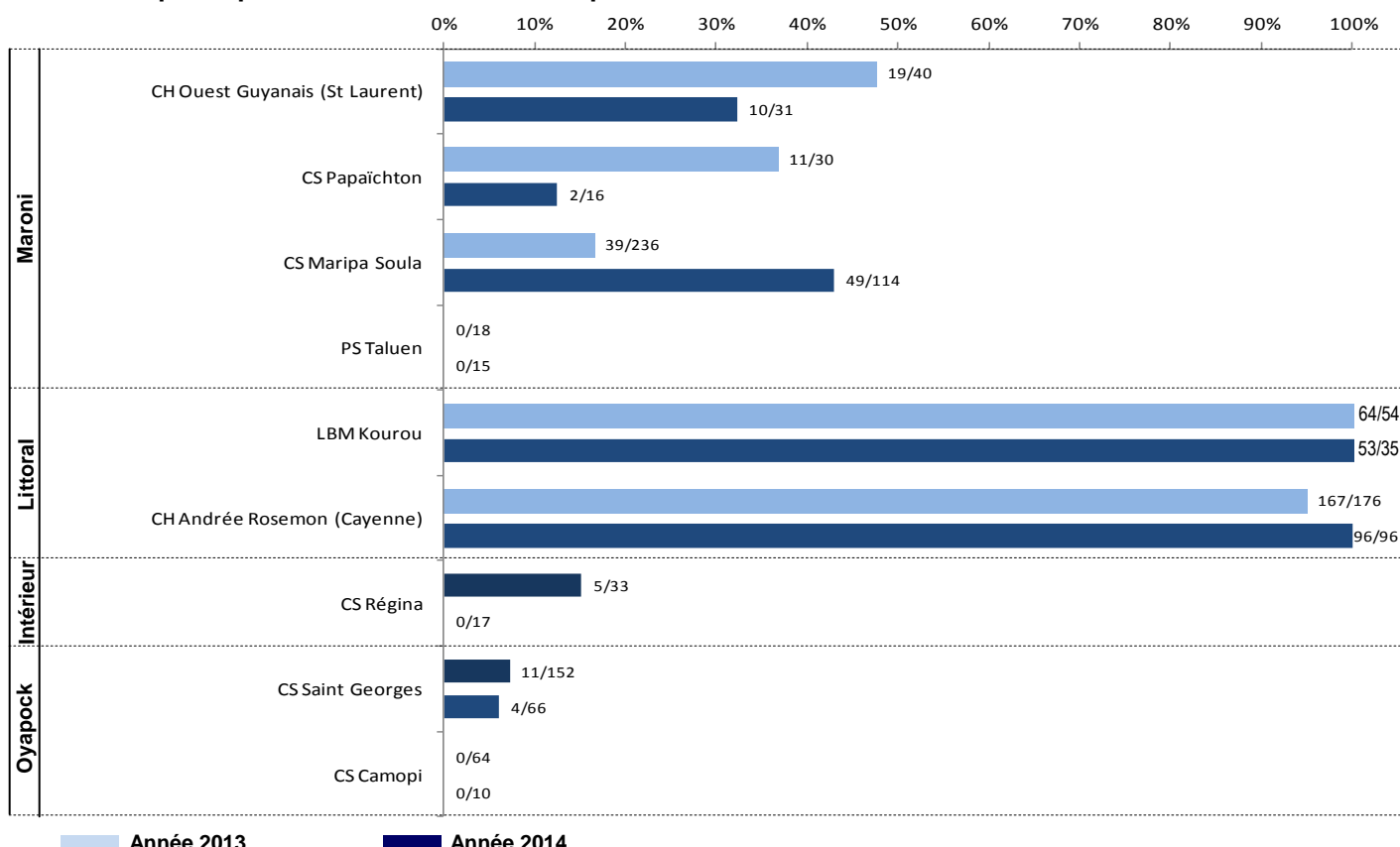


Surveillance du paludisme en Guyane

Année 2014

Implication des différents partenaires

Niveau de participation à la surveillance des plasmodies en 2014.



Pourcentage d'isolats reçus au Centre National de Référence du Paludisme, région Antilles-Guyane correspondant au rapport du nombre d'échantillons reçus sur le nombre de cas de paludisme déclarés à la plateforme de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (source : Cire Antilles-Guyane). CH : Centre Hospitalier, LBM : Laboratoire de Biologie Médicale, CS : Centre de Santé, PS : Poste de Santé. Seuls sont représentés les centres pour lesquels au moins 10 cas de paludisme (toutes espèces confondues) ont été déclarés au cours de l'année 2014. Ainsi, par exemple, pour le CH Andrée Rosemon, 96 cas de paludisme ont été recensés et le CNRP-AG en a reçu 94 (98%).

Conclusions

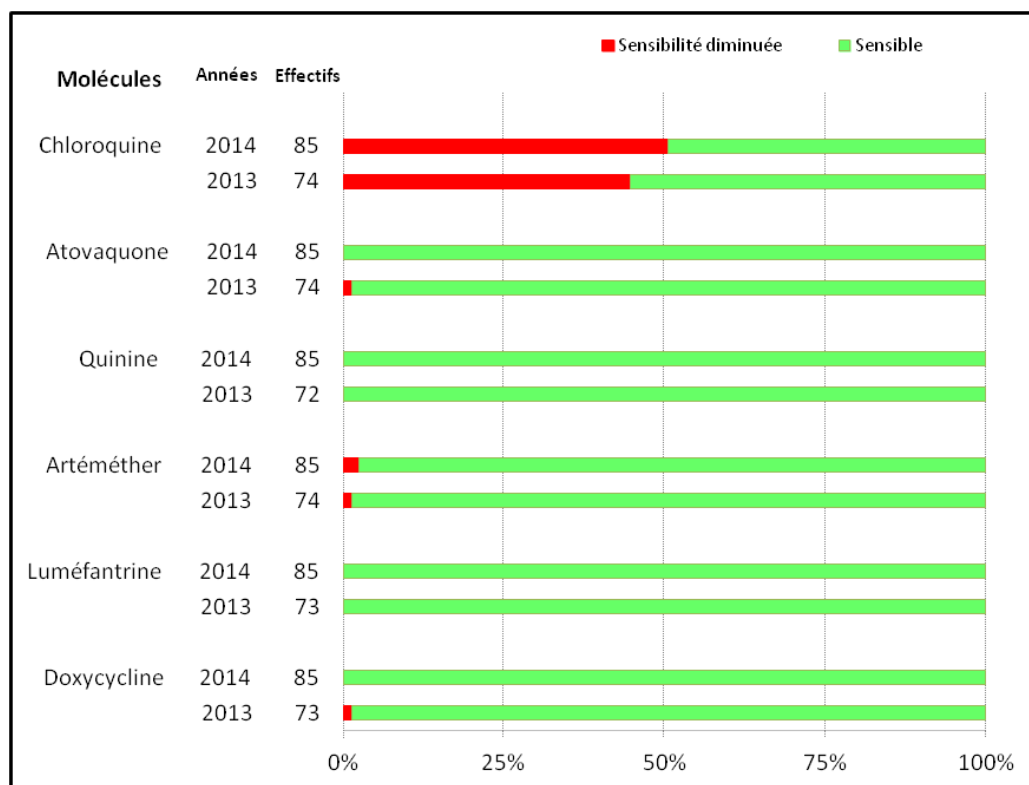
Selon les données de la Cire Antilles-Guyane, l'endémie palustre en Guyane est en net recul pour la cinquième année consécutive avec 446 cas déclarés en 2014 (-50,8% par rapport à 2013). Le recrutement du CNR paludisme, laboratoire associé pour la région Antilles-Guyane (LA-AG) a augmenté en 2014 représentant 49% des cas de paludisme recensés en Guyane (219/446) vs 38% (330/877) en 2013, toutes espèces plasmodiales confondues. On peut noter l'augmentation significative du taux de participation du centre de santé de Maripasoula qui est passé de 16% en 2013 à 54% en 2014.

L'origine géographique des isolats est très hétérogène. Si globalement sur le littoral le taux de participation est élevé, il reste faible au niveau des centres de santé du secteur Est et de l'intérieur Ouest du territoire.

Le manque de personnel mais surtout leur rotation fréquente constituent les principaux freins à leur participation active au dispositif de surveillance des résistances. Aussi, en 2015, une attention toute particulière sera portée à leur sensibilisation dans la région de l'Oyapock et de Taluen. Une méthode de recueil commune à la Cire et au CNR utilisant une nouvelle fiche de renseignements simplifiée (testée à Maripasoula en 2014) sera généralisée à l'ensemble des centres pour permettre un meilleur recrutement.

Etude de la sensibilité de *P. falciparum* ou phénotypage

Niveau de sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* envers six molécules antipaludiques.



Le nombre d'isolats testés est variable d'une molécule à l'autre du fait des difficultés d'interprétation de certains tests. Les isolats sont classés en deux catégories en fonction de leur sensibilité. Il n'est possible de parler d'isolat résistant que pour la chloroquine et l'atovaquone puisque dans ces deux cas le seuil de résistance a été fixé en fonction des observations obtenues lors d'un suivi de l'efficacité thérapeutique *in vivo*. Pour les autres molécules, seules les méthodes statistiques ont permis de définir un seuil de diminution de sensibilité.

Sensibilité à la chloroquine

En 2014, la proportion d'isolats de *P. falciparum* résistants à la chloroquine reste élevée à 51%. On peut suspecter qu'une pression médicamenteuse indirecte due à l'utilisation de la chloroquine pour les traitements à *P. vivax* entretient cette stabilité de la résistance des parasites.

Sensibilité à l'atovaquone

En 2013, un isolat résistant *in vitro* et *in vivo* à l'atovaquone avait été identifié chez un patient âgé de 26 ans travaillant en forêt près de Régina. Les cas de résistance à l'atovaquone restent cependant sporadiques et aucun cas n'a été recensé en 2014.

Sensibilité à la quinine

Aucun isolat de sensibilité diminuée à la quinine n'a été observé depuis deux ans.

Sensibilité à l'artéméther et la luméfantrine

Ces deux molécules sont utilisées en association dans le Riamet®. De par leur utilisation croissante et « anarchique », la pression médicamenteuse de ces deux molécules est de plus en plus importante, notamment sur les sites d'orpillage. Des signes de diminution de sensibilité avaient été identifiés au Suriname et au Guyana en 2012 mais n'ont pas été confirmés en 2013/2014. En Guyane, un nouveau test a été mis en place courant 2014 pour le phénotypage *in vitro* de la sensibilité aux dérivés de l'artémisinine : le test de survie ou test RSA (Ring-stage Survival Assay). Quelques isolats analysés par cette technique ont montré une moindre sensibilité à la dihydro-artémisinine mais ces données nécessitent d'être re-confirmées.

Sensibilité à la doxycycline

Aucun isolat de sensibilité diminuée à la doxycycline n'a été identifié en 2014

Etude des gènes de résistance ou génotypage

Gène de résistance à l'atovaquone-proguanil (Malarone® - gène codant le cytochrome b, codon 268)

En 2014, 88 isolats ont été analysés et aucun ne montrait de mutation en position 268 du gène *pfcytb*. A l'heure actuelle en Guyane, il n'existe pas de circulation de la mutation responsable de la résistance.

Gène de résistance aux dérivés de l'artémisinine (K13)

En 2014, nous avons pu séquencer le gène K13 sur 89% (77/87) des isolats de *P. falciparum* reçus. Contrairement à d'autres régions du monde, notamment en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Cambodge, Laos, Vietnam, Birmanie) où l'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine est avérée et systématiquement associée à des mutations dans le gène K13, nous n'avons retrouvé aucune mutation dans les isolats guyanais.

CONCLUSION

Le niveau de sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* aux antipaludiques reste stable et les thérapeutiques recommandées par la conférence de consensus de 2002 sont toujours adaptées.

Le principal objectif de l'année à venir sera de réaliser un plus grand nombre de tests RSA (Ring-stage Survival Assay) permettant d'évaluer plus finement les variations de sensibilité des parasites aux dérivés de l'artémisinine *in vitro*. En parallèle, les génotypages se poursuivront afin de valider ou non l'utilisation du gène K13 comme marqueur de la résistance aux dérivés de l'artémisinine sur le plateau des Guyanes.

Etudes ponctuelles et axes de recherche

Enquête épidémiologique de terrain : prévalence du paludisme sur le site d'orpaillage illégal d'Eaux Claires.

Une enquête épidémiologique dirigée par le Service de Santé des Armées a été menée sur le site d'Eaux Claires afin d'objectiver la prévalence du portage de plasmodies chez les orpailleurs clandestins. En deux semaines de présence, 206 personnes ont été incluses dans l'étude. Le diagnostic microscopique sur le terrain combiné à la PCR réalisée secondairement au CNRP-AG a permis de confirmer une prévalence très élevée d'infections palustres (100/206, 48,5%), et un taux important de porteurs asymptomatiques (40/100, 40%). Les infections à *P. falciparum* étaient majoritaires (44%), suivies des infections à *P. vivax* (29%) et des infections mixtes (27%). Par ailleurs, il a été constaté que l'automédication était la norme, et l'Artecom® (association dihydroartémisinine, pipéraquline, triméthoprime) représentait 64% des antipaludiques utilisés par les orpailleurs. Ainsi, le risque d'émergence de la résistance aux dérivés de l'artémisinine dans ce contexte épidémiologique est très élevé.

Identification d'une nouvelle mutation génétique associée au retour à la sensibilité à la chloroquine de *P. falciparum*

Une fraction importante des isolats de *P. falciparum* de Guyane sont redevenus sensibles à la chloroquine *in vitro*, tout en ayant conservé la mutation caractéristique de la résistance. Nous venons cette année d'élucider ce paradoxe grâce à des travaux de génomique et de génétique inverse, couplés à une analyse approfondie de la collection de parasites issus du CNRP-AG. Une mutation C350R dans le gène *pfprt* a été identifiée puis validée biologiquement comme responsable de ce retour à la sensibilité à la chloroquine. Cette mutation a émergé en 2002 et s'est répandue rapidement dans la population parasitaire. Tous les isolats chloroquino-sensibles sont aujourd'hui porteurs de cette mutation. De façon inattendue, nous avons constaté que ces mêmes isolats présentaient des sensibilités diminuées à la pipéraquline, molécule retrouvée dans la combinaison thérapeutique Artecom® utilisée illégalement par les orpailleurs depuis 2002. Ceci suggère que la pipéraquline pourrait être le moteur du retour à la sensibilité à la chloroquine de *P. falciparum*. Ces résultats éclairent notre compréhension de la dynamique évolutive de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques et montrent à quel point l'utilisation anarchique des antipaludiques sur des sites d'orpaillage peut impacter l'évolution de la population parasitaire guyanaise générale. Ils soulignent également l'intérêt de confirmer régulièrement le lien entre un phénotype *in vitro* et un gène de résistance donné.

UNE NOUVELLE FOIS, MERCI DE VOTRE PARTICIPATION !!!

Nous comptons toujours autant sur nos partenaires afin de poursuivre ensemble ce qui a été mis en place depuis plusieurs années dans le domaine de la surveillance de l'endémie palustre guyanaise.

En 2015, le laboratoire poursuivra sa démarche d'accréditation avec la rédaction d'un manuel qualité complet abordant le recueil des échantillons, le traitement des demandes d'analyse, jusqu'au rendu des résultats en passant par la validation approfondie des méthodes que nous mettons en œuvre. Ceci demande l'implication de tous afin de répondre au mieux aux exigences de la norme ISO NF 15189. Nous vous remercions par avance de l'implication que vous aurez à nos côtés vis-à-vis de cette démarche, surtout en ce qui concerne l'acheminement des prélèvements au laboratoire.

Les échantillons que vous nous transmettez sont précieux et leur analyse requiert un minimum de renseignements relatifs au patient, à ses déplacements et son histoire vis à vis du paludisme et des traitements antipaludiques. Par conséquent, nous vous rappelons toute l'importance de prendre quelques minutes pour compléter, de la façon la plus exhaustive possible, la fiche de renseignements devant accompagner tous les échantillons (cf page 4 de ce bulletin).

Contact

Centre National de Référence du Paludisme, laboratoire associé pour la région Antilles Guyane - Laboratoire de parasitologie
Institut Pasteur de la Guyane - 23, av Pasteur - BP 6010 - 97306 Cayenne cedex

Interlocuteurs :	Responsable	Lise Musset	05 94 29 68 40	lmusset@pasteur-cayenne.fr
	Adjoint	Stéphane Pelleau	05 94 29 26 12	spelleau@pasteur-cayenne.fr
	Secrétaire	Nicolle Guinguincoïn	05 94 29 58 21	nguinquincoïn@pasteur-cayenne.fr
			Fax : 05 94 31 80 83	

Partenaires du réseau de surveillance du paludisme en Guyane

- Centre Hospitalier de Cayenne (CHC), Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais
- Postes et Centres Délocalisés de Prévention et de Soins,
- Laboratoires de Biologie Médicale Ouest Biosanté, de Kourou, Labazur et Institut Pasteur de la Guyane
- Service de Santé des Forces Armées de Guyane.



Surveillance du Paludisme

(Confirmation diagnostic, étude des résistances, données épidémiologiques)

Fiche + échantillons destinés au laboratoire de parasitologie du CHAR (sachet vert).

Identifiant

____ - ____ - ____

Ne pas remplir

Demande	Nom :	Centre demandeur :
	<i>Nom de jeune fille :</i>	Prescripteur :
	Prénom :	Téléphone :
	Date de naissance : ____ / ____ / ____	Signature :
	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	

Analyse/Prélèvement	Tube EDTA ou ACD à conserver à +4°C, y compris pendant l'acheminement (stockage possible plusieurs jours).	
	Prélevé le : ____ / ____ / ____ à ____ h ____ par	
	<input type="checkbox"/> Confirmation diagnostique suite à un TDR positif	
	<input type="checkbox"/> Demande de diagnostic microscopique suite à de fortes suspicions cliniques	
	TDR <input type="checkbox"/> Fait <input type="checkbox"/> Non fait	
	<i>Données brutes :</i> <input type="checkbox"/> Bande contrôle <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Bande P <input type="checkbox"/> Bande Pf	
	<i>Interprétation :</i> <input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> ou infection mixte <input type="checkbox"/> <i>Plasmodium sp</i> <input type="checkbox"/> Négatif	

Non opposition	En vertu du Code de la Santé Publique et de la Loi « Informatique et liberté », le patient doit être informé de l'utilisation possible des échantillons biologiques collectés et des données associées à des fins de recherche, en vue d'améliorer les connaissances générales sur le paludisme. Toute recherche en matière de génétique humaine est exclue de cette démarche. Suite à cette information, le patient (ou le titulaire de l'autorité parentale, ou le tuteur) <input type="checkbox"/> s'oppose ou <input type="checkbox"/> ne s'oppose pas à l'utilisation secondaire de ses échantillons et données associées pour des fins de recherche.	
-----------------------	--	--

Données clinico-épidémiologiques	<u>Origines possibles de contamination :</u>	
	<input type="checkbox"/> Résident en Guyane	<input type="checkbox"/> De passage en Guyane
	Lieu de résidence :	Pays de provenance :
	Déplacement dans les quatre dernières semaines précédant l'accès : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	Si oui, lieu de passage 1 :	Durée : Date de retour : ____ / ____ / ____
	Si oui, lieu de passage 2 :	Durée : Date de retour : ____ / ____ / ____
	Activités professionnelles nécessitant une présence sur site d'orpaillage : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	<u>Antécédents de paludisme :</u> <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Date du dernier accès : ____ / ____ / ____	
Si oui : Traitement dernier accès : Lieu :		
Espèce : <input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> <input type="checkbox"/> <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. malariae</i> <input type="checkbox"/> <i>P. ovale</i>		
<u>Examen clinique :</u> Date de début des symptômes : ____ / ____ / ____		
Hospitalisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas		
Forme clinique : <input type="checkbox"/> Accès simple <input type="checkbox"/> Accès compliqué (pernicieux)		

Thérapeutique	Prophylaxie utilisée :	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	Prophylaxie bien suivie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
	Date de la dernière prise : ____ / ____ / ____	
	Traitement avant prélèvement :	<input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	Traitement bien suivi : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
	Date de la dernière prise : ____ / ____ / ____	
	Traitement après prélèvement :	<input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Ne sait pas

Remarques diverses :
<i>Fiches vierges envoyées sur demande : 05 94 29 58 21</i>

LHUPM	Réservée LHUPM			
	<u>Examen microscopique :</u> <input type="checkbox"/> Frottis mince <input type="checkbox"/> Goutte épaisse			
<input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> <input type="checkbox"/> <i>P. vivax</i> <input type="checkbox"/> <i>P. malariae</i> <input type="checkbox"/> <i>P. ovale</i>	Parasitémie : %			