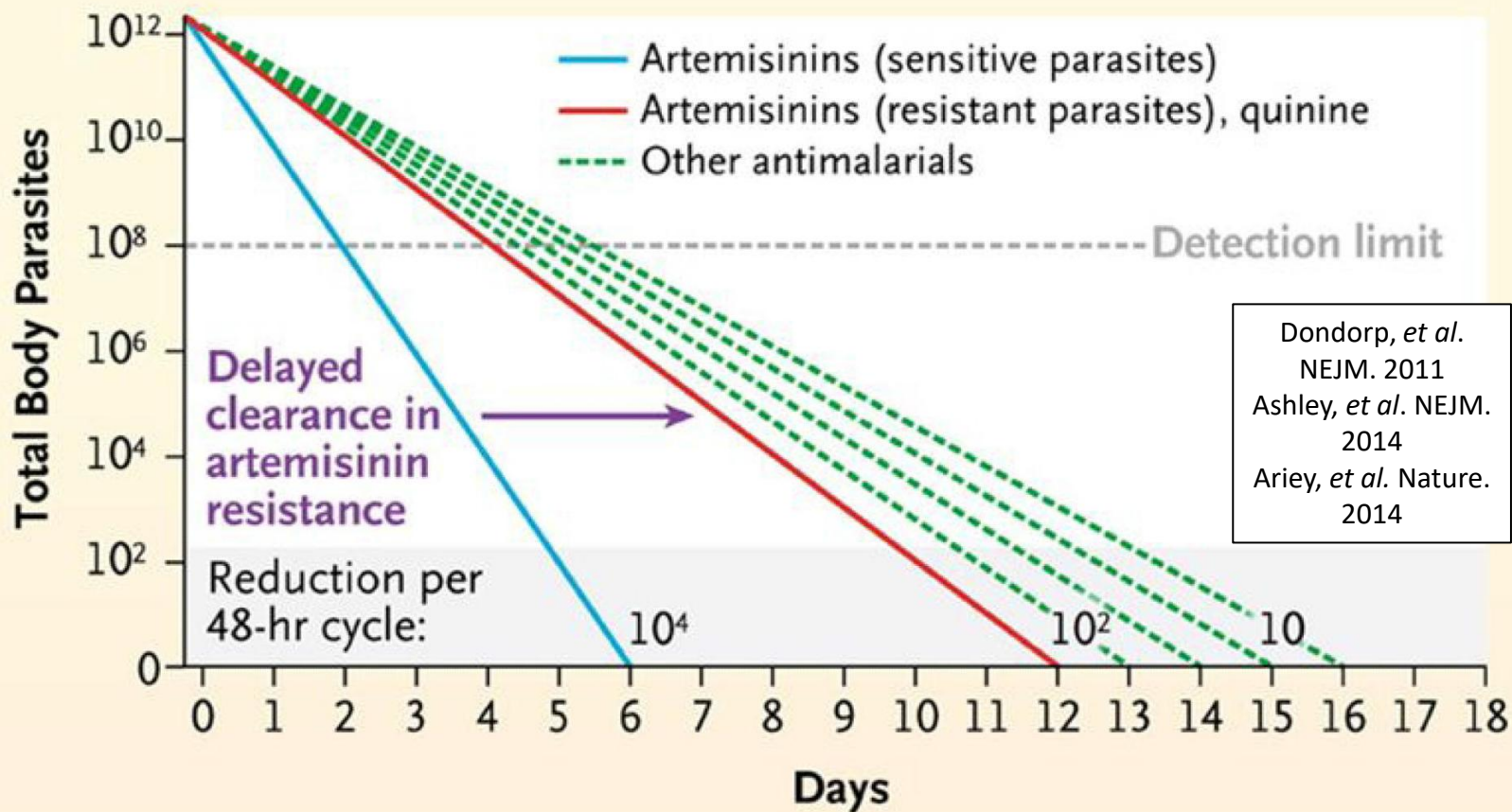
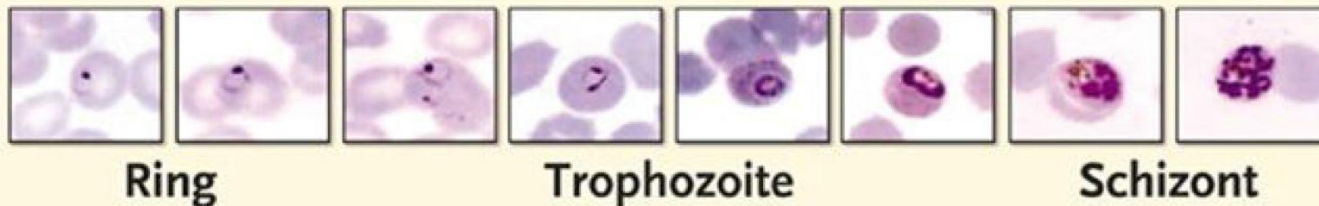
Witkowski, *et al.* LID. 2013

Artemisinins against artemisinin-sensitive

Artemisinins against artemisinin-resistant

Most antimalarials

$\frac{1}{2}$ vie
d'élimination
> 5h



Rwanda 2020, >500 souches, PS/ACT

Mutation *PfKelch13* R561H

Clonale *de novo* : 7,5%

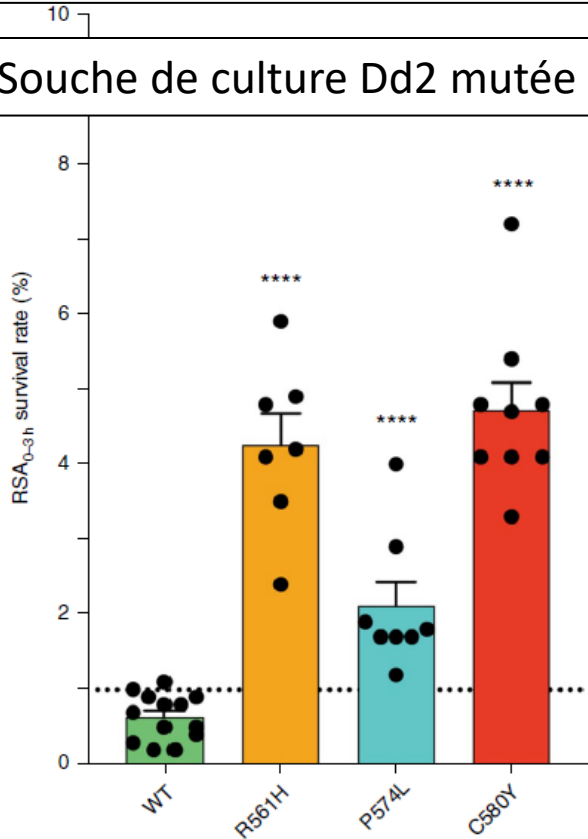
Associée à la résistance

Pas d'échec clinique (pour le moment...) : > 95%

➔ Drogue partenaire

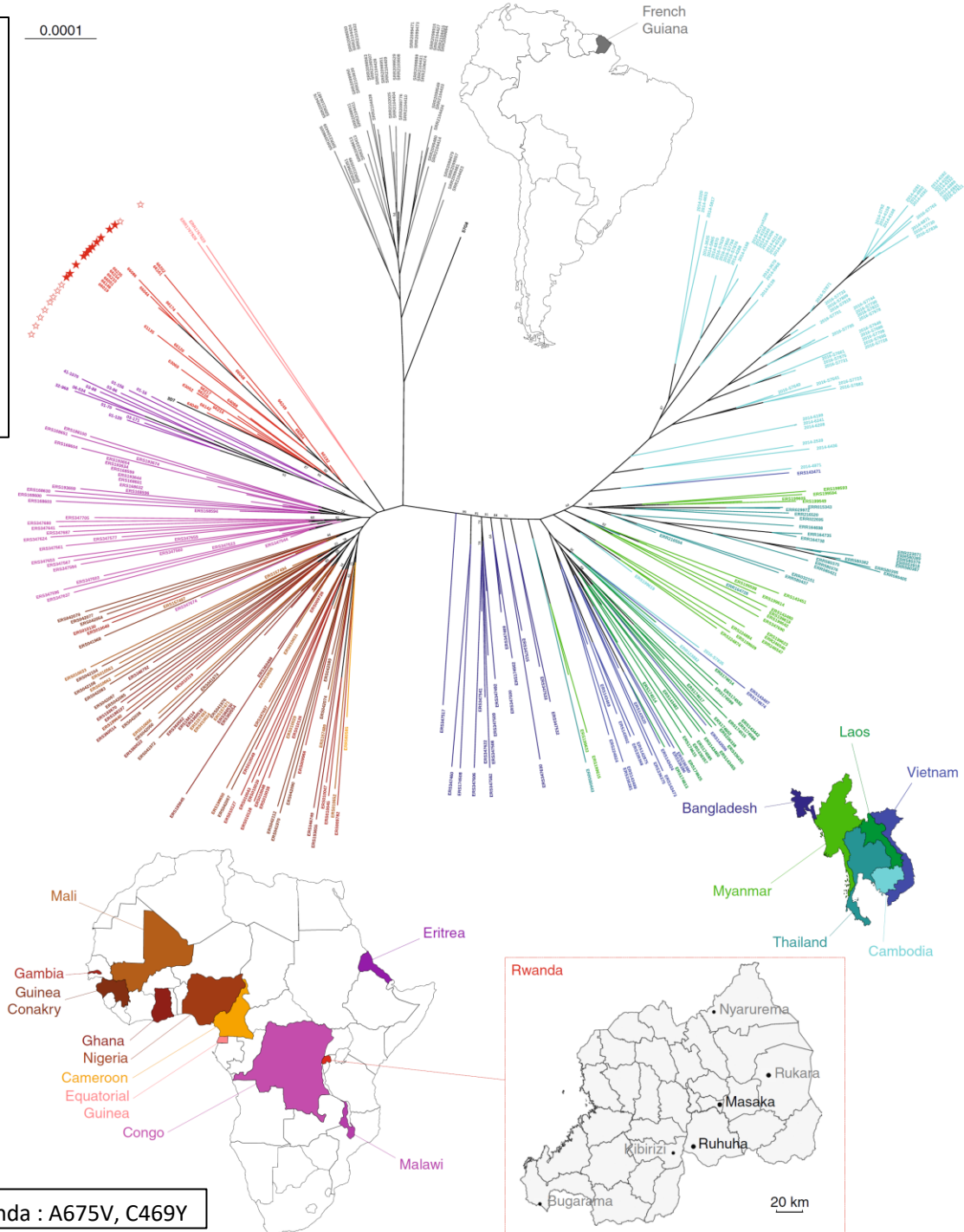
➔ Immunité populationnelle

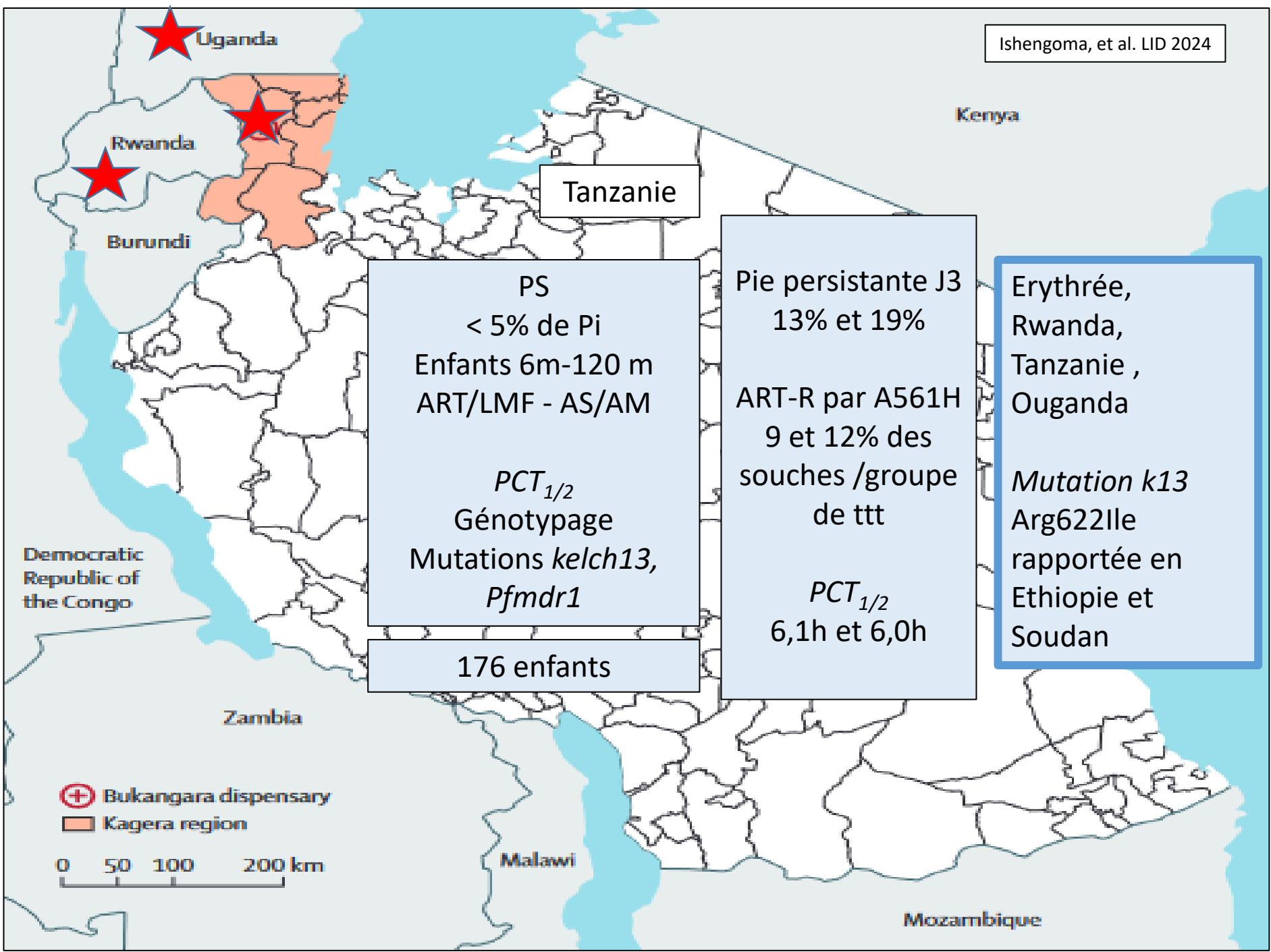
Souche de culture Dd2 mutée



Uwimana et al. Nat Med. 2020

Balikagala. NEJM. 2021. Ouganda : A675V, C469Y





PS
 < 5% de Pi
 Enfants 6m-120 m
 ART/LMF - AS/AM

$PCT_{1/2}$
 Génotypage
 Mutations *kelch13*,
Pfmdr1

176 enfants

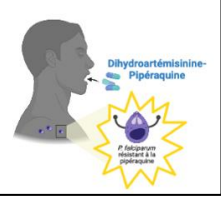
Pie persistante J3
 13% et 19%

ART-R par A561H
 9 et 12% des
 souches /groupe
 de ttt

$PCT_{1/2}$
 6,1h et 6,0h

Erythrée,
 Rwanda,
 Tanzanie ,
 Ouganda

Mutation *k13*
 Arg622Ile
 rapportée en
 Ethiopie et
 Soudan

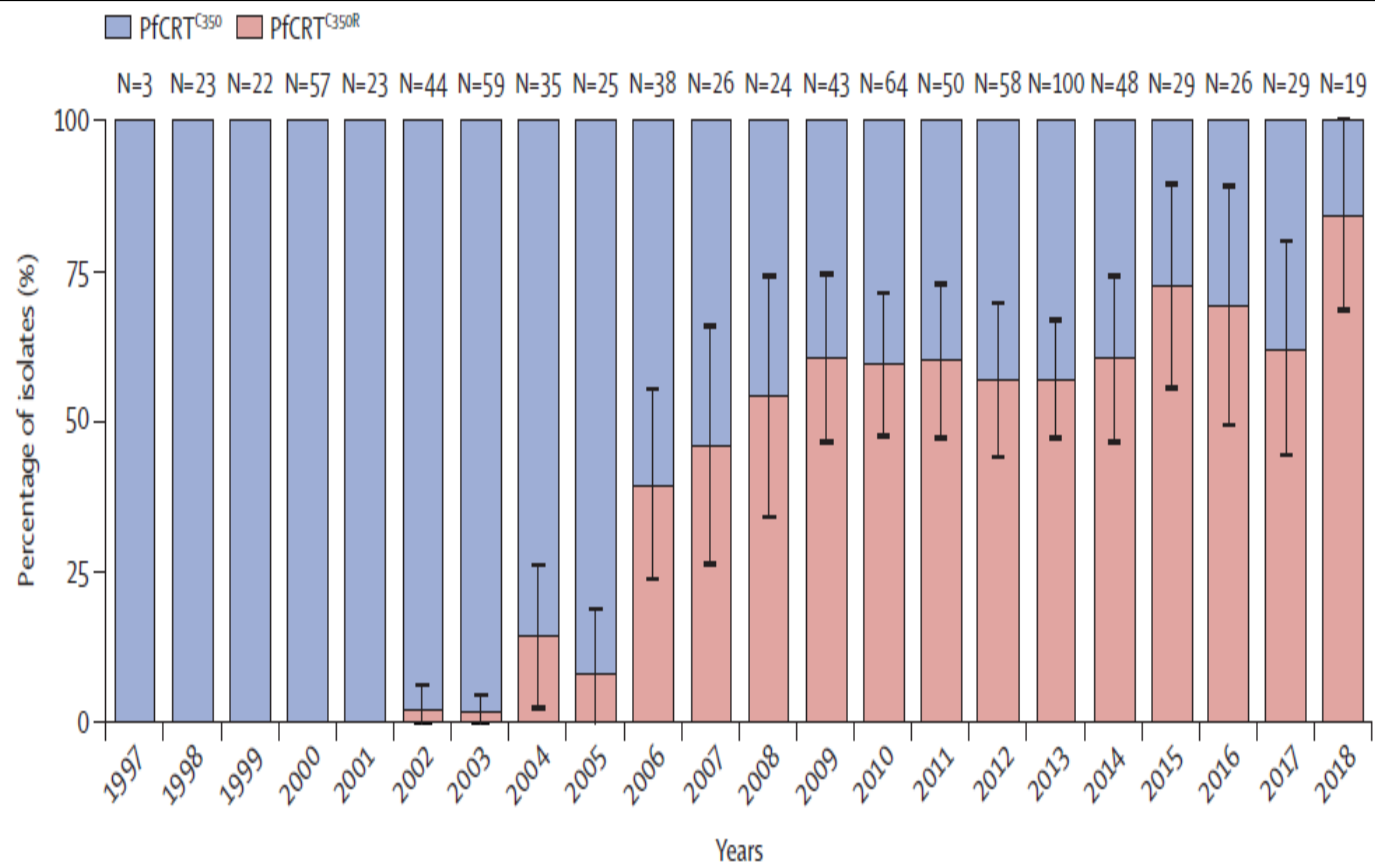
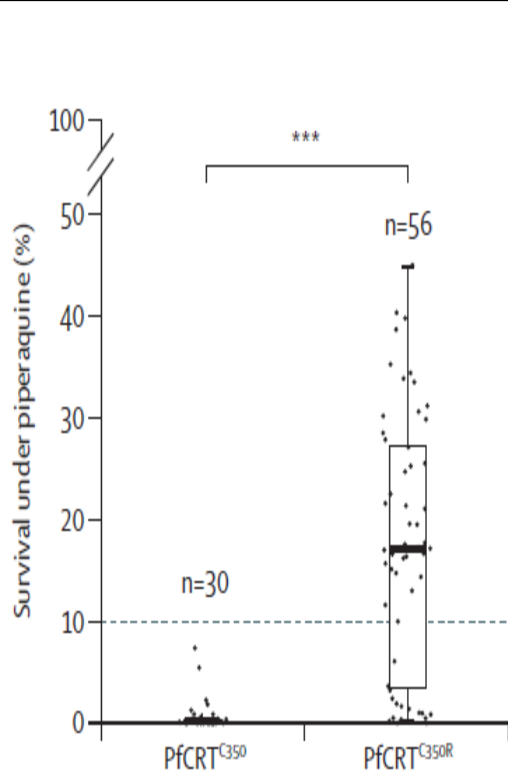


Résistance à la Pipéraquline et évolution du statut de l'allèle *pfCRT*₃₅₀, Guyane Française, 1997-2018

Florimond, et al. LID. 2024

- 47% (40/86) des isolats cliniques sont résistances à la PPQ *in vitro*

- Associé à la mutation *pfCRT*_{C350R} et amplifications de *pfpm2* et *pfpm3*
- Associé aux échecs de traitement par DH/PPQ



Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial

Mehreen S Dattoo*, Magloire H Natama*, Athanase Somé, Ousmane Traoré, Toussaint Rouamba, Duncan Bellamy, Prisca Yameogo, Daniel Valia, Moubarak Tegneri, Florence Ouedraogo, Rachidatou Soma, Seydou Sawadogo, Faizatou Sorgho, Karim Derra, Eli Rouamba, Benedict Orindi, Fernando Ramos Lopez, Amy Flaxman, Federica Cappuccini, Reshma Kailath, Sean Elias, Ekta Mukhopadhyay, Andres Noe, Matthew Cairns, Alison Lawrie, Rachel Roberts, Innocent Valéa, Hermann Sorgho, Nicola Williams, Gregory Glenn, Louis Fries, Jenny Reimer, Katie J Ewer, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill, Halidou Tinto

Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial

Mehreen S Dattoo*, Hamtandi Magloire Natama*, Athanase Somé†, Duncan Bellamy†, Ousmane Traoré, Toussaint Rouamba, Marc Christian Tahita, N Félix André Ido, Prisca Yameogo, Daniel Valia, Aida Millogo, Florence Ouedraogo, Rachidatou Soma, Seydou Sawadogo, Faizatou Sorgho, Karim Derra, Eli Rouamba, Fernando Ramos-Lopez, Matthew Cairns, Samuel Provstgaard-Morys, Jeremy Aboagye, Alison Lawrie, Rachel Roberts, Innocent Valéa, Hermann Sorgho, Nicola Williams, Gregory Glenn, Louis Fries, Jenny Reimer, Katie J Ewer, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill‡, Halidou Tinto‡

Lancet Infect Dis 2022;
22: 1728–36

- Vaccins antiparasitaires : enfants Burkina, 5-17 mois
 - 2021 → R21/Matrix M, 3 doses, 77% EV à M6
 - 2022 → R21/Matrix M, différentes doses, boost à 1 an à 50 µg : CSP, EV maintenue > 75% à 1 an (24 mois)

Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial

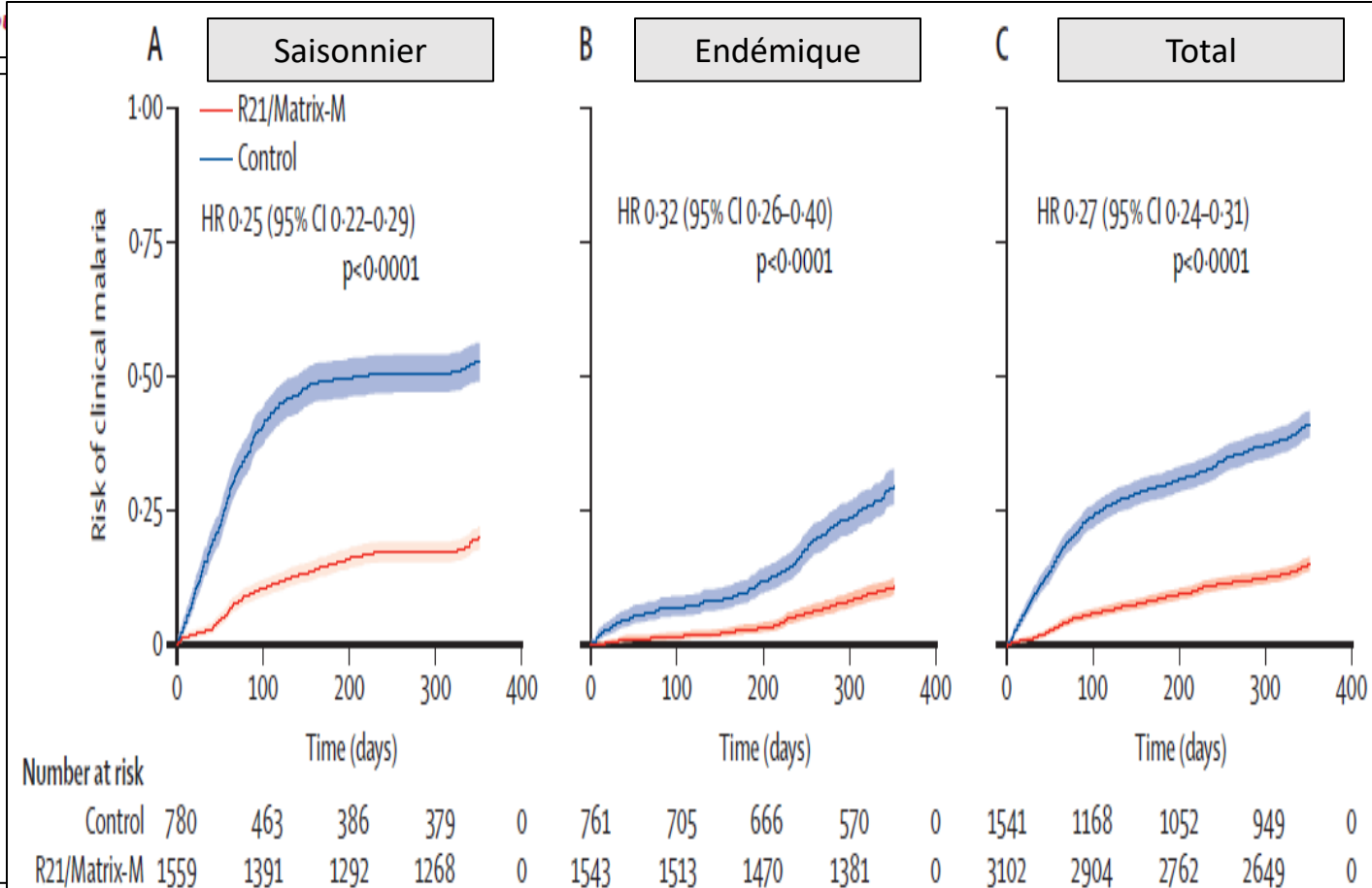
Lancet 2024; 403: 533-44

Mehreen S Dattoo, Alassane Dicko*, Halidou Tinto*, Jean-Bosco Ouédraogo, Mainga Hamaluba†, Ally Olotu†, Emma Beaumont, Fernando Ramos Lopez, Hamtandi Magloire Natama, Sophie Weston, Mwajuma Chemba, Yves Daniel Compaore, Djibrilla Issiaka, Diallo Salou, Athanase M Some, Sharon Omenda, Alison Lawrie, Philip Bejon, Harish Rao, Daniel Chandramohan, Rachel Roberts, Sandesh Bharati, Lisa Stockdale, Sunil Gairola, Brian M Greenwood, Katie J Ewer‡, John Bradley, Prasad S Kulkarni, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill, the R21/Matrix-M Phase 3 Trial Group

5477 enfants 5 à 36 mois
 Burkina
 vs. Vaccin rage
 2:1, M à 50 µg
 3 injections à 1 mois
 Rappel à 1 an

 Tolérance
 Immunogénicité
 EV

 Sites transmission
 saisonnière ou pérenne



Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against malaria in healthy adults and women anticipating pregnancy in Mali: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials

Lancet Infect Dis 2024

Published Online

August 14, 2024

*Halimatou Diawara**, *Sara A Healy**, *Agnes Mwakingwe-Omari*, *Djibrilla Issiaka*, *Aye Diallo*, *Seydou Traore*, *Ibrahim H Soumbounou*, *Santara Gaoussou*, *Irfan Zaidi*, *Almahamoudou Mahamar*, *Oumar Attaher*, *Michal Fried*, *Blair J Wylie*, *Rathy Mohan*, *Viyada Doan*, *Justin Y A Doritchamou*, *Amagana Dolo*, *Robert D Morrison*, *Jing Wang*, *Zonghui Hu*, *Kelly M Rausch*, *Amatigue Zeguime*, *Tooba Murshedkar*, *Natasha KC*, *B Kim Lee Sim*, *Peter F Billingsley*, *Thomas L Richie*, *Stephen L Hoffmant*, *Alassane Dicko†*, *Patrick E Duffy†*, for the PfSPZ Vaccine Study Team‡

–2024 → PfSPZ : sporozoïtes entiers irradiés, EV 86%, chez FE

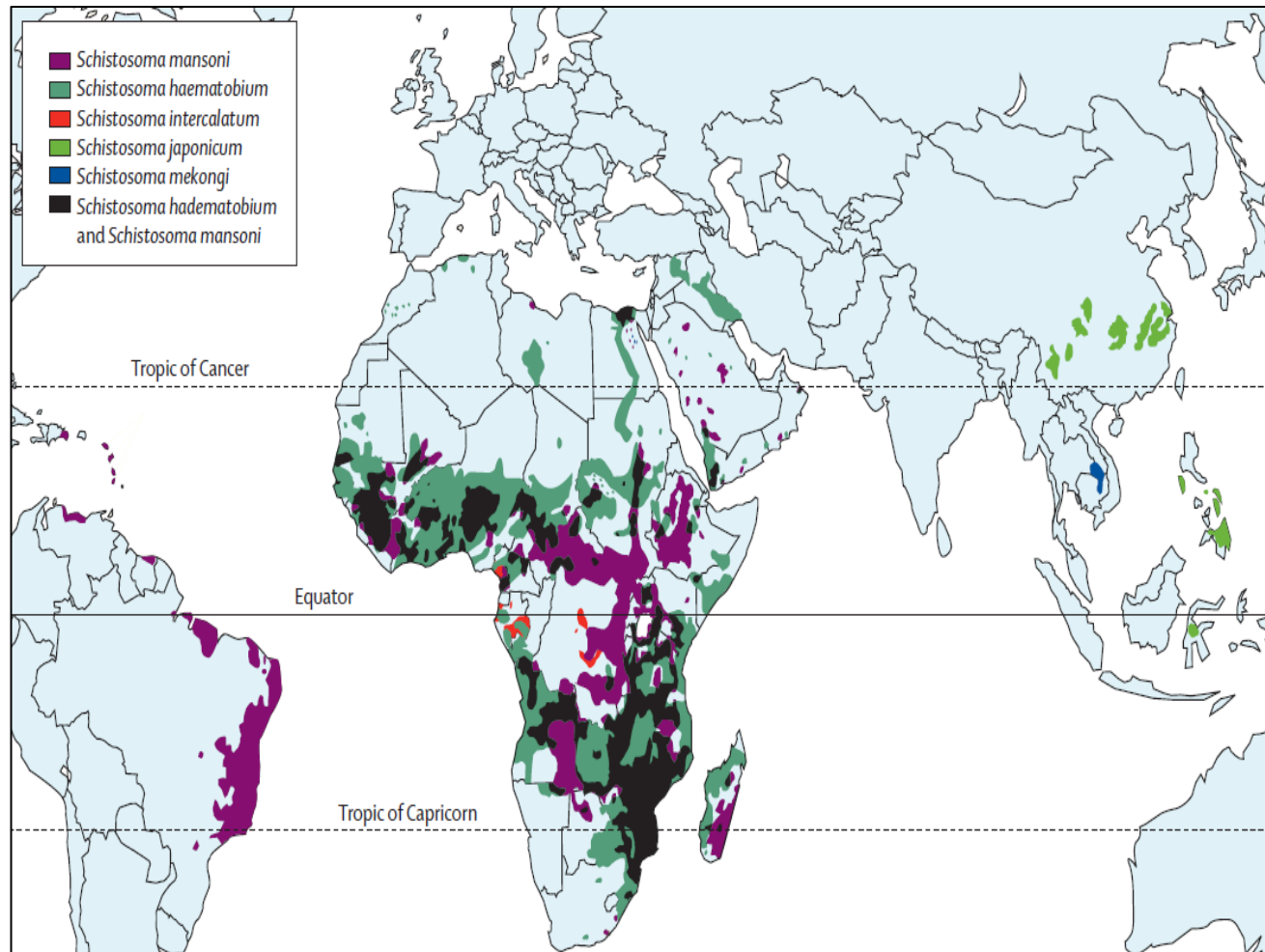
La schistosomose : une parasitose majeure...toujours !

Schistosomose ou bilharziose :

- 600-800 millions personnes vivant en zone d'endémie
- 78 pays
- Malades : 220 millions
- Morbidité : 20 millions
- Mortalité : 20 000 à 200 000 personnes/an

90% : ASS

Répartition variable



En Europe...l'épidémie négligée ?

Maladie d'importation en général !!
Corse : Cavu 2013, 2015...

En pays non endémique : séroprévalence 24,1% chez des migrants
d'Afrique Sub-Saharienne

(Asundi, *et al.*, Lancet Global Health, 2019)

Méta analyse 88 études

Prévalence chez les migrants :

France

(Deniaud, *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020)

9%

(Dg/EPU)

Espagne

(Roca, *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002)

15%

Allemagne

(Theuring, *et al.* Eur J Epidemiol. 2016)

ASS : 25%

Suisse

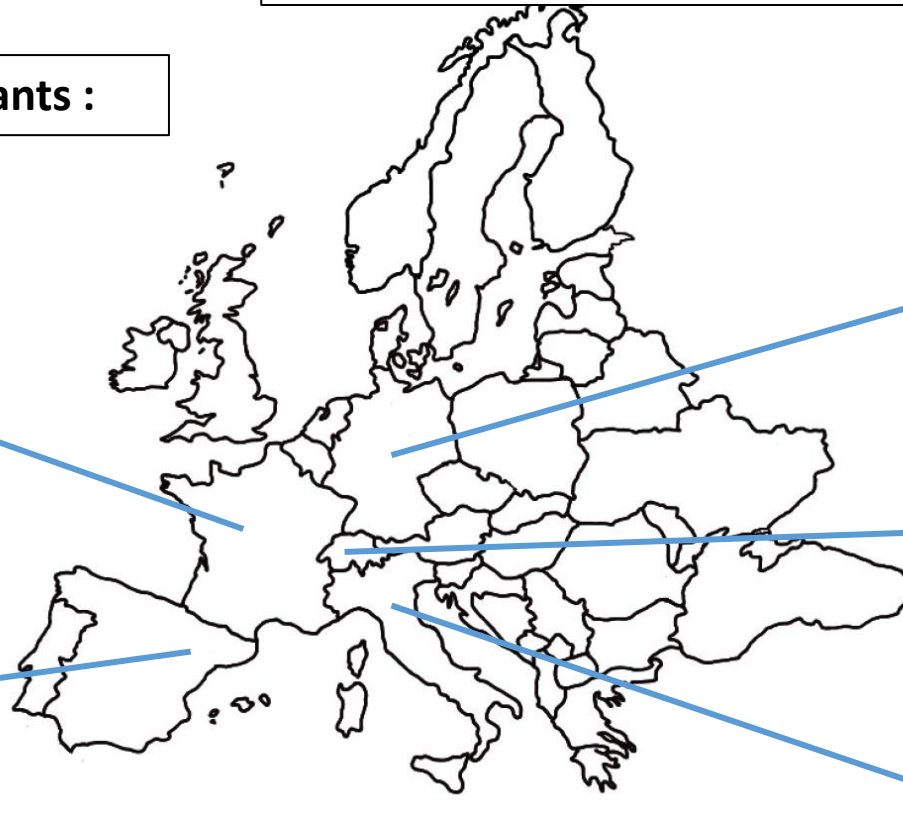
(Chernet, *et al.* Int J Public Health. 2017)

42%

Italie

(Beltrame, *et al.* Eur J Epidemiol. 2017)



34%



Répartition *mansoni* / *haematobium* variable en fonction des pays de provenance.

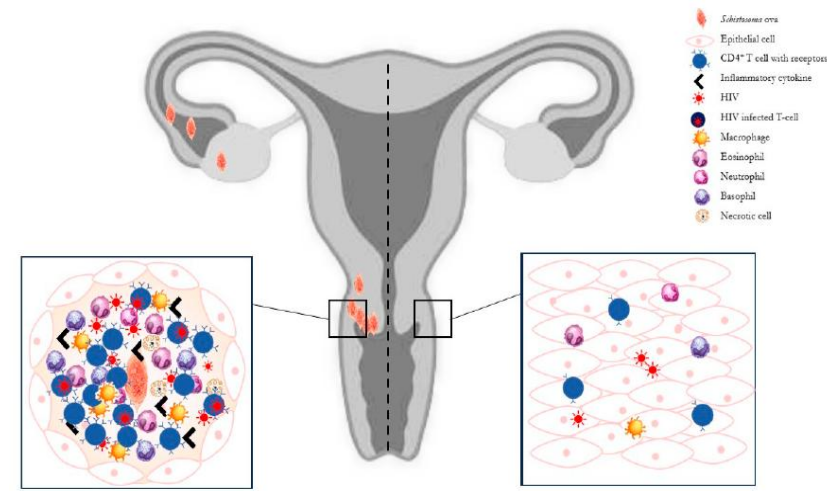
Review

Female Genital Schistosomiasis: A Neglected among the Neglected Tropical Diseases

Benedetta Rossi ^{1,2,*} , Letizia Previtali ^{1,†}, Martina Salvi ^{1,†}, Roberta Gerami ¹, Lina Rachele Tomasoni ³ and Eugenia Quiros-Roldan ¹ 

Localization of FGS	Percentage of Women with Gynecological Sites Affected by Schistosome	Associated Signs and Symptoms
Ovary	37.7%	Ovarian masses, lower abdominal pain, pseudo tumors
	33%	
	12.1%	
Fallopian tubes	24%	Infertility, sub-fertility, tubal adnexal masses, lower abdominal pain, ectopic pregnancy, salpingitis
	17%	
	4.3%	
Uterus	35.9%	Dysmenorrhea, menorrhagia, pelvic pain
	18%	
	15.5%	
Cervix	25%	Contact bleeding, dyspareunia, cervical polyps, cervical dysplasia, chronic cervicitis, infertility, sub-fertility
	54.3%	
Vagina	1%	Abnormal vaginal discharge, vaginal polyps, itching, polypous/papillomatous tumor, warts, recto-vaginal fistulas
Vulva	2.6%	Vulval itching, warts, plaques, bleeding pseudotumoural mass
	6%	
	5.2%	
Perineum	1.7%	Warts

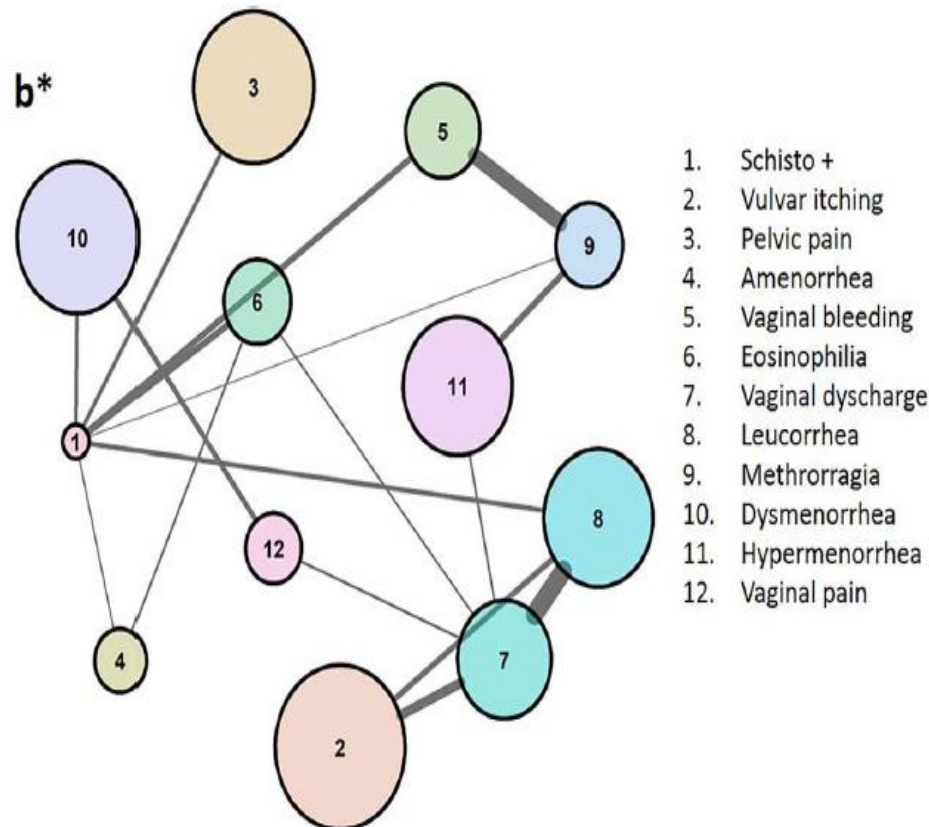
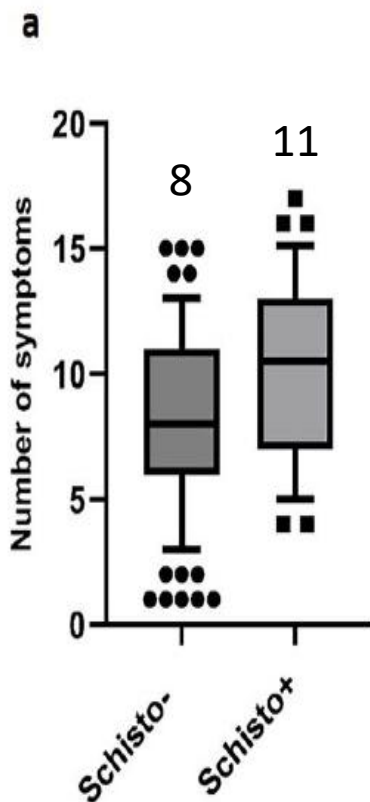
FGS : 75% ? *Sh* pays endémique
 Atteinte gynéco sans atteinte urinaire
 VIH ++
 FGS favorise HPV ? → Néo col ?
 Troubles en tous genres



Research Letter

Female genitourinary schistosomiasis-related symptoms in long-term sub-Saharan African migrants in Europe: a prospective population-based study

Sílvia Roure, PhD^{1,2,3,*}, Xavier Vallès, PhD^{1,2,4}, Olga Pérez-Quílez, BSc¹,



134 ♀
40,5 ans
EU depuis 14 (9-19)
Sénégal, Gambie

Séro ⊕ : 28,4% (34)
10 : 78,5% OR : 2,6
8 : 73,7% OR : 3,4
7 : 65,8% OR : 2,5
4 : 47,4% OR : 3,9
6 : 55,3% OR : 4,3
Infertilité : 55%

5/7 : anomalies
colposcopie

GYNOBIZH : Schistosomose génitale féminine des femmes migrantes, une étude pilote

Emma Oliosi - CCA – Service des Maladies infectieuses et tropicales – Hôpital Bicêtre
Promoteur : AP-HP / Responsable scientifique : Pr Stéphane Jauréguiberry / Suivi recherche : DRCI-URC Bicêtre

SGF : prévalence 5-75% en pays endémique. **Très peu de données en pays non endémique chez les migrantes**, inconnue des gynécologues.

→ l'une des atteintes de schistosomose les plus **négligées** !

Méthodes diagnostiques :

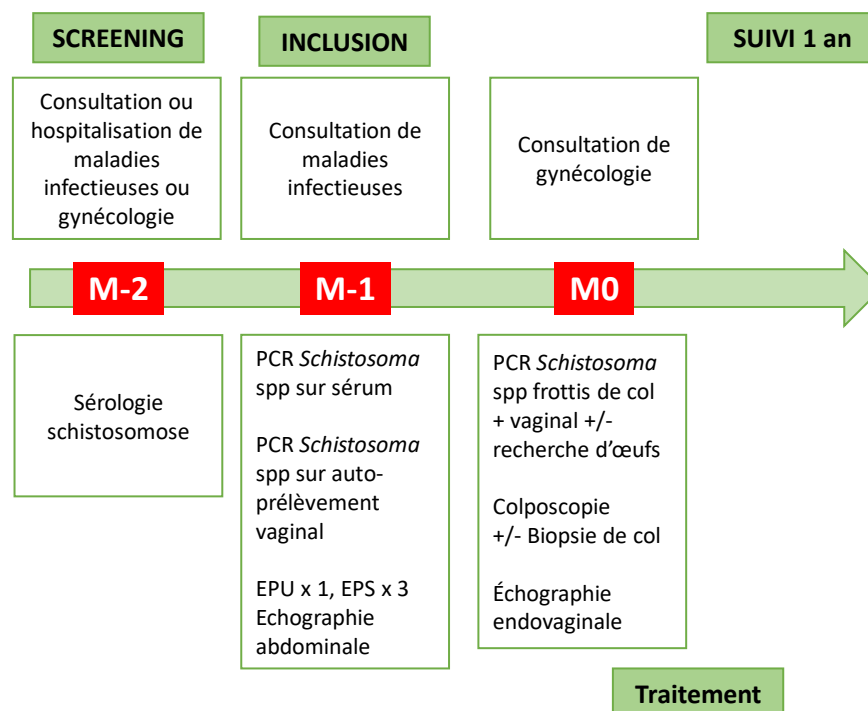
- Coloscopie +/- biopsie = gold-standard en Afrique
- Frottis, auto-prélèvements → examen direct / PCR

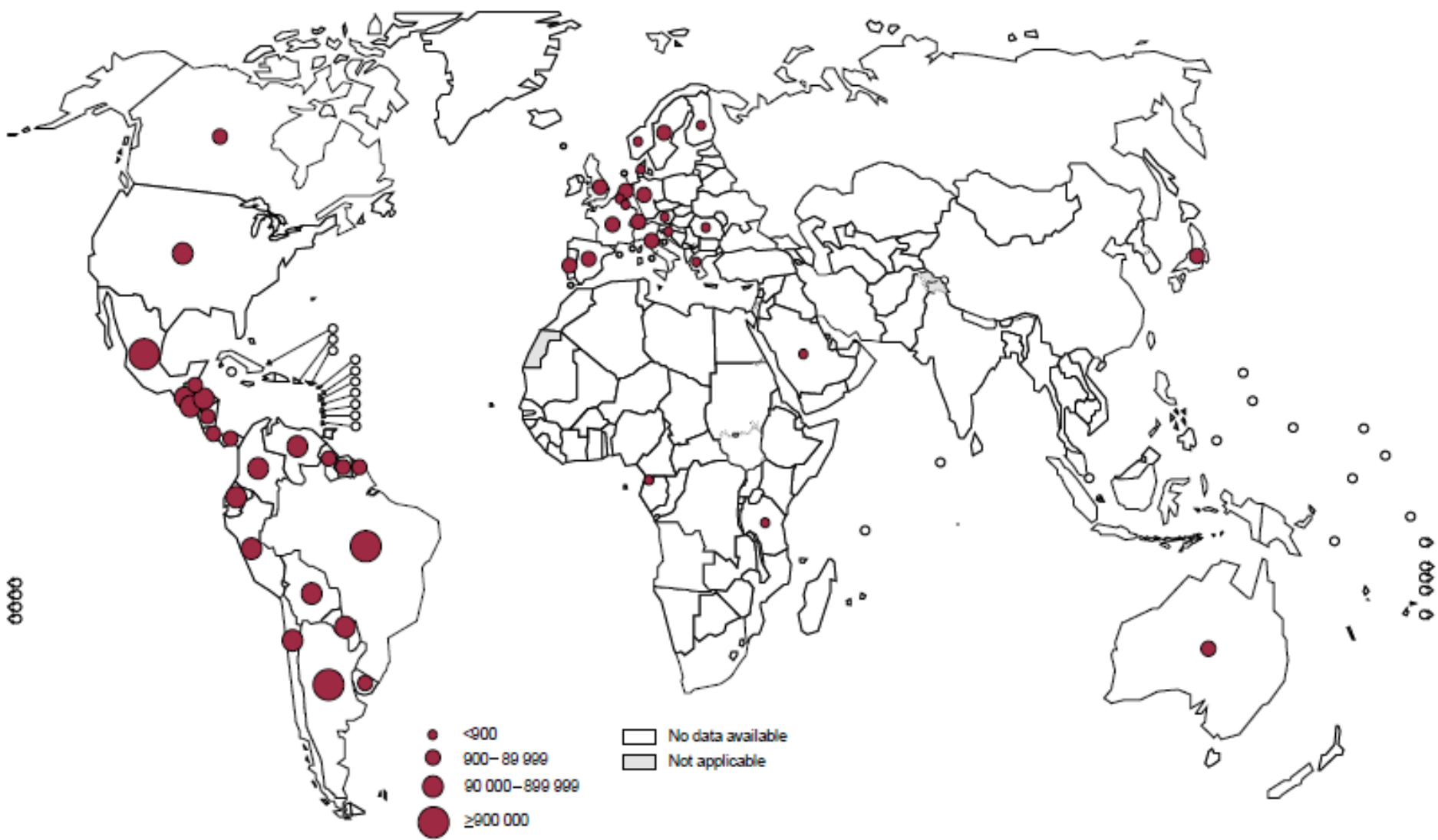
Objectif principal : déterminer la **fréquence des atteintes génitales basses** dues à la schistosomose (périnée, vulve, vagin, col) chez les **femmes migrantes** nées en zone d'endémie et vivant en pays non endémique ayant **une sérologie positive** pour la schistosomose.

Population : femmes **25-65 ans**, sérologie positive pour la schistosomose, consultation en gynéco ou maladies infectieuses.

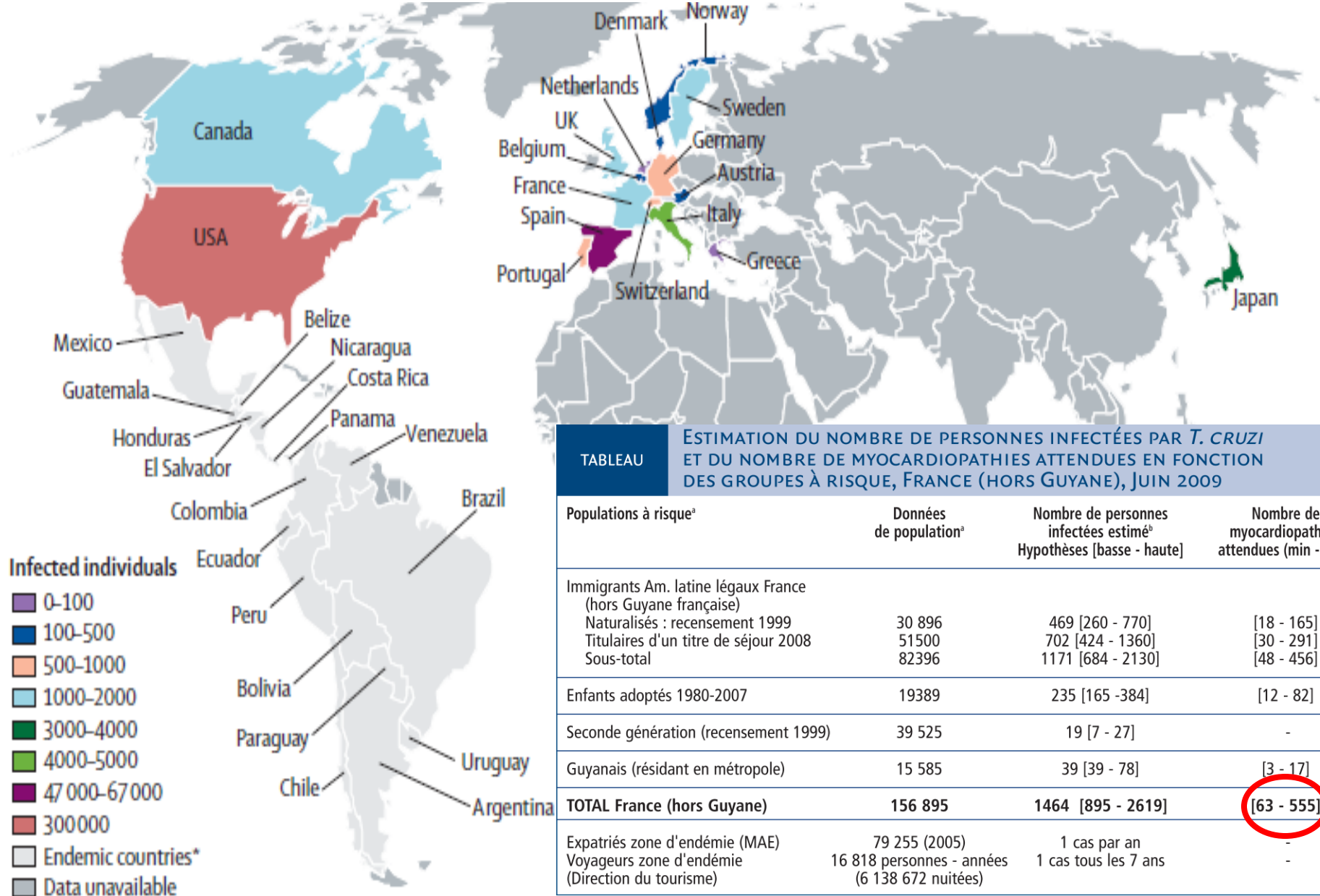
Etude **prospective**, diagnostique, monocentrique.

Objectif = 50 patientes





WHO. 2018



TABEAU ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES INFECTÉES PAR *T. CRUZI* ET DU NOMBRE DE MYOCARDIOPATHIES ATTENDUES EN FONCTION DES GROUPES À RISQUE, FRANCE (HORS GUYANE), JUIN 2009

Populations à risque ^a	Données de population ^a	Nombre de personnes infectées estimé ^b Hypothèses [basse - haute]	Nombre de myocardopathies ^c attendues (min - max)
Immigrants Am. latine légaux France (hors Guyane française)			
Naturalisés : recensement 1999	30 896	469 [260 - 770]	[18 - 165]
Titulaires d'un titre de séjour 2008	51500	702 [424 - 1360]	[30 - 291]
Sous-total	82396	1171 [684 - 2130]	[48 - 456]
Enfants adoptés 1980-2007	19389	235 [165 - 384]	[12 - 82]
Seconde génération (recensement 1999)	39 525	19 [7 - 27]	-
Guyanais (résidant en métropole)	15 585	39 [39 - 78]	[3 - 17]
TOTAL France (hors Guyane)	156 895	1464 [895 - 2619]	[63 - 555]
Expatriés zone d'endémie (MAE)	79 255 (2005)	1 cas par an	-
Voyageurs zone d'endémie (Direction du tourisme)	16 818 personnes - années (6 138 672 nuitées)	1 cas tous les 7 ans	-

Rassi et al. Lancet. 2010

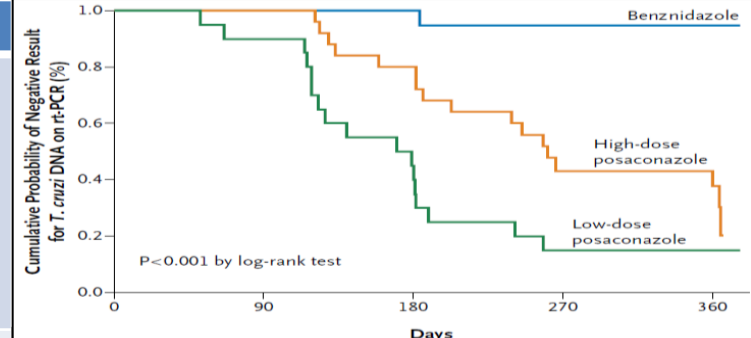
Dejour Salamanca. Bull Soc Pat Ex. 2009

Essai

Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease
 Molina. N Engl J Med. 2014 May 5;370(20):1899-908.
 CHAGASASOL

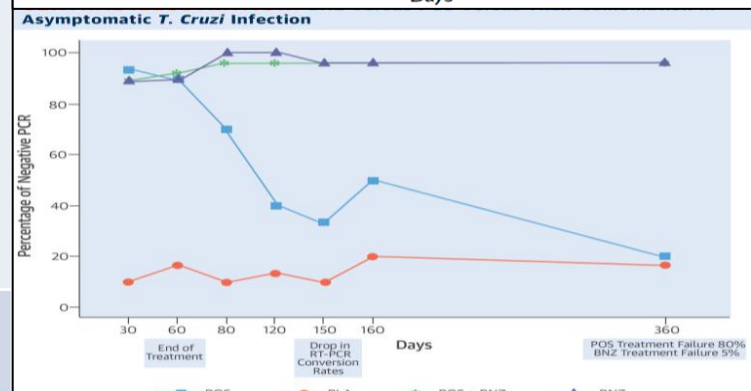
Conclusion

Posaconazole showed antitrypanosomal activity in patients with chronic Chagas' disease. However, significantly more patients in the posaconazole groups than in the benznidazole group had treatment failure during follow-up.



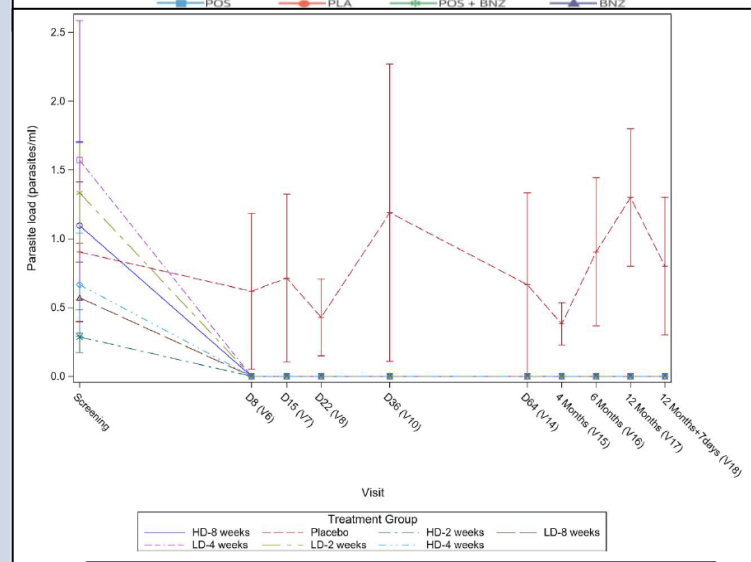
Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial
 Morillo. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 8;69(8):939-947.

No advantages were observed with combined therapy versus benznidazole monotherapy



A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults With Chronic Indeterminate Chagas Disease

Further evaluation is needed to establish fexinidazole's minimum effective dosage and risk-benefit relationship. Results suggest potential for effective treatment regimens <10 days.



Torrico. Clinical Infectious Diseases® 2023;76(3):e1186–e94

FEXI CHAGAS Group

Nitro-imidazolé

In vitro +++

Design

Forte d. : 1800mg/j

Faible d. : 1200mg/j

PCB

2, 4, 8 sem de ttt

Critère

Clairance parasit.

PCR, 12 mois, ITT

4/47 SAE sévère III ou IV

Neutropénie

>15j de traitement forte ou faible dose

Probablement *dose dépendante* des métabolites

➔ Arrêt de tout traitement > 15j

34% (16/47) : cytolyse hépatique

75%(30/40) : SAE psychiatrique ! Et 1 suicide !!

➔ Etudes supplémentaires :

➔ Etudes de doses et durée : ttt court 10 ?

Réponse parasitologique soutenue

66.7% (1200 mg–2 sem.)

100.0% (1800 mg–2 sem.)

Essai

Conclusion

Efficacy and safety of fexinidazole for treatment of chronic indeterminate Chagas disease (FEXI-12): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial
Pinazo. Lancet Infect Dis. 2024 Apr;24(4):395-403. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00651-5.

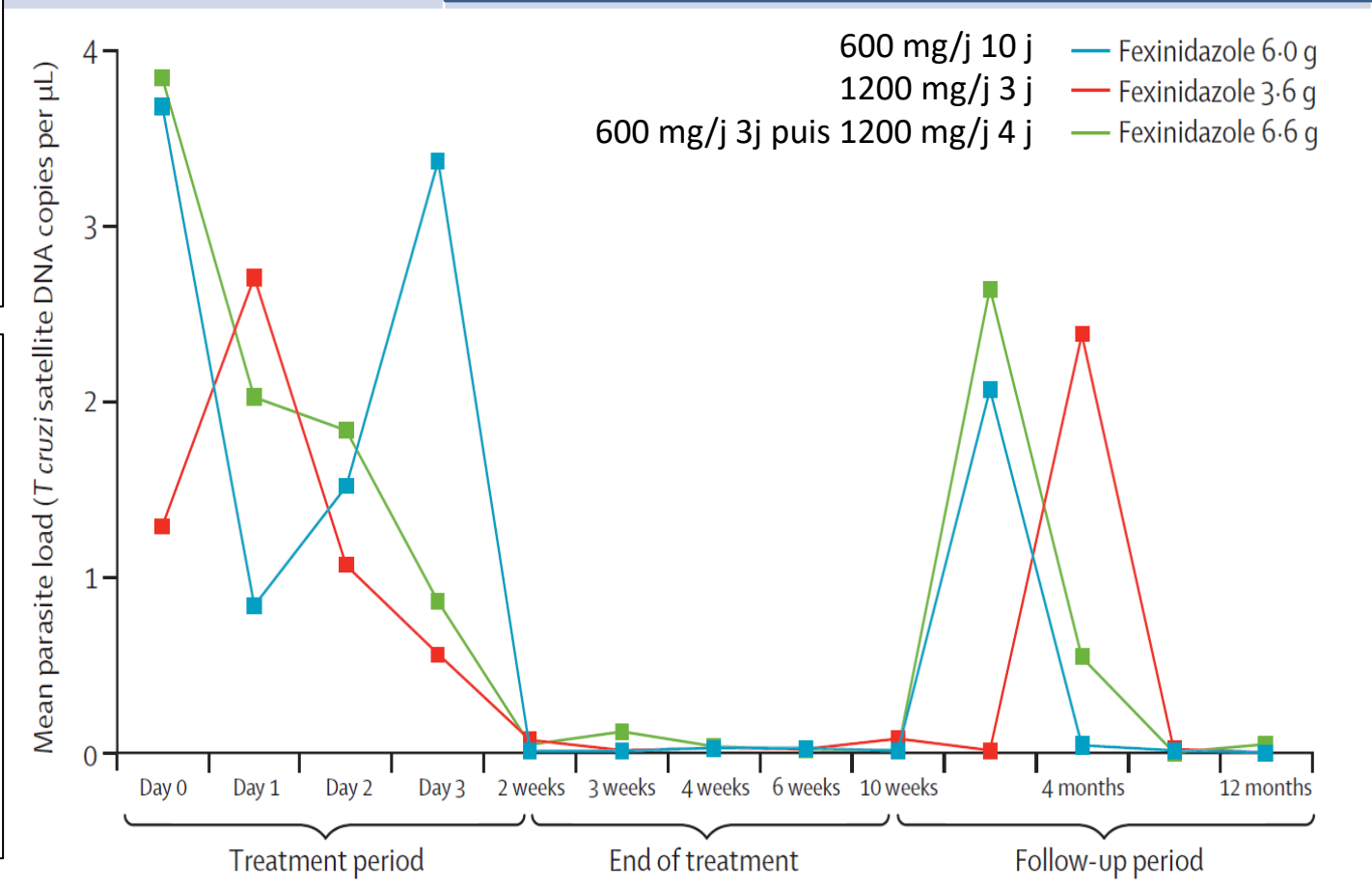
[Empty blue box for conclusion]

MCI
3 groupes
~ 15 malades
6g, 3,6g, 6,6g
Vs.
PCB
Suivi PCR, Tolérance

Tolérance ok :
Céphalées,
nausées...

234 Grade I : 84%
40 Grade II : 14%
7 Grade III : 2%

Efficace mais...



Conclusion 2024...

une belle année ma foi...

- Paludisme Monde et France : moins bien
- Paludisme Monde : enjeu des résistances
- Paludisme prévention : de l'espoir ?

- Bilharziose génitale féminine ZE et ZNE : double peine

- Chagas : pas de nouveau traitement...