

# LES MALADIES VECTORIELLES

EXEMPLE DU PALUDISME EN GUYANE



WHO Collaborating Centre  
for surveillance of antimalarial drug resistance

CNR Paludisme zones endémiques

- Lise MUSSET
- 04 octobre 2019



POUR LA RECHERCHE, POUR LA SANTÉ,  
POUR DEMAIN



Institut Pasteur  
de la Guyane

# Thématiques abordées

- 1. Les maladies vectorielles**
- 2. Le paludisme: généralités**
- 3. Le paludisme en Guyane**
- 4. La résistance aux antipaludiques**
- 5. Le système scolaire acteur de santé publique?**

# 1.1 Les maladies vectorielles (1/2)

## Phlébotomes



Mouche Tsé-tsé



Réduves

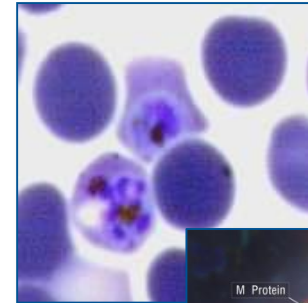
## Moustiques



Simulies

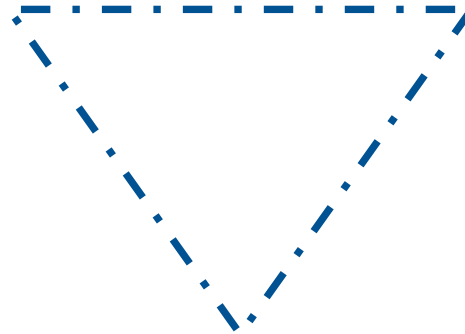
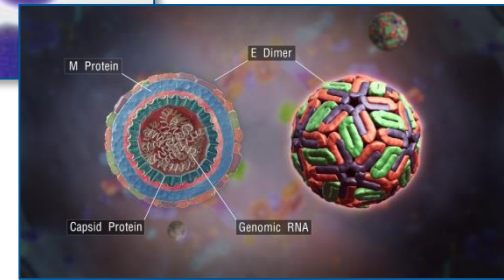
## Parasites

*Plasmodium spp.*  
*Trypanosoma spp.*  
Filariose  
Onchocercose...



## Virus

Dengue  
Chikungunya  
Zika



Humains



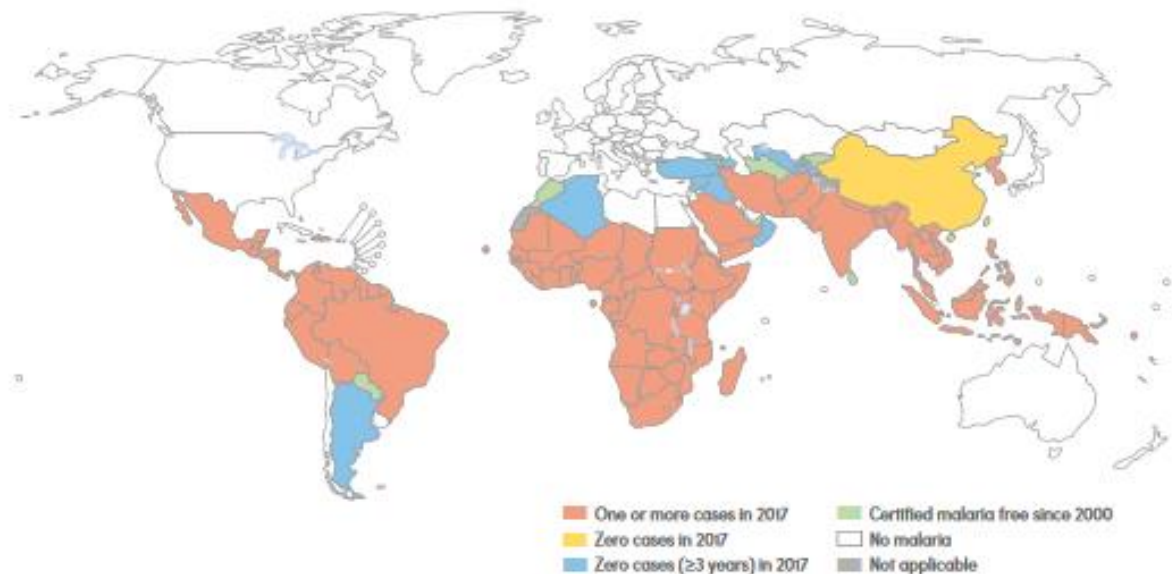
# 1.1 Les maladies vectorielles (2/2)

WHO, 2018

●●● 17% des pathologies infectieuses

●●● Plus mortelle: le paludisme

- 219 millions de cas par an faisant 435 000 morts
- Très concentrés: 15 pays se partageant 80% des cas (Nigéria + Congo = 36%)



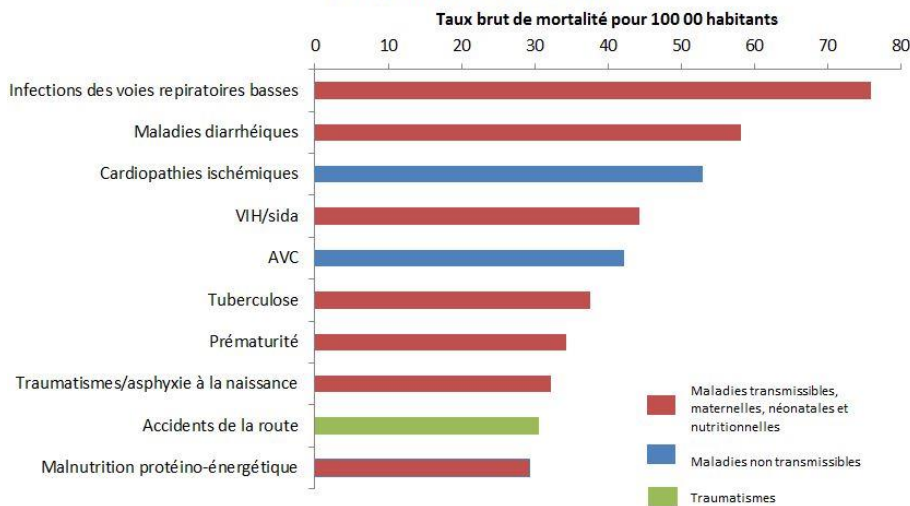
WHO: World Health Organization.

# 1.2 Rappel des causes de mortalité dans le monde

WHO, 2018

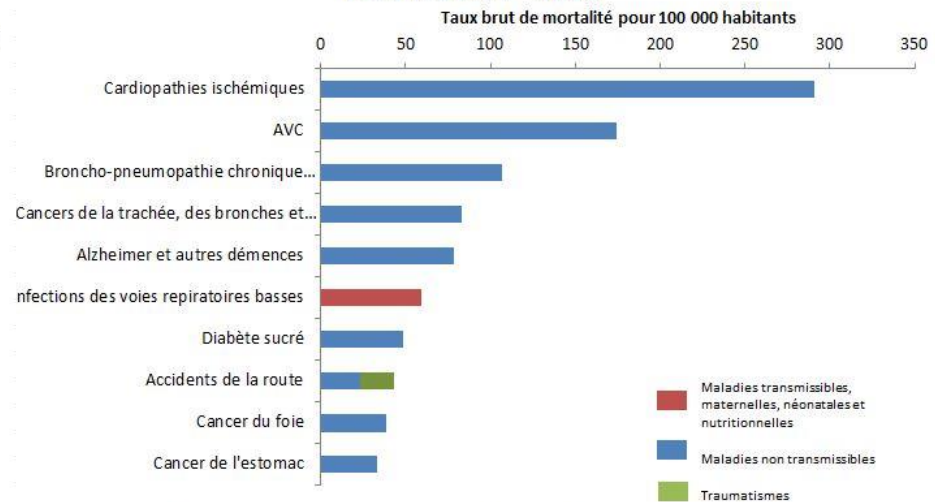
## ●●● Plus le pays à des revenus élevés, moins il y a de maladies infectieuses

Les 10 principales causes de mortalité dans les pays à revenu faible - 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>).

Les 10 principales de causes de mortalité dans les pays à revenu élevé - 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>).

## ●●● Grâce déploiement anti-microbiens + système de soins

# Thématiques abordées

1. Les maladies vectorielles
- 2. Le paludisme: généralités**
3. Le paludisme en Guyane
4. La résistance aux antipaludiques
5. Le système scolaire acteur de santé publique?

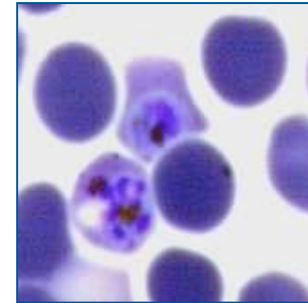
# 2.1 Le paludisme

*Anopheles spp.*

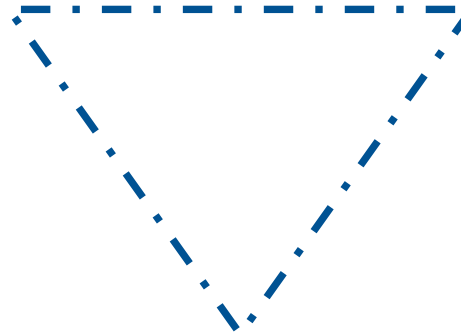


Moustiques

*Plasmodium spp.*



Parasites



Humains



- Plasmodium falciparum*
- Plasmodium vivax*
- Plasmodium malariae*
- Plasmodium ovale*
- Plasmodium knowlesi*

## 2.2 Les acteurs de la transmission

WHO, 2018

### ●●● Le vecteur: les anophèles

- Plusieurs centaines d'espèces
- Savane inondée, forêt, cours d'eau
- Femelle à activité nocturne (milieu de nuit), endophile
- Piqûre inclinée caractéristique



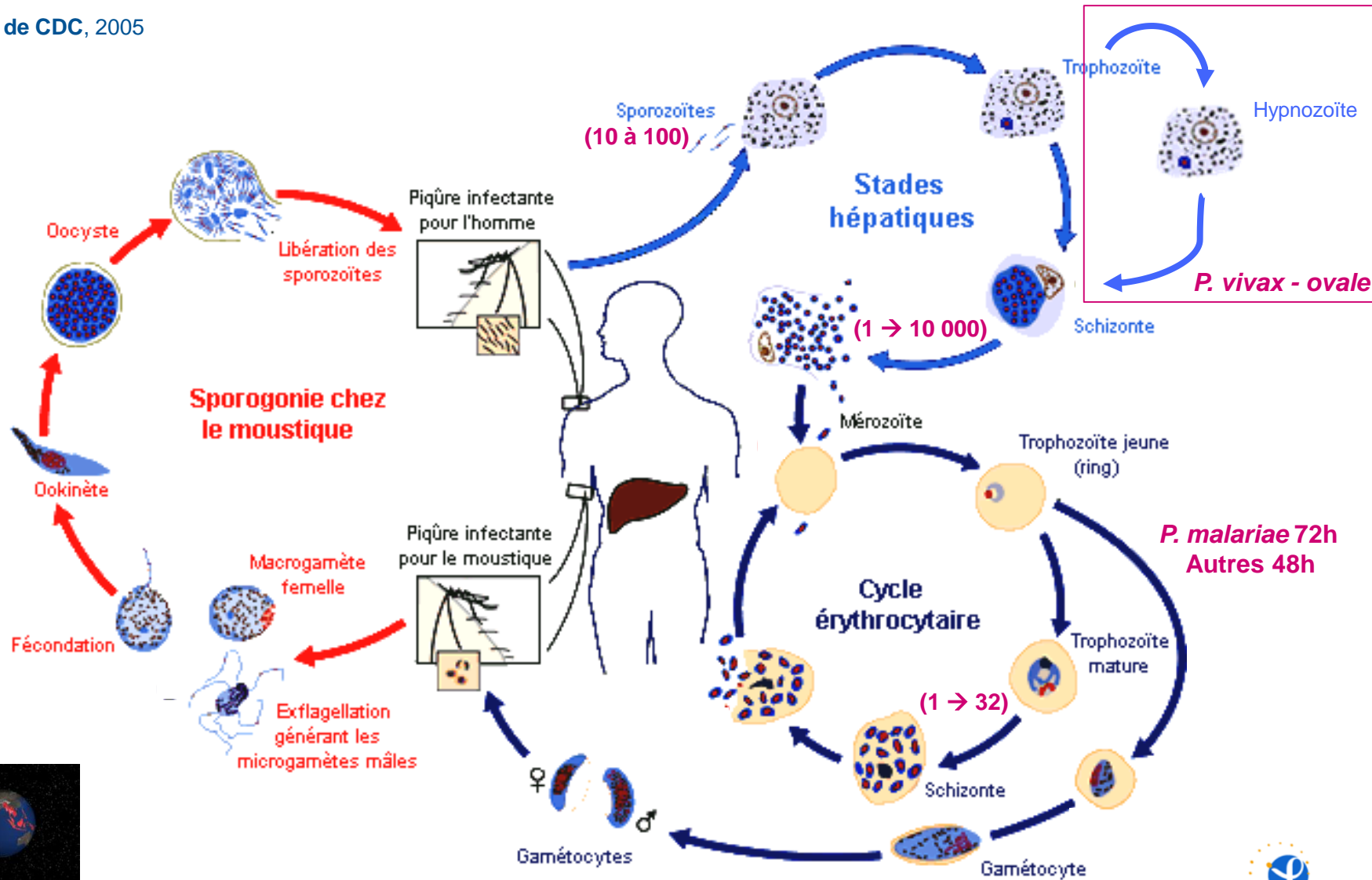
### ●●● Les populations exposées

- Moitié de la population mondiale exposée
- Mortalité importante en Afrique Subsaharienne
- Chez les enfants de moins de 5 ans
- Autres groupes à risque: femme enceinte et voyageurs



# 2.3 Le cycle de développement

Adaptation de CDC, 2005



# 2.4 Symptomatologie

## ●●● Incubation

*P. falciparum* 10 jours ; *P. vivax* 14 jours ; *P. malariae* 30 jours

## ●●● Symptômes

→ Vomissements, maux de tête, splénomégalie discrète

→ Accès palustre simple

- Tachycardie, vertiges et vomissements
- Frissons, chaleur, sueurs (1 à 6 heures)

*P. vivax* et *ovale* : fièvre tierce (rechutes 2-5 ans)

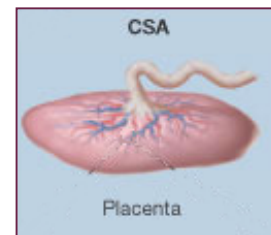
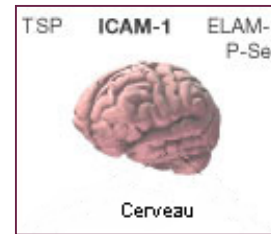
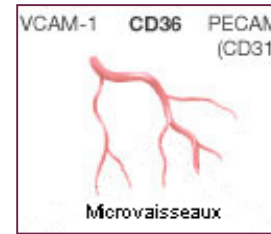
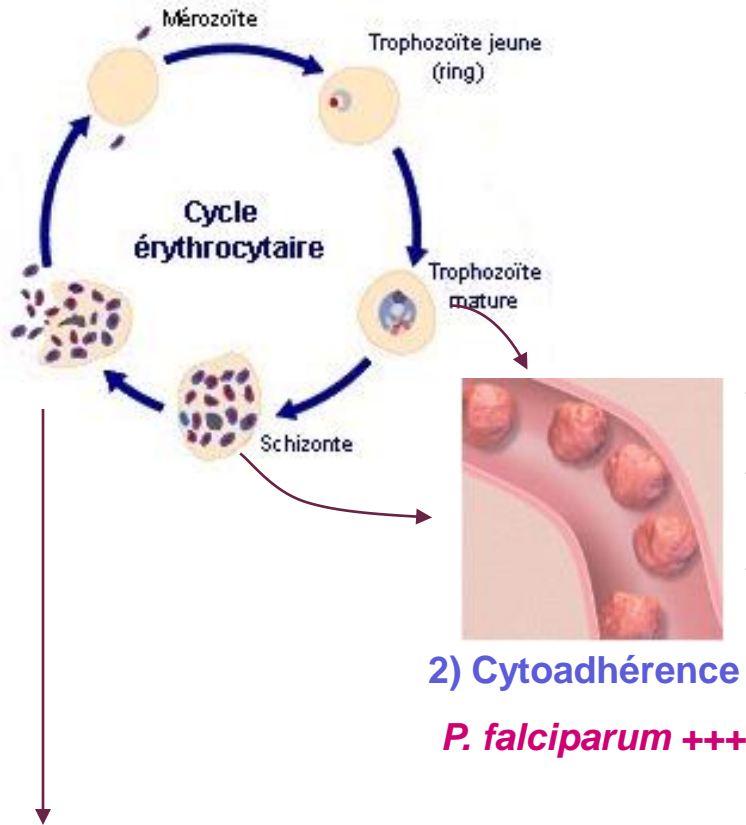
*P. malariae* : fièvre quarte (rechutes 10-20 ans)

*P. falciparum* : périodicité atypique

↪ **Neuropaludisme = accès pernicleux**

# 2.5 Physiopathologie du paludisme

Miller 2002, Nature 415: 673-679



## • Défaillance polyviscérale

- Insuffisance rénale
- œdème pulmonaire

## • Anoxie cérébrale

## • Coma

## • ↓ échanges placentaires

- Petit poids de naissance

## 1) Libération d'hémozoïne

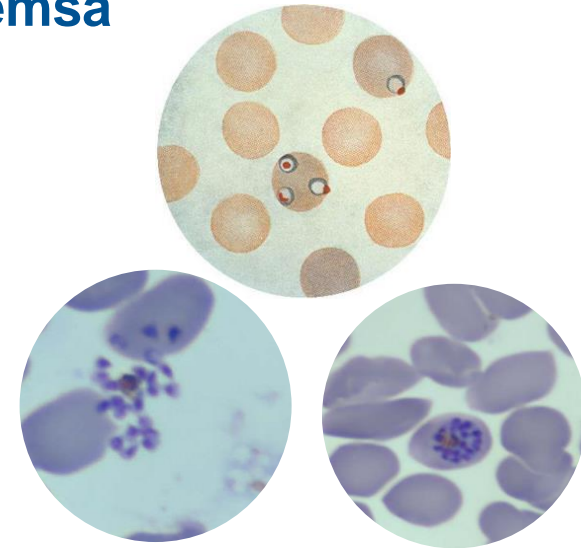
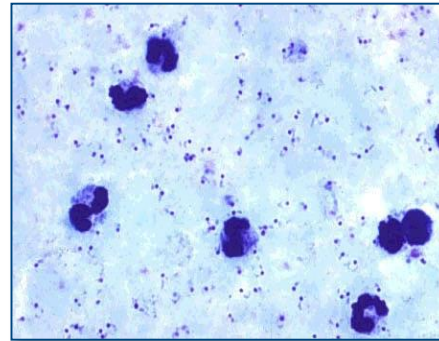
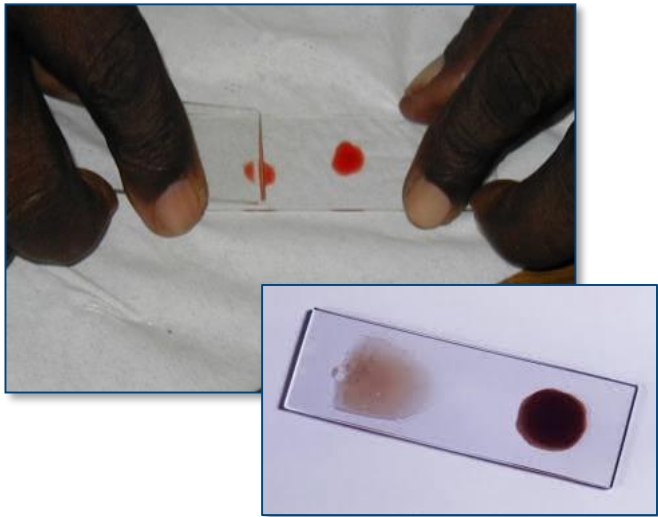
→ Accès fébriles rythmés

## 3) Anémie et thrombopénie

→ +++ *P. vivax*

## 2.6 Un diagnostic d'urgence (<2h)

### ●●● Frottis mince / goutte épaisse colorés au Giemsa



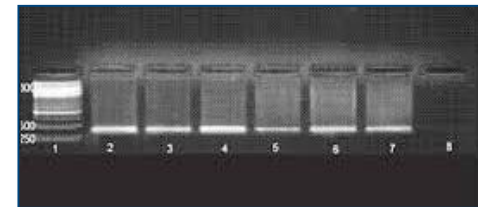
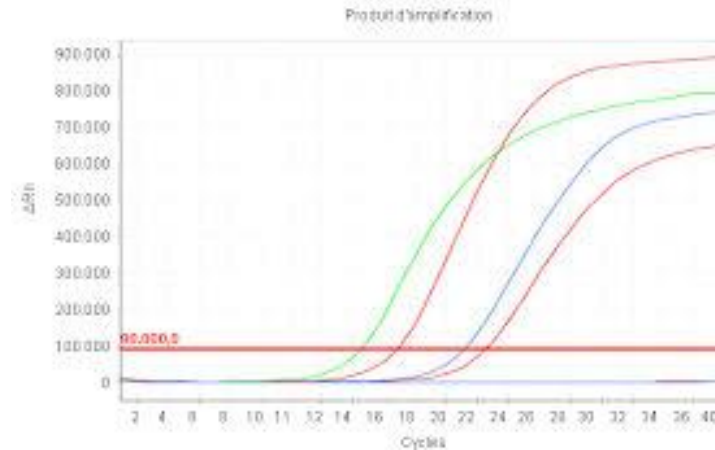
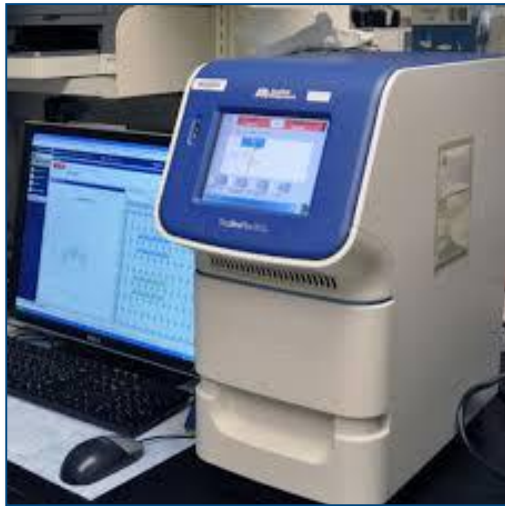
### ●●● Test de diagnostic rapide



# 2.6 Un diagnostic d'urgence (<2h)

## ●●● PCR en temps réel

- Recherche ADN 18S parasitaire
- Avec sondes fluorescentes spécifiques d'espèces
- **Méthodes d'expertise en cas de difficultés diagnostiques**

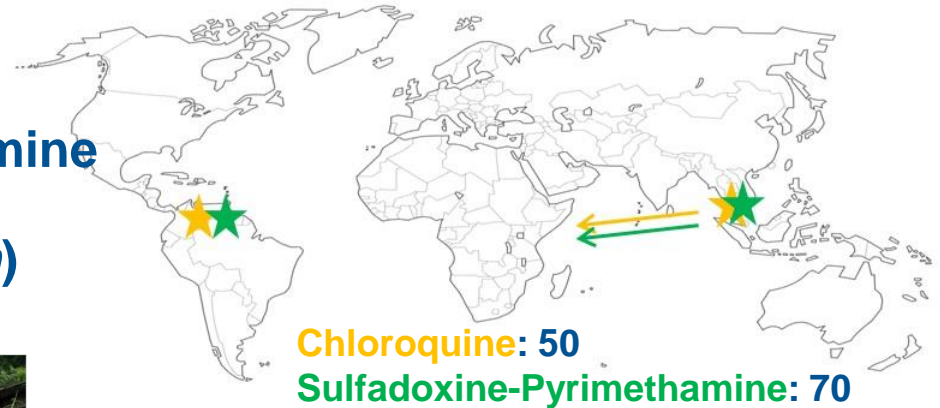


# 2.7 Les antipaludiques en première ligne

●●● 20ème siècle:

**Chloroquine, Sulfadoxine-pyriméthamine**

→ Parasites résistants (*P. falciparum*)



●●● Fin 20ème siècle:

**Artémisinine (ART)**

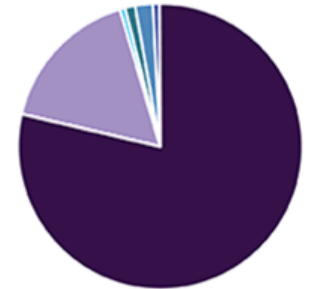


*Artemisia annua*  
(Nomad RSI, 2015)

●●● 2001: Associations à base de dérivés de l'artémisinine (ACTs)

- Artemether+Lumefantrine
- Artesunate+Amodiaquine
- Dihydroartémisinine+Piperaquine
- Artesunate+Mefloquine
- Artesunate+Sulfadoxine-Pyrimethamine
- Pyronaridine-Artesunate

Global ACT market share, 2016



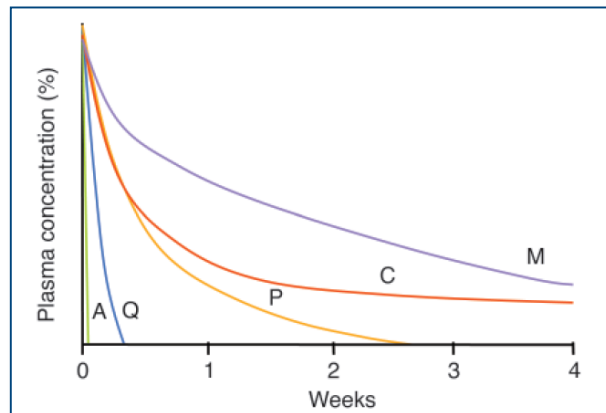
(<https://www.grandviewresearch.com>)

# 2.8 Principe d'action des ACTs

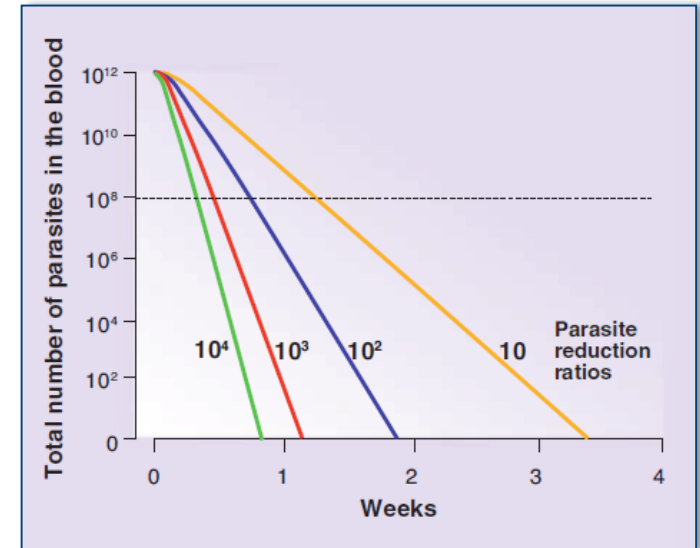
## ●●● Associer:

- Un dérivé de l'artémisinine
- À une molécule partenaire

D'action plus lente  
et demi-vie plus longue



Action rapide et courte



- Pour limiter les résistances
- Car, toujours pas de vaccins grande échelle

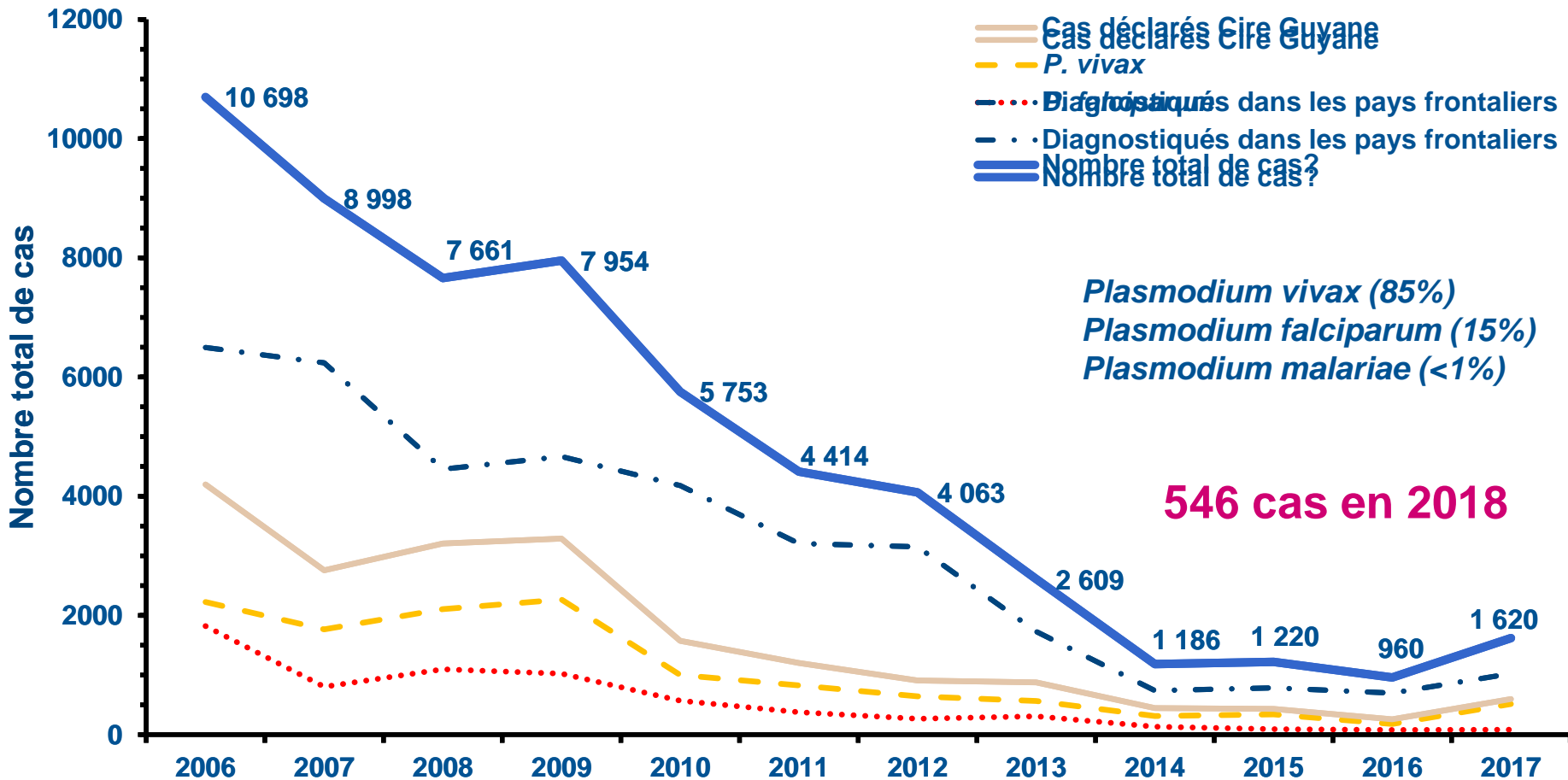
# Thématiques abordées

1. Les maladies vectorielles
2. Le paludisme: généralités
- 3. Le paludisme en Guyane**
4. La résistance aux antipaludiques
5. Le système scolaire acteur de santé publique?



# 3.1 Guyane une endémie fluctuante

Source : Cire Guyane, CNR Paludisme



# 3.1 Le vecteur: les anophèles

- ***Anopheles darlingi* essentiellement mais pas que**
  - 24 espèces d'Anophèles
  - +++ *Anopheles darlingi* (savane inondée, éclaircissement important)
  - Femelle à activité nocturne (milieu de nuit), endophile
  - Saison de transmission permanente mais pic septembre à janvier

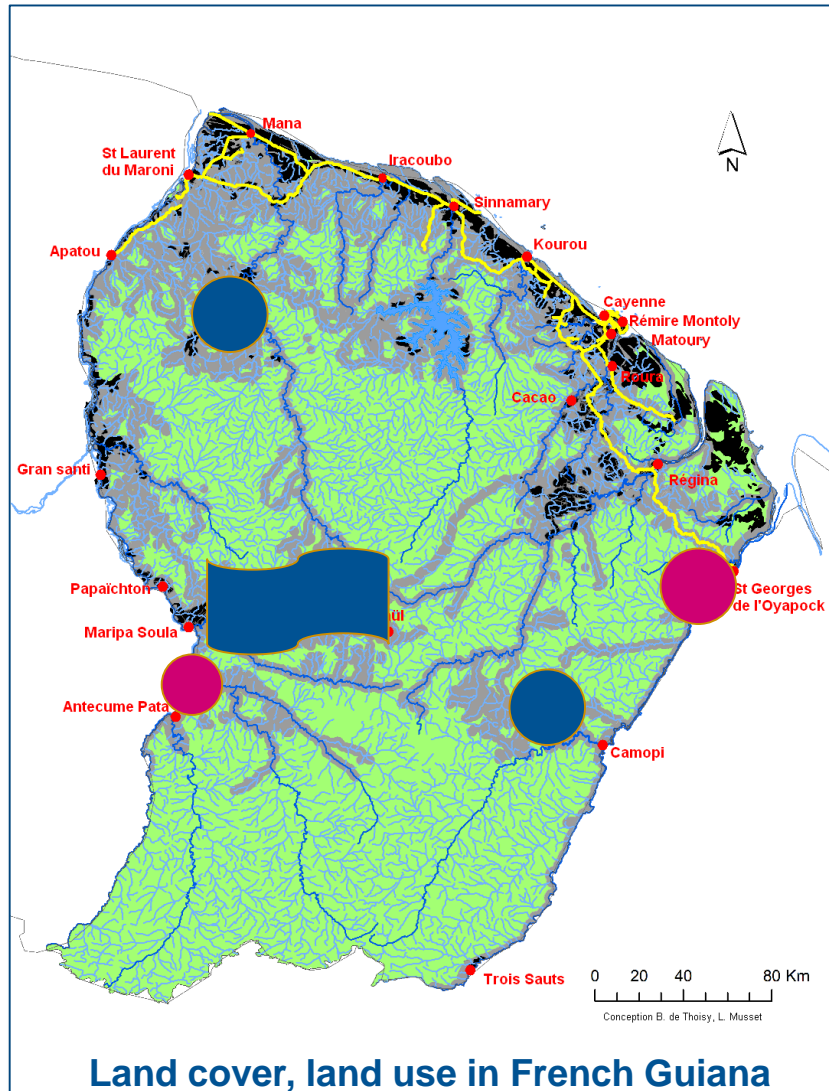


Source : Infravec2.eu



Crique Onozo, St Georges 2019

# 3.2 Transmission du paludisme en Guyane



Zones à plus forte incidence

Orpillage

ET

Populations  
“autochtones”

# 3.3 Les acteurs clés



Coordination des actions  
Surveillance/Réponses



Surveillance/Alerte



Surveillance (résistance)  
Expertise



Lutte anti-vectorielle  
Education population

**Diagnostic**  
-LBM  
- CDPS

**Rapide , fiable**

**Prise en charge**  
- CDPS  
- Hôpitaux (UMIT)

**Rapide et efficace**

# 3.4 Stratégie de contrôle (1/2)

## ●●● Outils de lutte anti-vectorielle

- Moustiquaires imprégnées

**ARS Guyane**

- Pulvérisation spatiale
- Pulvérisation intra-domiciliaire

**Collectivité Territoriale de Guyane sur délégation de l'ARS Guyane**



Carbet à Camopi

## ●●● La stratégie

- Investigations entomo-épidémiologiques et actions de lutte en fonction des résultats

**Cire Guyane, ARS Guyane**

# 3.5 Stratégie de contrôle (2/2)

## ●●● Diagnostic rapide

→ TDR dans CDPS depuis 2007

→ Microscopie, parfois PCR dans les LBM



Collège de St Geroges

## ●●● Prophylaxie et traitement

	<i>P. falciparum</i>			<i>P. vivax</i>
	Prophylaxie	Traitement accès simple	Traitement accès grave	
1 <sup>ère</sup> ligne	Atovaquone-proguanil	AR-LU, DHA-PI	Artesunate IV	Chloroquine +/- primaquine
2 <sup>ème</sup> ligne	Doxycycline	Atovaquone-proguanil	Quinine-doxycycline (IV)	

→ Prophylaxie remboursée pour les assurés gyanais se rendant en zone d'endémie

# 3.6 Missions du CNR Paludisme

*Plan de lutte contre le paludisme dans les Amériques*

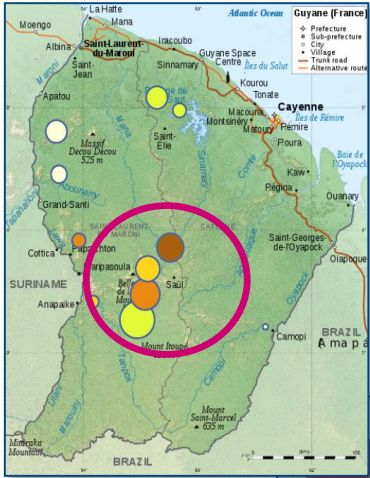
**Objectif 3:** Renforcement des efforts pour atteindre un accès rapide, **fiable** et de **qualité** au **diagnostic** suivi d'un traitement rapide par des **antipaludiques efficaces**.

- Constitution de **collections**: parasite, DNA et plasma
- Evaluation de nouvelles méthodes **diagnostiques**
- Suivi de **l'efficacité thérapeutique** et de **l'évolution des résistances**
- Evaluation de la **diversité génétique** des parasites
- **Accompagner/conseiller** les autorités sanitaires

●●● **Conduite de programmes de recherche**

# 3.7 Approche test en zones orpaillées: MALAKIT

## ●●● CIC-EC, Hopital de Cayenne



- <10%
- 10-19%
- 20-29%
- 30-40%
- >40%



Quando se sentir doente, o melhor é você se consultar em algum Centro de Saúde

- 1 - Retire todo o material de dentro do kit e coloque na sua
- 2 - Coloque todos os itens que você vai usar sobre a mesa em ordem
- 3 - remova a tampa da lanceta
- 4 - Limpe bem o quarto dedo com o álcool
- 5 - Pressione a lanceta para picar, a agulha se retrai sozinha
- 6 - Massageie o dedo até formar uma gota de sangue
- 7 - Pegue uma gota de sangue com a pipeta
- 8 - Coloque a gota no poço marcado S
- 9 - Coloque 3 gotas do líquido no poço marcado A

2 linhas = Positivo  
Faça o tratamento contra a malária

Linha C = Negativo  
Não faça o tratamento contra a malária

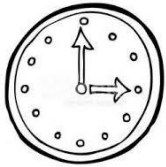
Nenhuma linha ou apenas uma linha no nível da letra T = inválido refazer o teste

Espera 20 minutos sobre uma superfície plana.

Tomar paracetamol se você tiver febre ou dores



# 3.8 Approche test à St Georges: PALUSTOP



2017-2020

1500  
personnes



Suivi de 2 ans



## ●●● Dépistage des habitants par PCR

- Qui est porteur du paludisme et pourquoi?
  - **Comment mieux cibler ces zones?**

## ●●● Enquête sur leurs connaissances et attitudes

- Conduite avec des médiateurs en santé
  - **Développer des messages adaptés**
  - **Tester des approches innovantes et efficaces pour les véhiculer**



# 3.9 Le plateau des Guyanes est...

## ●●● Zone minière importante



Source: Heemskerk, 2014



Source: Ministry of Health Guyana

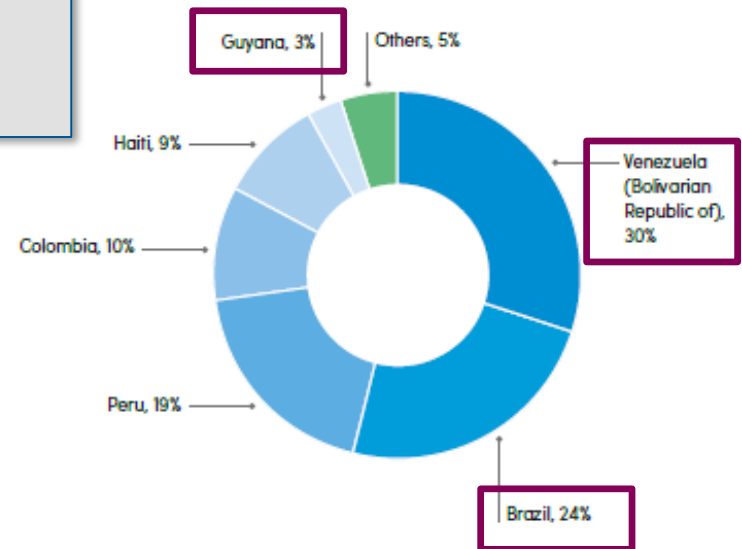
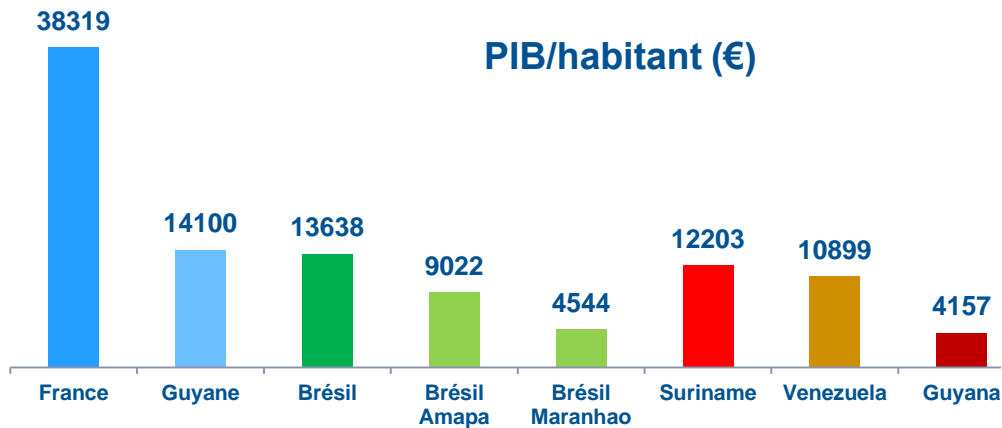
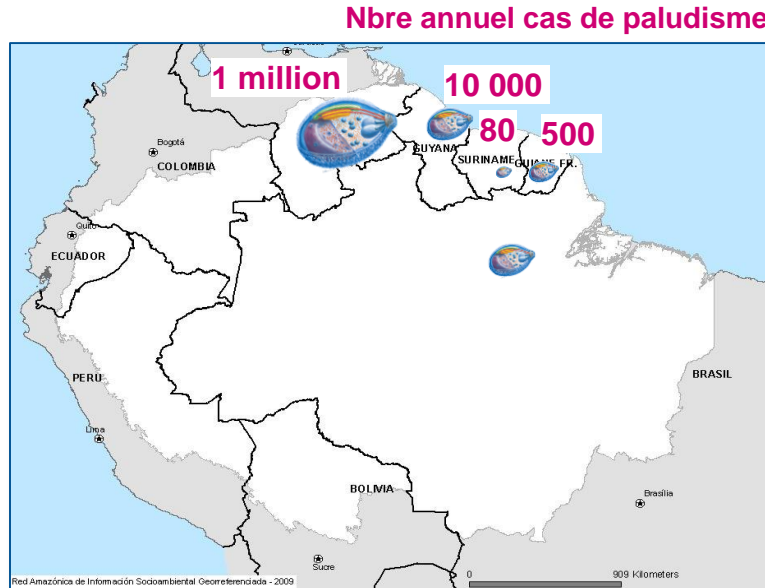
## ●●● Plus forte incidence de *P. falciparum* d'Amérique du Sud

➤ 30 à 48% des cas



# 3.10 Un contexte régional hétérogène

WHO, 2017



# 3.11 Le plateau des Guyanes est aussi...

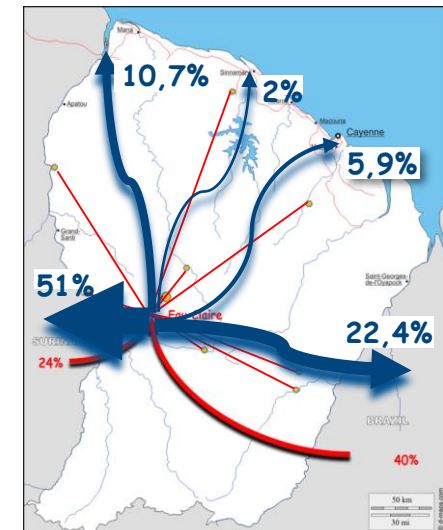
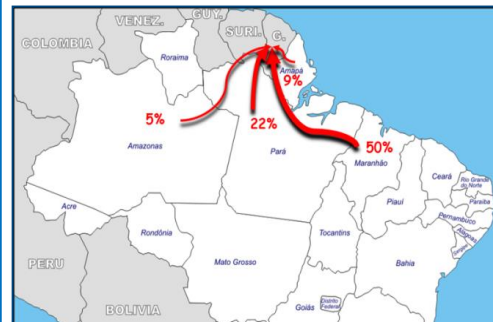
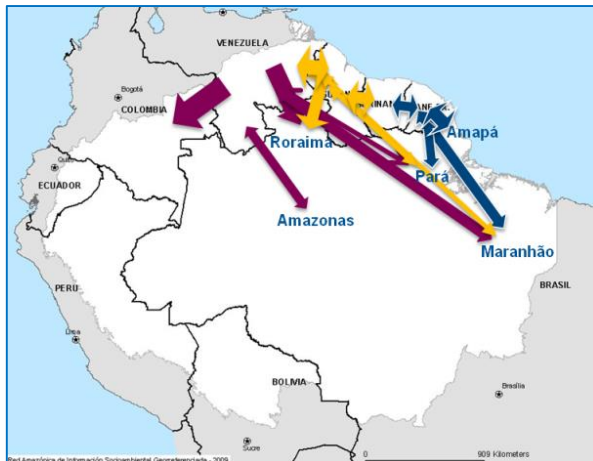
Source: Vincent Pommier de Santi

## ●●● Un point de convergence de différentes

- Nations, développements économiques
- Infrastructures et politiques de santé
- Situations politiques et socioculturelles

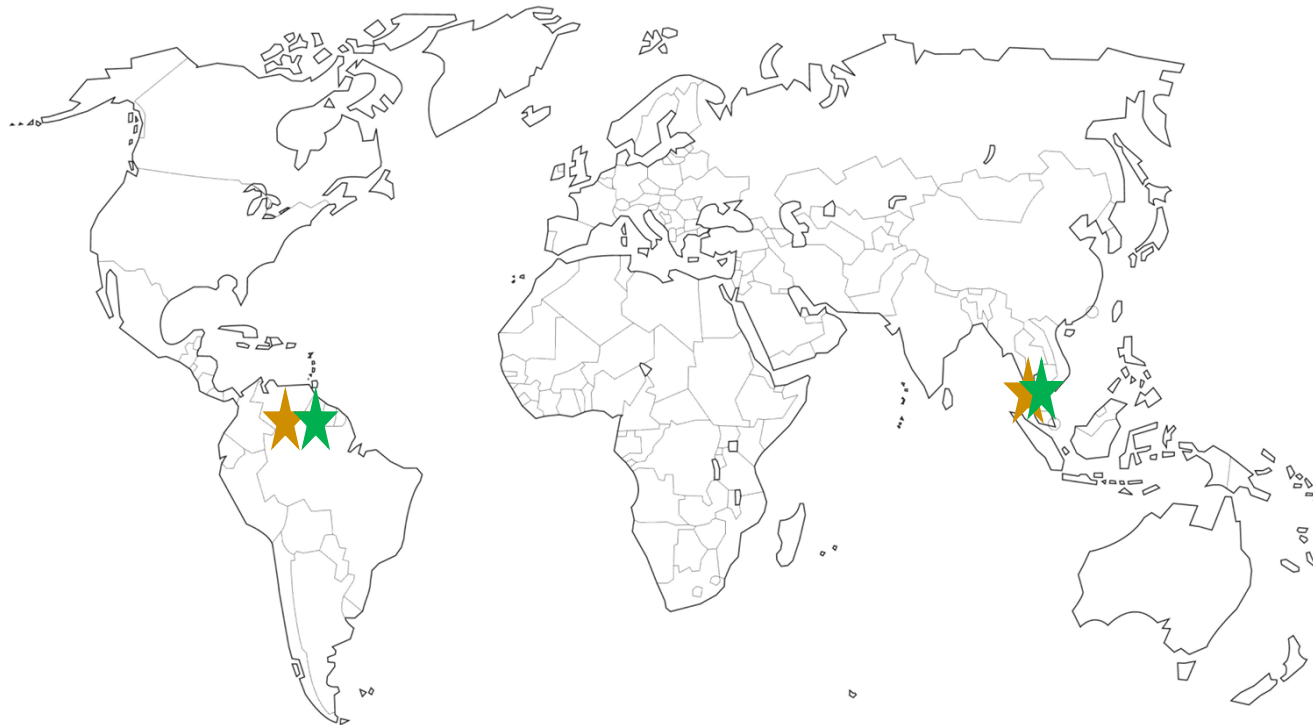


## ●●● Le lieu d'importants flux migratoires



# 3.12 mais aussi:

- **Un lieu historique d'émergence de la résistance aux médicaments**  
(années 50 chloroquine, 70 Fansidar®)

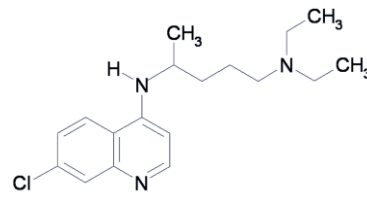
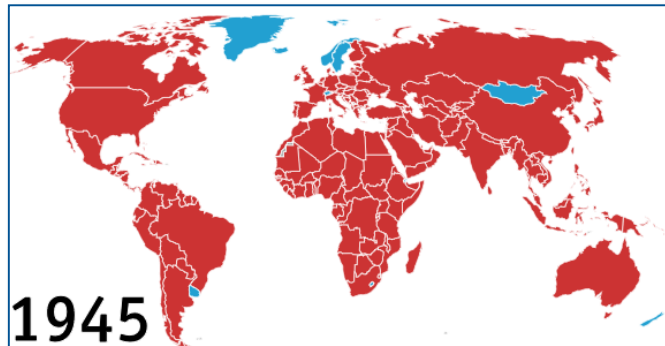


# Thématiques abordées

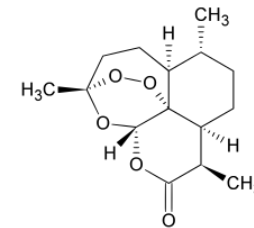
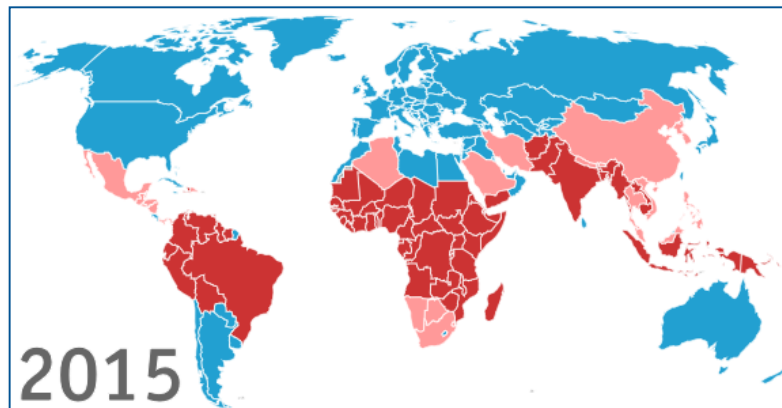
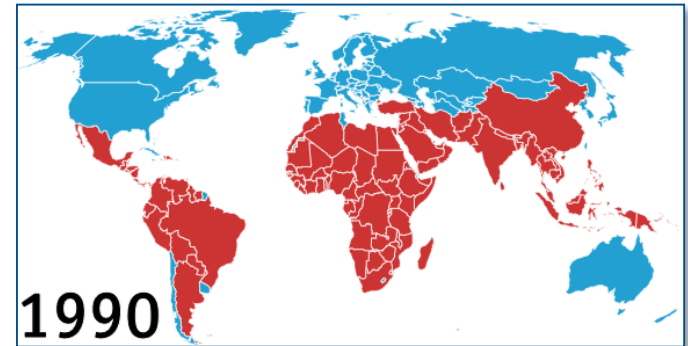
1. Les maladies vectorielles
2. Le paludisme: généralités
3. Le paludisme en Guyane
- 4. La résistance aux antipaludiques**
5. Le système scolaire acteur de santé publique?

# 4.1 Les antipaludiques au service de la lutte

Source: Malaria Elimination Initiative, UCSF; Gates Foundation



Chloroquine

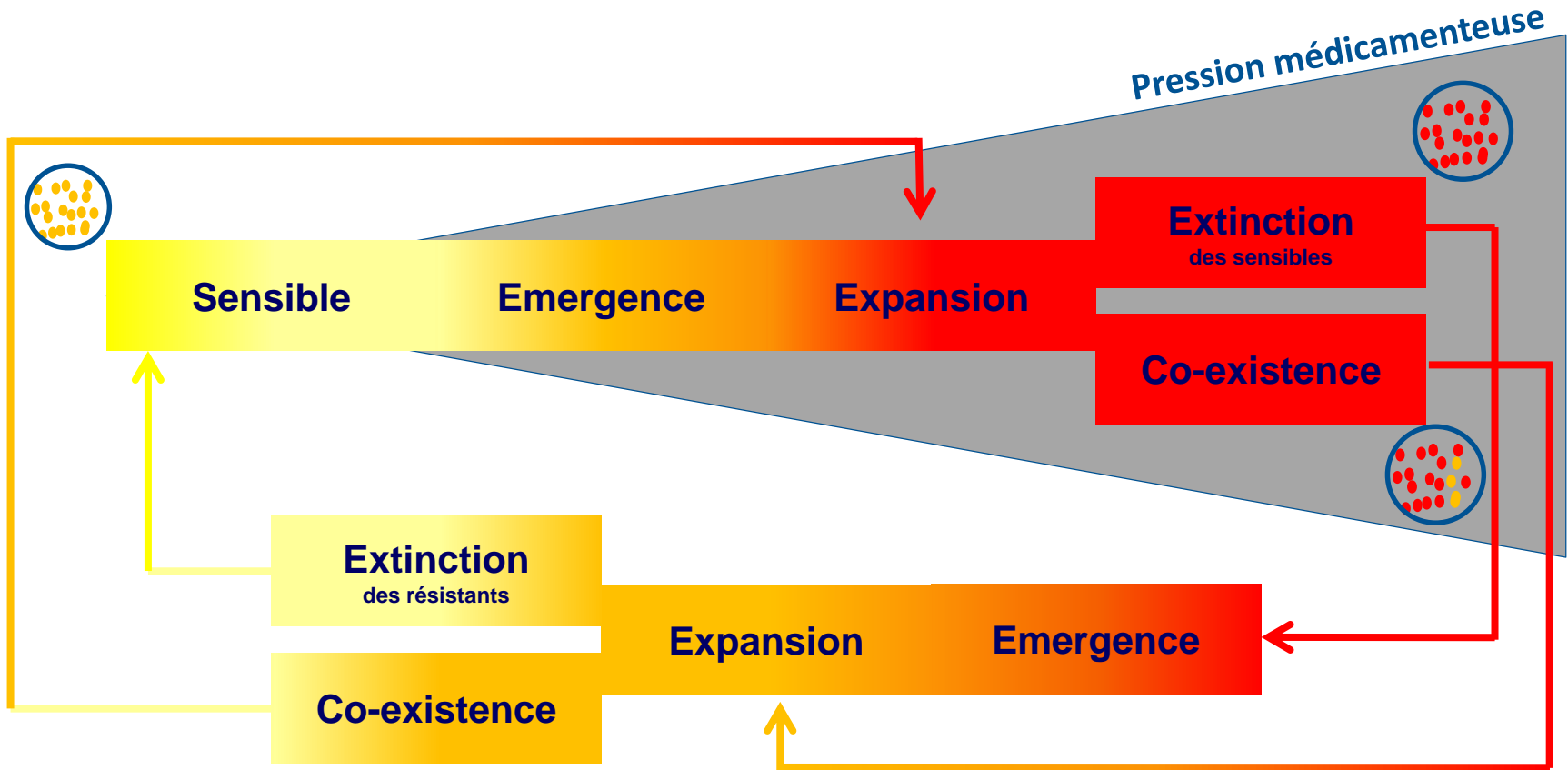


Artemisinin derivatives

■ No data   ■ No transmission   ■ Controlling malaria   ■ Eliminating malaria

# 4.2 La résistance, un phénomène dynamique

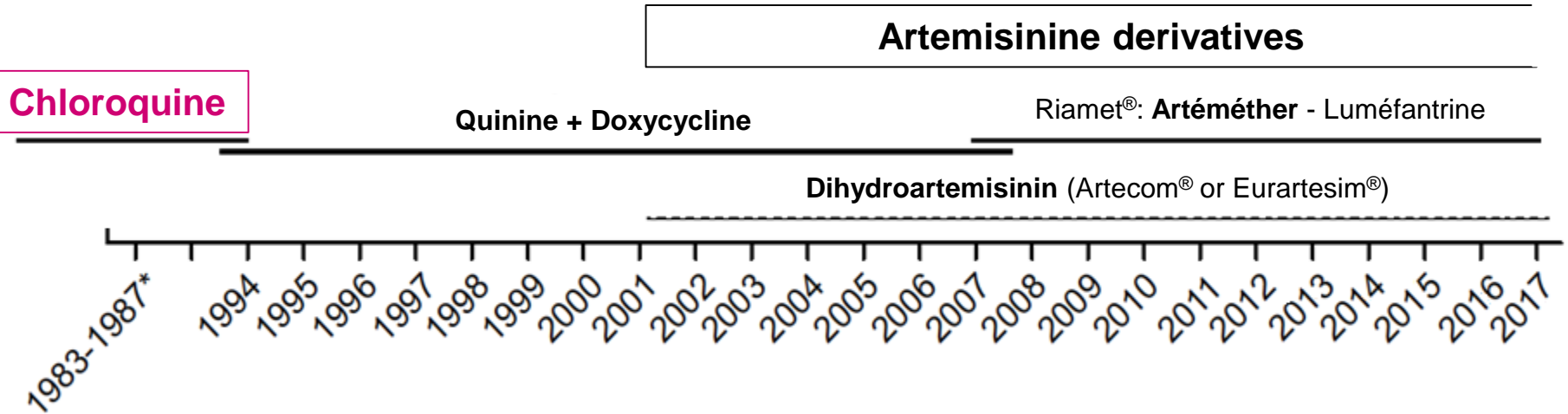
Wiesh 2011, *Lancet* 11:236-247





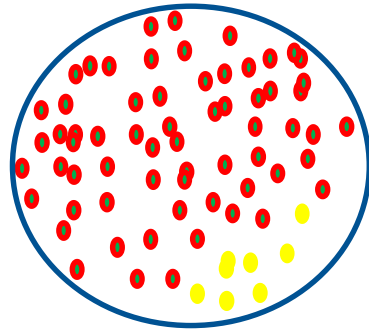
# 4.3 Résistance à la chloroquine en Guyane

## ●●● Un cas d'école



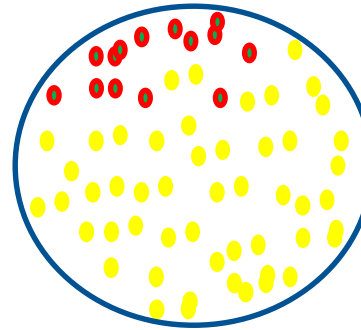
# 4.4 Premières observations africaines

Wiesh 2011, *Lancet* 11:236-247



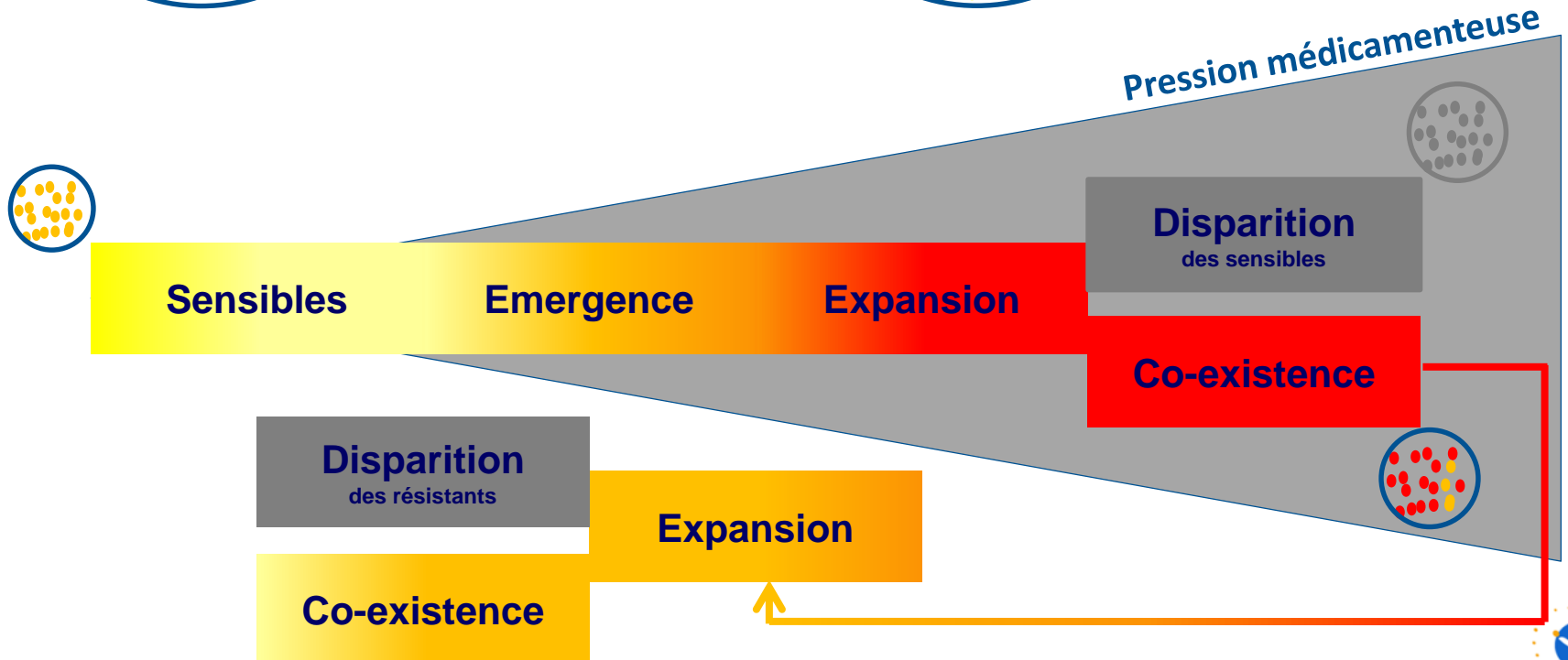
Transmission élevée

Levée de la pression par CQ



Ré-expansion des parasites sensibles et sauvages

→ Malawi

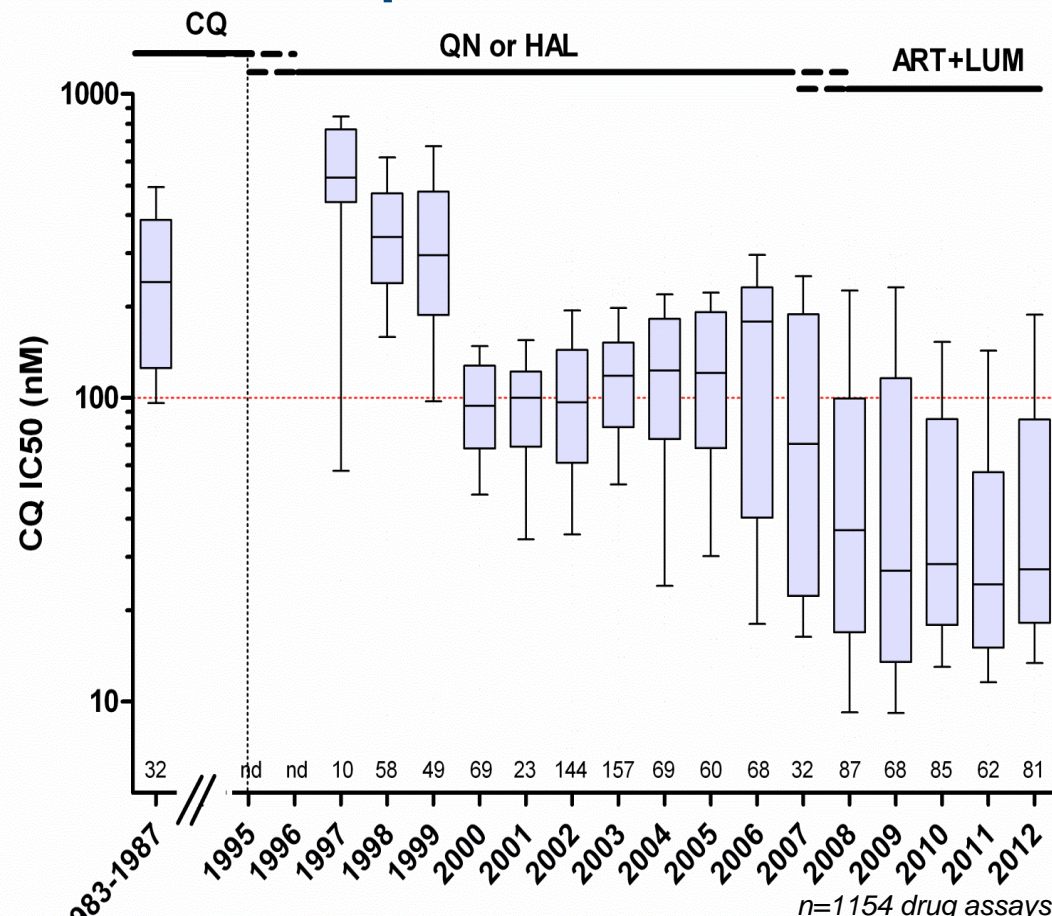


# 4.5 En Guyane...

Legrand 2012, AAC

Dedet 1988, Bull Soc Path Exot

## ●●● Discordance phénotype (*expression du gène*) et génotype classique de résistance



→ Observations sensibles *in vitro*

➤ Prevalence of CQR isolates :

- 1990s: >90%

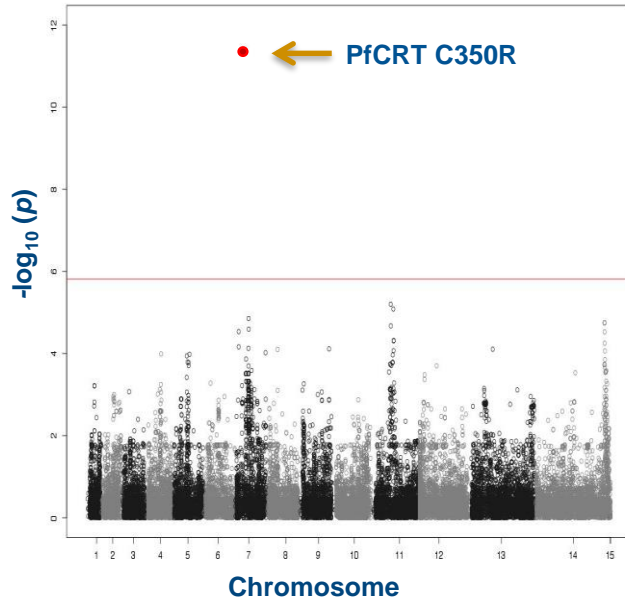
- 2012 : 25%

→ 100% portant la mutation responsable normalement responsable de la résistance !?

➤ *pfcrt* K76T

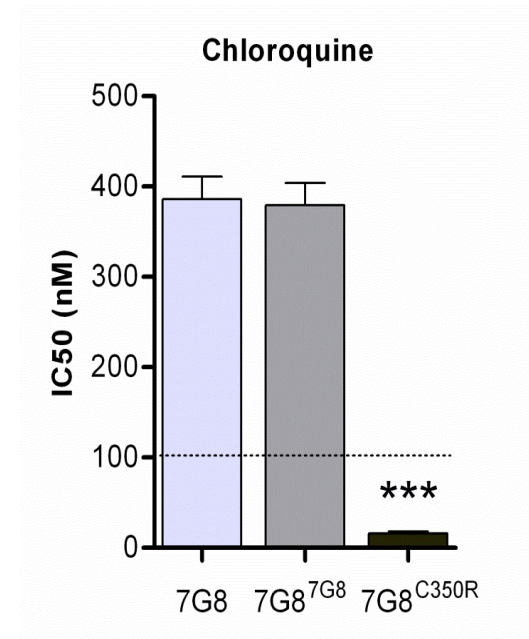
# 4.6 ... une nouvelle mutation, *pfcr* C350R

Pelleau 2015, PNAS 112: 11672-11677



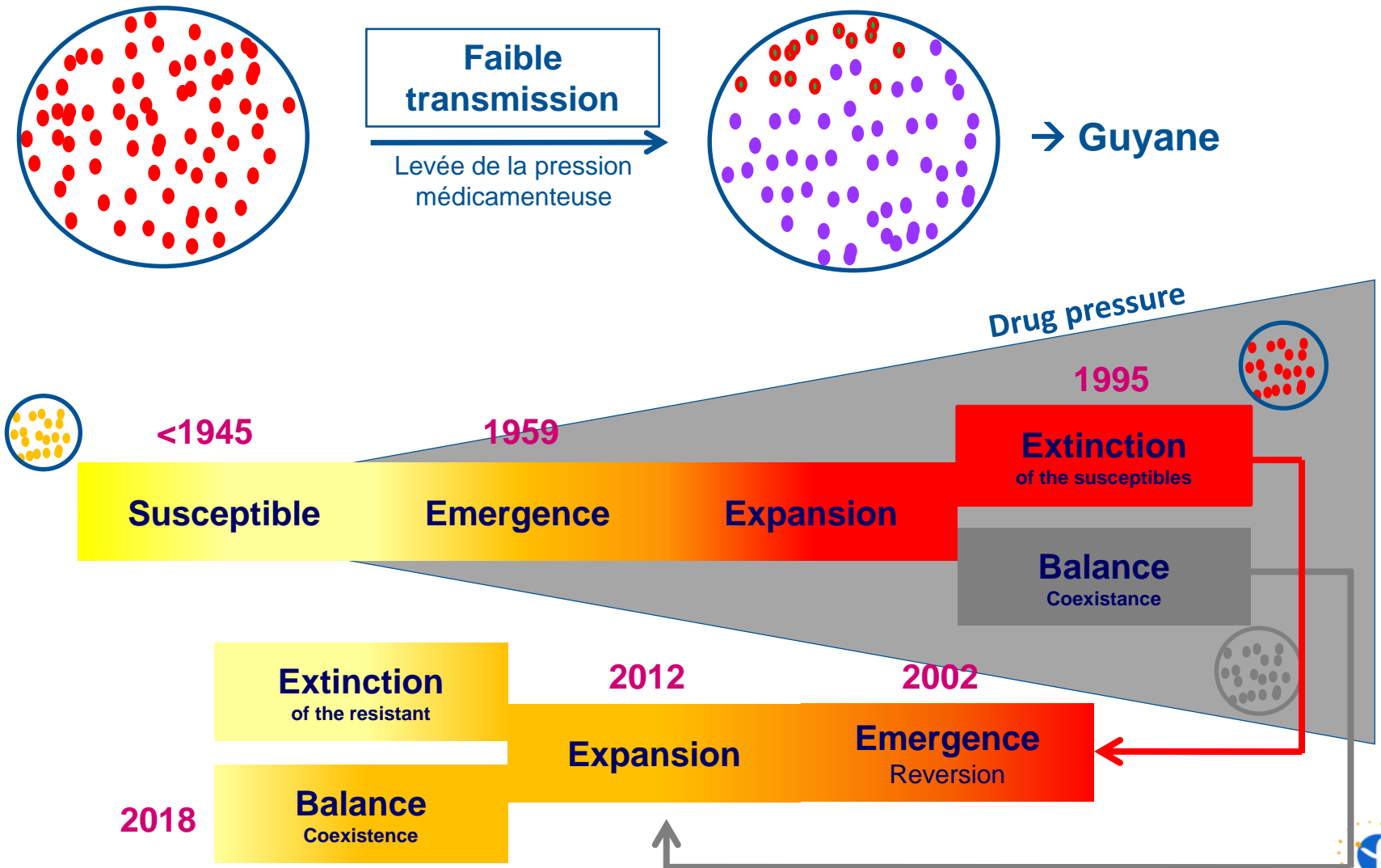
## Validation génétique

Dans une souche brésiliennes 7G8



➤ Premier phénomène de réversion décrit concernant un antipaludiques

# 4.7 Temporalité de cette réversion



# 4.8 Un phénomène adaptatif global

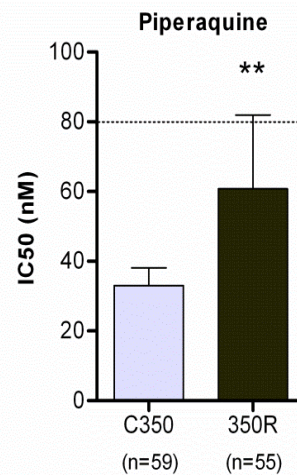
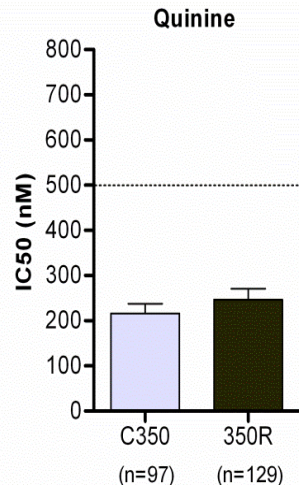
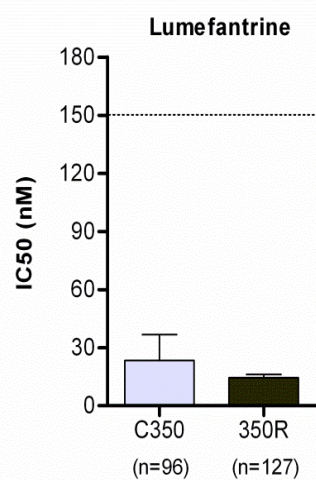
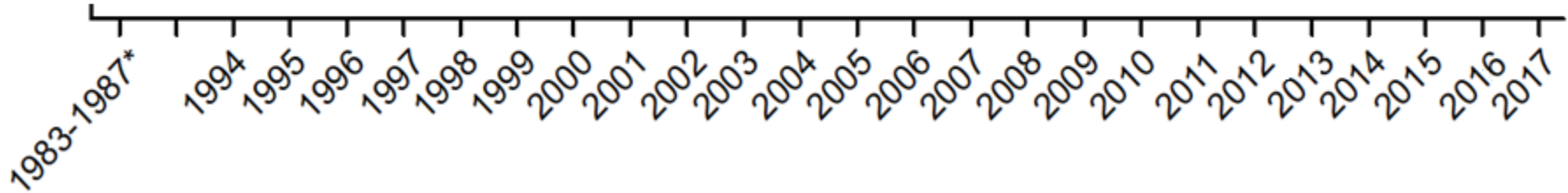
**Chloroquine**

**Artemisinin derivatives**

**Quinine + Doxycycline**

Riamet®: **Artemether - Lumefantrine**

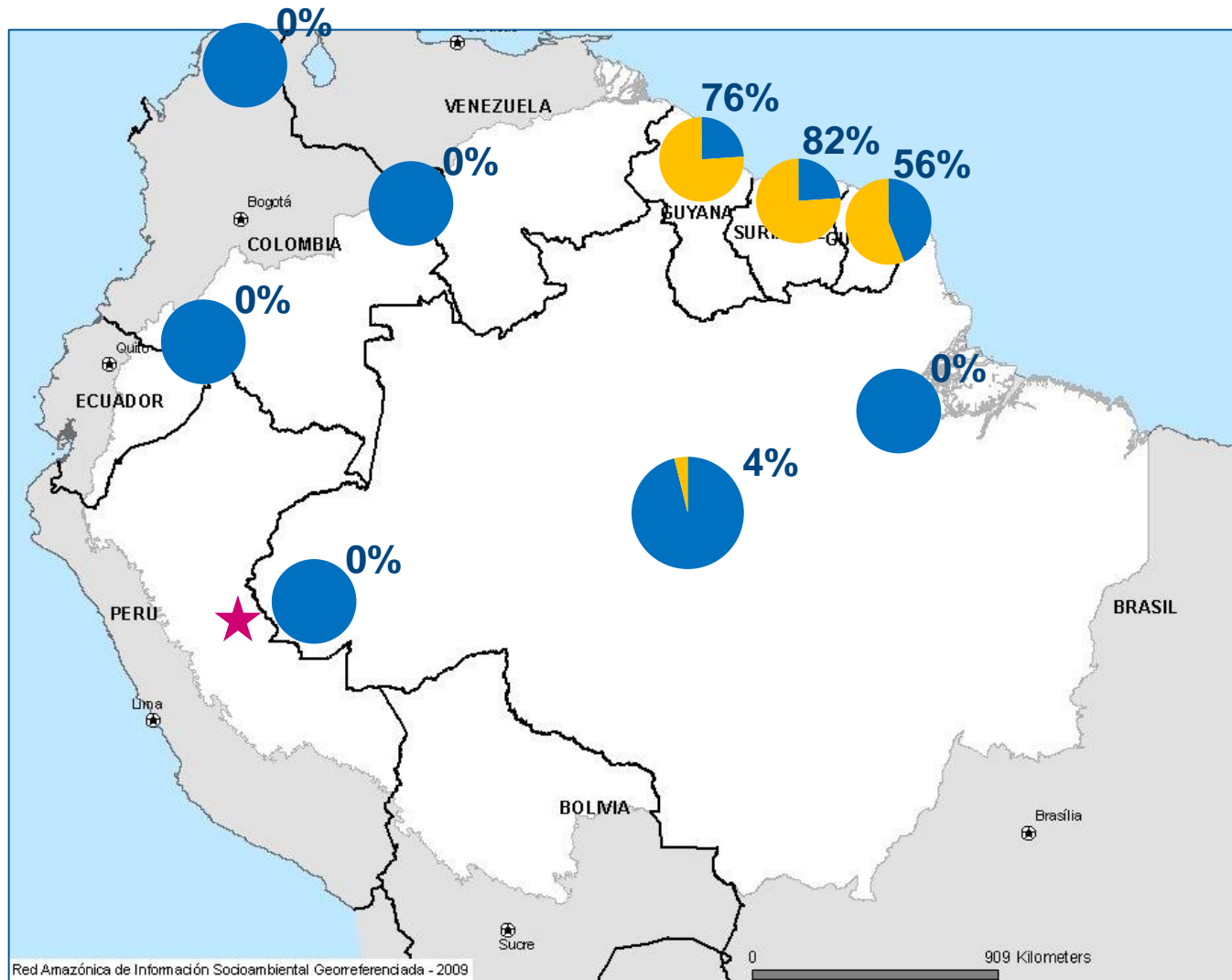
**Dihydroartemisinin + piperazine**



\*\*  $p < 0.01$   
 \*\*\*  $p < 0.001$

➤ **Un avantage vis-à-vis de la pipéraquline?**

# 4.9 TRACQSA: situation globale actuelle



# Thématiques abordées

1. Les maladies vectorielles
2. Le paludisme: généralités
3. Le paludisme en Guyane
4. La résistance aux antipaludiques
- 5. Le système scolaire acteur de santé publique?**



# 5.1 Un niveau de connaissance limité



## ●●● Niveau de connaissance limité

Questions posées	Réponse « Non »	N (%)
Concernant les modes de transmission		
« Les moustiques transmettent ils le paludisme ? »	227 (26,9%)	
Concernant les symptômes du paludisme		
« la fièvre est-elle un symptôme du paludisme ? »	451 (53,4%)	



**Fièvre concept occidental et théorique,  
culturellement variablement exprimée et ressentie.**

- **Un bon cours sur les maladies vectorielles peu aider à véhiculer les bons messages**

## 5.2 Messages importants

- **Le paludisme peut se traiter**
- **Dès qu'on se sent mal** (frissons, maux de tête), **consulter**
- **Bien suivre son traitement**
  - **Pour limiter la transmission de la maladie**
  - **Pour limiter les résistances**
- **XXème siècle: déploiement des antimicrobiens**
- **XXIème siècle: les résistances les menaces**
  - **L'enjeu : les utiliser de manière avertie et adéquate**

# En vous remerciant pour votre attention.

## Des questions?

**Contact:**

L. MUSSET

**[lmusset@pasteur-cayenne.fr](mailto:lmusset@pasteur-cayenne.fr)**

**[lisemusset@gmail.com](mailto:lisemusset@gmail.com)**