

## Le Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique Antilles Guyane

Page 2	Pourquoi un CIC-EC Antilles Guyane ?
Page 4	Les missions et organisation du CIC-EC
Page 5	La dengue dans les départements français d'Amérique
Page 8	La lutte et la connaissances de l'épidémie à VIH
Page 11	La drépanocytose
Page 13	Les parasitoses tropicales
Page 17	L'histoplasmosse disséminée au cours de l'infection à VIH
Page 19	Les papillomavirus humains
Page 21	Les projets transversaux du CIC-EC
Page 23	Glossaire



### | Editorial |

**Pr. Antoine Flahault,** Directeur de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP)  
Président de l'Association des Ecoles de Santé Publique de la Région Européenne (ASPHER)

Un centre d'investigation clinique et d'épidémiologie clinique pour les régions Antilles et Guyane ? Lorsqu'en 2006, au cours de la mission interministérielle qui nous avait été confiée pour étudier les besoins en matière de recherche et de veille dans cette région du monde, nous avons suggéré la mise en place d'un tel dispositif, que de scepticisme tout cela avait-il levé, en particulier dans les milieux de la recherche métropolitaine ! Et pourtant, il ne s'agissait pas d'une simple proposition de rééquilibrage dans l'aménagement du territoire. Les équipes hospitalo-universitaires étaient en place, riches de leurs productions scientifiques mais encore trop isolées les unes par rapport aux autres. Les besoins soulignés étaient clairement spécifiques des régions concernées : où pouvions-nous explorer en France la maladie de Chagas, le paludisme, la leishmaniose, la dengue mieux qu'aux Antilles et en Guyane ? Il n'est sans doute pas normal de constater que l'épidémiologie de l'infection par le VIH - dont l'incidence est très supérieure à celle de la métropole - y est plus proche des problématiques africaines à certains égards que de celles de la région parisienne ou Provence-Alpes-Côte d'Azur. Mais n'est-ce justement pas une raison supplémentaire pour y conduire des re-

cherches qui y trouvent leur spécificité et qui peuvent permettre d'apporter des réponses mieux adaptées ? Nous avions par ailleurs remarqué que les grands laboratoires pharmaceutiques conduisaient dans la région des essais cliniques contre certaines de ces pathologies, mais ils n'avaient aucun programme en cours dans les Antilles et la Guyane françaises ! Ils préféreraient plutôt s'installer dans l'île américaine et proche de Porto-Rico, mieux équipée en infrastructures d'accueil pour la recherche clinique, mieux rodée aussi dans la conduction d'essais impliquant des partenariats publics-privés. Lorsque l'on sait que le développement d'un vaccin contre la dengue, par exemple, représente des investissements de plusieurs centaines de millions d'euro, la France n'était-elle pas en train de perdre ainsi des parts de marché dans le domaine compétitif et des développements de médicaments pour les maladies émergentes ?

Les acteurs sur place ont choisi spontanément de travailler en réseau, de façon interrégionale, renforçant ainsi la cohérence de leur démarche, l'efficacité du dispositif et permettant de réunir la masse critique nécessaire devant les faibles investissements nouveaux consentis.

Après deux ans de fonctionnement, une évaluation externe très positive reconduisant son contrat, le CIC-EC Antilles Guyane constitue désormais ce socle stable dont on avait besoin et sur lequel on doit aujourd'hui encourager les pionniers qui l'ont mis en place d'aller encore plus loin.

Ce rapport riche et pluriel, présente les programmes de recherche, de grande pertinence et qualité. Il propose aussi deux pistes pour l'avenir que je voudrais souligner et soutenir vigoureusement :

- un plus grand appui sur l'Université Antilles Guyane, proposant d'articuler notamment le CIC-EC à des programmes de formation à la recherche, et l'encadrement de stagiaires de masters et de doctorats ;
- le développement d'un axe structuré et fort dans le domaine des sciences sociales, qui font défaut de façon quasi générale dans la plupart des programmes de CIC-EC en France.

Enfin, on peut dire que ce rapport a symboliquement été publié dans le « Bulletin de Veille Sanitaire » de la Cellule interrégionale d'épidémiologie d'Antilles Guyane. Cela illustre la volonté des acteurs de la recherche et de la veille d'unir leurs efforts pour combattre les maladies infectieuses dans cette région dont l'histoire et l'expérience montrent combien elle représente une porte pour les maladies émergentes dans toute l'Europe.

La cellule de l'InVS en région fait partie du comité médico-technique, un des organes de gouvernance du CIC-EC. La dynamique est en route, elle n'est pas achevée ; il reste à associer davantage encore les réalisations originales de recherche et de veille qui concernent le secteur animal et zoonotique (le réseau CaribVet) et l'Université Antilles-Guyane en la tournant résolument vers l'arc Caraïbe et Amazone ; que se renforcent les collaborations avec les Grandes Antilles (Cuba, Jamaïque, Porto Rico, Haïti, Saint-Domingue), les Départements Français d'Amérique, les Petites Antilles et le Guyana (Caricom), le Suriname, le Brésil et le Venezuela.

Il me plaît ici de rappeler trois propositions que nous avons formulées et qui restent à concrétiser avec le même élan que le CIC-EC :

- la Guyane se révèle plus que jamais avoir besoin d'une plateforme de haute sécurité pour la recherche et la veille sur les agents très pathogènes de la zone ;
- la Martinique doit devenir un centre de référence international intégrant les différents aspects de veille et de recherche sur la dengue qui y sévit de manière endémo-épidémique ;
- la Guadeloupe a acquis une réputation régionale et internationale qu'elle doit renforcer dans le domaine des maladies infectieuses animales, les zoonoses et les autres émergences à l'interface homme/animal.

## | Pourquoi un CIC-EC Antilles Guyane ? |

Bernard Carme

Médecin coordonnateur interrégional, CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802, Inserm)

Les Antilles et la Guyane sont exposées à des problèmes de Santé Publique originaux qui nécessitent des réponses adaptées. Cette originalité tient à la fois à la remarquable diversité génétique des populations du fait d'origines multiples (amérindiennes, européennes, africaines, asiatiques), aux agents pathogènes tropicaux, à la complexité et l'intensité des migrations sous tendues par de fortes inégalités socioéconomiques dans la région, et enfin à la relative carence des infrastructures dans certains domaines de la Santé.

Les problèmes de Santé aux Antilles Guyane ont déjà montré leur fort potentiel de nuisance et de déstabilisation économique (épidémie VIH hétérosexuelle, épidémies de dengue...). L'émergence de nouvelles pathologies est favorisée par les voyages et pour la Guyane par l'anthropisation croissante de la forêt amazonienne. Alors que les problèmes infectieux restent conséquents, que les cas de malnutrition ne sont pas exceptionnels, les pathologies de civilisation telles l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires sont devenues de véritables fléaux. Un individu sur huit est porteur du trait drépanocytaire et une centaine d'enfants nés chaque année ont une forme sévère de cette hémoglobinopathie. Enfin, l'incidence du cancer de la prostate est l'une des plus élevée au monde et l'incidence du cancer du col est la plus élevée de France.

C'est pour mieux comprendre et faire face à cette complexité qu'a été créée en janvier 2008 un CIC-EC interrégional Antilles Guyane (CIC-EC/ 802 « Maladies infectieuses, génétiques, et émergentes » suite à l'appel d'offres lancé par l'Inserm et la DHOS en septembre 2007. Le constat était que la collecte et l'analyse des données locales et régionales étaient encore souvent défectueuses et entravaient la compréhension fine des problèmes sanitaires spécifiques et donc une planification adaptée efficace de l'offre de Santé. Les plateformes et les thématiques de recherche regroupées et associées à cette occasion étaient complémentaires et on retrouvait dans chaque cas une composante épidémiologique qu'il convenait d'affirmer.

En Guadeloupe, l'orientation se tournait vers les problèmes métaboliques, cardiovasculaires et génétiques (équipes INSERM UMR 763 sur la drépanocytose et U 830 s'impliquant tout particulièrement dans les études sur le cancer de la prostate). En Martinique, c'est en virologie et en neurologie que se focalise la recherche hospitalo-universitaire (Equipe JE 2503). Enfin, en Guyane c'est la Parasitologie - Mycologie et l'épidémiologie du VIH qui constituent les thèmes de recherche de prédilection (Equipe EA 3593). Il existait ainsi un réel potentiel permettant des approches complémentaires des problèmes de santé. Les équipes Antillaises et Guyanaises travaillaient souvent en lien avec divers instituts de recherche mais encore assez rarement en concertation sur les 3 départements. Ces collaborations étaient fortement limitées par la saturation des acteurs hospitaliers. Le CIC-EC Antilles Guyane a été conçu pour y remédier. Les premiers résultats avec la mise en place d'une organisation fonctionnelle sur les 3 départements - régions, la concrétisation de collaborations régionales, nationales et internationales et l'obtention de plusieurs contrats de recherche dès 2008 - 2009 ont été jugés favorablement par les commissions de l'Inserm à l'occasion de l'évaluation à 2 ans (fin 2009). La reconduction pour 4 ans (2010 - 2013) confirme la viabilité du CIC-EC Antilles Guyane et lui permet de s'inscrire durablement dans le paysage de la recherche médicale des Départements Français d'Amérique (DFA) A Ses atouts résident non seulement dans une certaine polyvalence liée à des compétences diverses et aux contextes locaux différents, mais aussi une complémentarité permettant d'approcher les problèmes par des angles différents donnant donc une profondeur supplémentaire aux connaissances. Chaque équipe partenaire du CIC-EC se trouve en phase avec des problèmes de Santé Publique importants pour la région. Il n'est peut être pas un hasard si les 3 équipes universitaires soutenant dès sa création le CIC-EC ont eu des évaluations (très) favorables de l'AERES au terme du plan quadriennal de l'Université des Antilles et de la Guyane 2006 - 2009.

Parmi les problèmes de santé publique prioritaires de la grande région Antilles - Guyane, le potentiel de convergence des thématiques de recherche du CIC-EC est parfaitement illustré par l'infection par le VIH. Les DFA sont les territoires les plus touchés de France. De plus, l'épidémie y est différente de celle de la métropole, que ce soit dans sa dynamique de transmission ou dans ses manifestations cliniques. Les connaissances nécessaires pour mieux prévenir et mieux soigner le VIH nécessitent la multidisciplinarité. Il faut connaître les réseaux de partenaires, les connaissances, attitudes et pratiques des groupes à risque (prostitution par exemple). Ces connaissances sont à confronter entre les 3 départements et avec les pays caribéens et sud américains. La mise en commun des 3 cohortes hospitalières monodépartementales (depuis 1992) et l'extension du nombre de variables étudiées grâce au logiciel NADIS permet de gagner de la puissance (file active > 2500 patients) et d'étudier l'évolution de l'infection par le VIH dans toutes ses dimensions avec des applications s'étendant du domaine opérationnel au fondamental. La surveillance virologique des virus circulants et de leurs possibles résistances aux antirétroviraux est fondamentale notamment pour guider les traitements de première ligne, ce alors que la disponibilité des antirétroviraux est très inégale dans les pays voisins. Ces données virologiques apportées par le pôle virologie enrichissent la cohorte VIH et offrent des possibilités supplémentaires d'analyse (réponse aux traitements, profil d'évolution immunovirologique). L'abord génétique, oncologie, pathologies métaboliques et maladies cardiovasculaires est aussi un apport précieux pour enrichir l'analyse de la cohorte. En effet alors que les traitements prolongent la survie, on assiste de façon croissante à des problèmes métaboliques et cardiovasculaires largement liés aux traitements. Les cancers sont également de plus en plus fréquents. La cohorte VIH Antilles Guyane est marquée par une grande diversité ethnique. Il y a là un champ de recherche important pour déceler certains polymorphismes génétiques susceptibles de prédisposer ou de protéger de certaines des pathologies citées ci-dessus. La valeur ajoutée des compétences guadeloupéennes pourrait ici être significative. Partagée entre la virologie et la cancérologie, l'infection par les papillomavirus humains est un problème de santé publique important en population générale comme chez les personnes infectées par VIH. Avec l'arrivée d'un vaccin, la réalisation d'enquêtes épidémiologiques est nécessaire et l'apport du pôle virologie sera important. Enfin, le visage du SIDA dans les DFA n'est pas toujours celui que l'on connaît en métropole. En effet, les infections classant peuvent différer. Ainsi, l'histoplasmose disséminée est l'une des 2 infections opportunistes les plus fréquentes avec la tuberculose, et elle est la première cause de mortalité en Guyane. Dans ce département d'Amazonie, l'évolution et les particularités chez le sujet immunodéprimé de plusieurs grandes endémies tropicales non classant au cours du VIH sont mal connues ; citons la maladie de Chagas, la leishmaniose cutanée, la toxoplasmose dans sa variante néotropicale amazonienne, le paludisme, l'ulcère de Buruli... Le pôle parasitologie mycologie est donc un atout important pour étudier nombre de ces pathologies au cours, mais aussi en dehors de l'infection à VIH. La dengue quant à elle touche de plus en plus souvent et avec une gravité croissante les 3 départements. Ainsi, autour de la cohorte VIH, s'articulent des axes de recherche tout à fait complémentaires susceptibles de démultiplier les connaissances sur le VIH et les pathologies qui y sont liées. L'acquisition de connaissances spécifiques aux Antilles et à la Guyane permettra d'améliorer l'offre de soins et de prévention démontrant par la même la valeur ajoutée que constitue le CIC-EC Antilles Guyane pour la DHOS et l'INSERM.. Par ailleurs, cette structure contribue au renforcement de la dynamique de formations « tropicales » déjà en place et est susceptible d'augmenter l'attrac-

tivité pour des médecins motivés par ce type de médecine (accueil de stagiaires de Master Recherche mais aussi de doctorants et d'internes en Médecine (DES de Santé Publique) facilité du fait d'un encadrement et d'une coordination des 3 sites par des universitaires. Enfin la création du CIC-EC a permis d'augmenter la capacité de répondre positivement à des promoteurs de sujets de recherche dans le respect des obligations et règles de bonne exécution permettant une recherche « décomplexée » et le renforcement et l'extension des liens avec différents organismes de recherche dans un rapport d'égalité et non plus de soumission car cela a pu l'être dans le passé.

## | Figure 1 |

Présentation du CIC-EC Antilles Guyane

<b>Site Guyane</b>	
Centre hospitalier de Cayenne : BP 6006 – F 97306 Cayenne Contact : <a href="mailto:cicec@ch-cayenne.fr">cicec@ch-cayenne.fr</a> Tél. 0594 39 48 64	
Fonction	Nom et Prénom
Médecin coordonnateur interrégional	Pr Bernard CARME
Médecin délégué	Dr Mathieu NACHER
Biostatisticien	Matthieu HANF
Data Manager	Olivier CASSE
Coordinatrices de projet	Astrid VAN MELLE Marie-Claire PARRIAULT
Attachée de recherche clinique	Stéphanie ROGIER Fayssal TARRASSE
1 interne en Médecine	Antoine ADENIS
Attachée de Recherche Clinique et Référent Qualité Interrégional	Florence FRAISSE



<b>Site Martinique</b>	
Centre hospitalier universitaire de Fort de France BP 6006 – F 97200 Fort de France Contact : <a href="mailto:Raymond.Cesaire@chu-fortdefrance.fr">Raymond.Cesaire@chu-fortdefrance.fr</a>	
Fonction	Nom et Prénom
Médecin coordonnateur	Pr Raymond CESAIRE
Médecin délégué	Dr André CABIE
Médecin méthodologiste	Dr Guillaume AVENIN
Attachés de recherche clinique	Paul MOURLHOU Janick JEAN-MARIE Julie ROCHON
Technicienne de recherche clinique	Isabelle CALMONT



<b>Site Guadeloupe</b> Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre Contact : <a href="mailto:ml.lmistrih@wanadoo.fr">ml.lmistrih@wanadoo.fr</a>	
Fonction	Nom et Prénom
Médecin coordonnateur	Pr Gilles BEAUCAIRE
Médecin délégué	Dr Marie-Laure LALANNE-MISTRIH
Data Manager et Biostatisticien	Benoît TRESSIERES
Attachée de recherche clinique	Gladys LAUZEAT



## | Les missions et organisation du CIC-EC Antilles Guyane |

Isabelle Calmont  
 Technicienne d'Etudes Cliniques, CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802 Inserm)

### 1/ MISSIONS ET ORGANISATION DU CIC-EC

Le CIC-EC a pour mission de prendre en charge les aspects méthodologiques des projets de recherche clinique mais aussi de concevoir et de mettre en œuvre l'activité de recherche clinique. L'équipe du CIC-EC organise les données et analyse les résultats obtenus dans les conditions d'assurance qualité et de bonnes pratiques cliniques et épidémiologiques. C'est un lieu d'expertise en matière de recherche clinique car il est composé d'une équipe pluridisciplinaire comprenant des Attachés de recherche clinique (Arc), des techniciens de recherche clinique (Tec), des datamanagers, des biostatisticiens, des méthodologistes, etc. Cette équipe peut intervenir aux différentes étapes de la réalisation d'une étude (faisabilité d'un projet avant qu'il ne soit initié, rédaction des documents de l'étude, aspects réglementaires, suivi etc...).

Le CIC-EC participe au bon déroulement des projets de recherche en s'impliquant entièrement dans leur prise en charge mais aussi en apportant une aide et un accompagnement tout au long de leur avancement. Le CIC-EC peut également avoir une fonction d'appuis dans un projet de recherche (méthodologie, statistiques, publication) sans être entièrement impliqué dans le projet.

Concernant le CIC-EC Antilles Guyane, deux types de comités sont prévus pour organiser et contrôler le fonctionnement du CIC-EC :

1- Un **comité de pilotage Antilles Guyane** (ou Comité scientifique) chargé de donner les grands axes de l'orientation scientifique de la structure et de veiller à la réalisation des objectifs scientifiques. Il examine les rapports d'activité et les bilans financiers. Il oriente le CIC-EC/AG en fonction des priorités de santé publique et du développement de la recherche clinique et épidémiologique en tenant compte des spécificités de chaque région.

2- **Trois comités médico-techniques (CMT)**, un par région, auront la charge de la conduite des projets et de la gestion du centre au jour le jour. Le CMT, tout en intégrant les grandes lignes impulsées par le comité de pilotage, juge les projets de recherche selon des critères précis. Il tient compte de l'originalité, de l'importance au plan de la santé publique, de la faisabilité et du réalisme des réponses possibles aux questions soulevées. Il tient aussi compte du niveau d'élaboration du projet, de l'intégration des divers champs disciplinaires, des compétences et expériences des promoteurs. Plus précisément, il veille à la confidentialité, à la pertinence et à l'éthique des projets de recherche. Le comité aide également à la formalisation

des projets en préparation, à la recherche de financements. Il décide de la programmation puis suit l'avancement des projets de recherche jusqu'au stade de la publication ou de la valorisation industrielle. Il coordonne l'activité scientifique.

Le comité médico-technique associe les médecins coordonnateurs et délégués du CIC-EC, les responsables des équipes de recherche implantées localement, un ou plusieurs médecins hospitaliers impliqués dans la recherche et un médecin de la Cire.

### 2/ COMPOSITION ET LOCALISATION

Le CIC-EC est composé de trois sites, en Guyane (Centre Hospitalier de Cayenne), en Guadeloupe (CHU de Pointe-à-Pitre) et en Martinique (CHU de Fort de France).

La coordination des activités est assurée par un coordonnateur interrégional, assurant également la coordination de la région où il exerce. Il est assisté de deux coordonnateurs, localisés dans les deux autres régions. Sur chacun des trois sites un médecin délégué consacre son activité principale au CIC-EC.

Le CIC-EC Antilles Guyane, grâce à la présence d'une coordination interrégionale et à l'effet structurant de projets transversaux permet le renforcement des relations entre les différents acteurs régionaux, nationaux et internationaux. Il donne plus de profondeur à la démarche scientifique grâce à une plus grande multidisciplinarité. Enfin, il est un interlocuteur privilégié vis-à-vis de promoteurs (publics, privés) de projets de recherche régionaux.

### 3/ EVALUATION DU CIC-EC ANTILLES GUYANE

Les Centres d'Investigation Clinique sont des structures de recherche créées pour 4 ans. A l'issue de ce mandat, une évaluation quadriennale de leur activité est conduite sous l'impulsion de leurs deux tutelles, la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) et l'Inserm. Les critères d'évaluation portent sur la contribution du CIC au développement de la recherche clinique, sur l'aide méthodologique apportée aux investigateurs en amont à la réalisation de protocoles, sur l'équilibre entre les différentes thématiques développées, sur la quantité et la qualité des publications et leurs retombées potentielles en santé publique. Les résultats de cette évaluation conditionnent la reconduction ou non du CIC pour un nouvel exercice.

Le réseau national des CIC a annoncé en 2009 la liste des centres à évaluer et le CIC-EC Antilles Guyane faisait partie de ces centres. A titre exceptionnel et d'un commun accord entre l'Inserm et la DHOS, la durée d'un mandat de CIC peut être modifiée. Le CIC-EC Antilles Guyane a été évalué deux ans après sa création.

Cette évaluation suit une procédure en trois étapes :

**1. La remise d'un rapport sur l'activité du CIC et sur ses perspectives sur les années à venir**

Ce rapport est élaboré par le coordonnateur du CIC selon un format type, défini par les deux tutelles

**2. La visite du site par des experts du Comité d'évaluation Inserm et des représentants des tutelles**

Le coordonnateur avait en charge la préparation scientifique et logistique de la visite et l'ordre du jour de la réunion (présentation du CIC, visite des locaux). Les membres des trois pôles (Guyane, Guadeloupe et Martinique) se sont retrouvés du 23 au 27 novembre 2009 sur le pôle Guyane du CIC-EC.

**3. L'audition du médecin coordonnateur interrégional du CIC-EC devant le Comité d'évaluation**

Cette audition s'est déroulée le mardi 8 décembre 2009 au siège de l'Inserm à Paris. Elle comportait un exposé suivi d'une discussion avec le comité d'évaluation. Suite à l'évaluation, une décision est prise et des recommandations sont données (demande d'un nouveau projet ou évaluation intermédiaire à deux ans, renouvellement pour quatre ans ou fermeture de la structure).

Le CIC-EC Antilles-Guyane a reçu un avis favorable avec un renouvellement pour une durée de quatre ans, ce qui le met en phase avec le contrat quadriennal 2010-2013 de l'Université Antilles Guyane (UAG).

Cet avis favorable vient clôturer une année 2009 qui aura été riche pour les trois sites ; riche en projets (en témoigne la quinzaine d'études désormais prises en charge par la structure), riche en collaborations (diverses et variées dans des pathologies très différentes), riche en multiples activités (préparation des appels à projets, soumissions réglementaires, rédaction de documents d'étude, support apporté à toute personne désireuse d'être épaulée dans le cadre de son projet, monitoring), riche également en apports humains (nouveaux collaborateurs, échanges de compétences entre les trois sites). Tous ces événements auront rythmé la deuxième année d'existence de la structure et auront participé à sa consolidation. Fort de la confiance de ses tutelles, les projets du CIC-EC financés et initiés se concrétiseront cette année. Les recherches seront mises en place dans les sites investigateurs et les inclusions pourront alors débuter. Le CIC-EC poursuivra ses missions de gestion, de coordination et de contrôle qualité (monitoring sites investigateurs) des études prises en charge, tout en restant une force active de propositions dans le cadre de la recherche hospitalière aux Antilles Guyane.

## | La dengue dans les départements français d'Amérique : mise en place d'une cohorte multicentrique de patients suspects de fièvre dengue |

André Cabié

Services des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Fort de France - CIC-EC Antilles Guyane, Inserm CIE802 - JE 2503, Université des Antilles et de la Guyane

### 1/ DEFINITION DE LA DENGUE

La dengue est une arbovirose des zones intertropicales transmise à l'homme par un moustique du genre *Aedes*, et provoquée par l'un ou l'autre des quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV) : DENV-1, DENV-2, DENV-3 ou DENV-4 [1]. L'infection par l'un des ces quatre sérotypes de DENV entraîne la production d'anticorps neutralisants homotypiques et une immunité durable spécifique du sérotype infectant [2]. Ces anticorps homotypiques interagissent avec les DENV des autres sérotypes, mais ils ne sont pas neutralisants et ne confèrent qu'une protection transitoire contre ces DENV hétérologues [1,2].

### 2/ MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DENGUE

L'infection par les DENV est le plus souvent asymptomatique [3,4]. Lorsqu'elle est symptomatique, la forme clinique la plus fréquemment observée est la fièvre dengue. Elle se définit par la survenue brutale d'une fièvre associée à des symptômes constitutionnels non spécifiques, évoluant spontanément vers la guérison en trois à sept jours [1]. Une asthénie, parfois invalidante, peut persister plusieurs semaines [5]. Il n'y a ni forme chronique ni rechute. La fièvre dengue peut évoluer vers une forme clinique potentiellement sévère : la fièvre dengue hémorragique. Elle est caractérisée par une augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire provoquant un syndrome de fuite plasmatique [6]. Elle s'accompagne d'une thrombopénie, d'anomalies de l'hémostase et d'une atteinte hépatique [7].

La fièvre dengue hémorragique peut alors se compliquer d'un état de choc et/ou d'hémorragies internes, avec une mortalité de 1 à 5% [8].

D'autres formes sévères, plus rares, mais potentiellement mortelles ont été décrites: encéphalites, hépatites, rhabdomyolyses, myocardites [1,9].

Il n'y a pas de traitement spécifique de la dengue mais le traitement symptomatique précoce des patients atteints de fièvre dengue hémorragique permet d'en réduire la mortalité [8].

### 3/ EPIDEMIOLOGIE DE LA DENGUE

#### 3.1. / Epidémiologie de la dengue dans le monde

La dengue est l'arbovirose actuellement la plus répandue dans le monde, et celle qui connaît l'expansion la plus rapide. Près de 40% de la population mondiale, soit plus de 2,5 milliards de personnes, sont désormais exposées au risque de contracter la maladie. La dengue est maintenant endémique dans plus de cent pays d'Afrique, des Amériques (y compris la zone Caraïbe), de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental [10]. La plupart des départements et territoires français d'outre-mer sont touchés par la dengue : les Antilles françaises et la Guyane [11], les îles de l'océan Indien et les îles de l'océan Pacifique [10]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que chaque année entre 50 et 100 millions de personnes sont infectées [10]. On estime également qu'environ 500 000 personnes sont hospitalisées annuellement pour une dengue sévère dont une large proportion d'enfants.

Enfin, on estime à 20 000 environ le nombre de cas de dengue conduisant chaque année au décès, mais le taux de létalité réel pourrait être deux fois plus élevé [10]. La dengue est considérée par l'OMS comme une maladie émergente, en particulier dans la zone Amérique où son profil épidémiologique s'est modifié depuis la fin des années 1990 [11]. D'une situation endémo-épidémique provoquée par la circulation d'un seul sérotype à la fois, l'Amérique du Sud et la région Caraïbe évoluent progressivement vers une situation hyperendémique caractérisée par la co-circulation des quatre sérotypes [12,13].

### 3.2. / Epidémiologie de la dengue aux Antilles et en Guyane

Face à cette évolution épidémiologique et en l'attente d'un vaccin efficace, les départements français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique et Guyane) ont mis en place des politiques visant à développer de manière large et efficace le contrôle vectoriel et la prise en charge médicale des patients. Toutes ces politiques reposent sur un système de surveillance efficace qui permet d'orienter les actions de lutte antivectorielle et d'évaluer les besoins sanitaires. La surveillance épidémiologique de la dengue aux Antilles et en Guyane comprend deux volets : d'une part, la surveillance des cas cliniquement suspects et d'autre part, la surveillance des cas biologiquement confirmés. Ce dispositif est complété par une surveillance hospitalière dont l'objectif est de surveiller la gravité d'une épidémie via les formes sévères de la maladie : elle est basée sur le recueil d'informations cliniques pour tous les patients hospitalisés confirmés biologiquement. Cette surveillance, opérationnelle en Martinique depuis 1995, a permis de décrire le profil épidémiologique de la dengue aux Antilles. Les DENV circulent toute l'année selon un mode de transmission endémo-épidémique avec une intensité variable selon les années. On distingue deux principales périodes de transmission de la dengue : les périodes endémiques (ou inter-épidémiques) et les périodes épidémiques. Pendant les périodes endémiques, on observe des cas sporadiques ou des foyers épidémiques isolés, et une recrudescence saisonnière en général pendant la saison cyclonique entre juillet et janvier. Certaines années, le niveau de recrudescence saisonnière habituellement observé est dépassé du fait de la généralisation rapide de la transmission à plusieurs communes. On entre alors en période épidémique. Au cours des dix dernières années, les Antilles ont ainsi connu cinq épidémies importantes liées chacune à la circulation d'un ou deux sérotypes prédominants, respectivement DENV-2 et DENV-1 en 1997, DENV-3 en 2001, DENV-4 et DENV-2 en 2005, DENV-2 en 2007 et DENV-1 et DENV-4 en 2010. L'émergence ou la réémergence d'un sérotype n'ayant pas circulé depuis plusieurs années en est le plus souvent à l'origine.

### 4/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DENGUE

En l'absence de modèle animal performant, la physiopathologie de la dengue n'est pas encore bien comprise. Les principales cellules cibles des DENV sont les monocytes circulants et les macrophages tissulaires [14]. Après la piqûre d'un *Aedes* infecté par un DENV, les premières cibles virales sont les cellules dendritiques dermiques. De nouveaux virions sont produits localement et la migration de ces cellules vers les ganglions lymphatiques va permettre la présentation du DENV au lymphocyte T, et l'atteinte de nouvelles cellules cibles (monocytes et macrophages) [15,16]. L'issue de cette infection (asymptomatique ou non, sévère ou non) est sous la dépendance d'interactions complexes entre des facteurs viraux, les caractéristiques génétiques de l'hôte, et le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV (immunité préexistante à un ou plusieurs sérotypes de DENV) [13,17].

La plupart des études ont porté sur la physiopathologie de la fièvre dengue hémorragique. Même si la fièvre dengue hémorragique peut survenir au cours d'une première infection par l'un des DENV, de nombreuses études épidémiologiques, menées en Asie comme en Amérique, ont montré que le risque de survenue de cette forme clinique était considérablement accru en cas de dengue secondaire [1,9,12,13]. La séquence des sérotypes infectants, la co-circulation de plusieurs sérotypes et le délai entre deux infections semblent aussi moduler ce risque de survenue d'une fièvre dengue hémorragique [6,12].

### 5/ QUESTIONS EN SUSPENS SUR LA DENGUE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Dans l'attente d'un vaccin, de médicaments antiviraux actifs sur les DENV et des tests diagnostics simples et fiables, les principales réponses à apporter à l'émergence de la dengue et de la dengue hémorragique sont la prise en charge des patients, la lutte antivectorielle et un système de surveillance permettant de détecter précocement les épidémies [18]. Afin d'améliorer la prise en charge des patients, des recherches doivent être menées pour améliorer le diagnostic de la dengue, identifier des facteurs prédictifs de survenue des formes sévères, et développer des procédures de prise en charge fondées sur des preuves [18]. Face à l'évolution récente de l'épidémiologie de la dengue, la définition des cas sévères de dengue et la classification de l'OMS ne sont plus adaptées à la prise en charge des patients [9,19,24]. En 2006, un panel d'experts internationaux reconnaissait la nécessité de réévaluer la classification de l'OMS [20]. Selon ces experts, la classification actuelle de l'OMS présente trois points faibles à améliorer : 1- la distinction entre fièvre dengue et fièvre dengue hémorragique n'est pas toujours franche et il existe des formes intermédiaires, voire un continuum entre ces deux formes cliniques ; 2- les indicateurs nécessaires pour classer les cas (fièvre, hémorragie, thrombopénie, syndrome de fuite capillaire) ne peuvent pas toujours être recueillis ; 3- la classification de l'OMS ne tient pas compte des autres formes sévères inhabituelles (encéphalite, hépatite...). Or une bonne classification est indispensable pour l'orientation des patients, pour guider la prise en charge et évaluer d'éventuelles interventions (réhydratation, antiviraux, vaccination...) [20,25]. C'est pourquoi ces experts recommandent de mettre en place des études cliniques prospectives chez des patients de tout âge, inclus le plus tôt possible et suivis durant toute l'évolution de la maladie.

La survenue d'une forme clinique donnée de dengue est sous la dépendance de nombreux facteurs interagissant entre eux et variables au cours de l'infection. C'est pourquoi une description des signes cliniques et biologiques usuels (numération sanguine, biochimie) n'est sans doute pas suffisante pour redéfinir les formes cliniques de la dengue et rechercher des facteurs pronostiques. L'origine géographique du patient, son génotype HLA, le sérotype viral, l'importance de la virémie, le statut immunologique de l'hôte vis-à-vis des DENV, et la connaissance des éventuels sérotypes antérieurs (en cas d'infection secondaire) sont des paramètres à prendre en compte, et à associer à la description clinico-biologique. Par ailleurs, la description clinique et biologique de la dengue ne permet d'appréhender qu'une partie de l'impact de la dengue sur une population ; la perception de la maladie par les patients, l'absentéisme scolaire ou professionnel, la durée du syndrome de fatigue post-infectieux constituent autant de facteurs participant à la gravité « sociale » de la dengue, et au poids que cette maladie exerce sur la société [5,26,28]. Les études qui ont exploré ces aspects de la maladie ont été menées en Asie et le plus souvent chez des patients hospitalisés [27]. En Martinique, grâce au dossier médical informatisé utilisé au

service d'accueil des urgences du CHU de Fort-de-France, un recueil prospectif des données cliniques et biologiques de tous les patients consultant aux urgences et suspects de fièvre dengue a pu être réalisé au cours des épidémies de 2005 et 2007. Ce dispositif a permis de décrire le profil clinique de l'épidémie en temps réel et d'effectuer des travaux de recherche avec le laboratoire de Virologie – Immunologie du CHU sur les caractéristiques virologiques et immunologiques des différentes formes cliniques observées, les facteurs prédictifs des formes sévères, et sur les indications des transfusions de plaquettes au cours de la dengue [9,29,31]. Les limites de ce travail étaient l'absence de données longitudinales, la non inclusion des enfants de moins de 15 ans (population d'adultes) et la limitation des inclusions à un seul centre.

Pour toutes les raisons exposées ci-dessus, il nous paraît justifié de mettre en place aux Antilles et en Guyane, une étude prospective, multicentrique incluant le plus précocement possible des enfants et des adultes atteints de dengue afin de décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques et génétiques associés à, ou prédictif de la survenue d'une évolution sévère de la fièvre dengue (état de choc, hémorragie interne, défaillance viscérale, décès). La mission interministérielle Antilles-Guyane 2007-2008 sur les maladies infectieuses émergentes, coordonnée par le Pr Antoine Flahault, a recommandé la mise en place de telles études en insistant sur la situation privilégiée des Antilles françaises et de la Guyane pour promouvoir ce type de recherche qui peut, de plus, servir d'interface entre recherche clinique et fondamentale.

## 6/ HYPOTHESE DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

La description prospective et longitudinale des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques d'enfants et d'adultes atteints de dengue doit permettre de mieux définir et de comprendre la gravité de la dengue et d'en rechercher les facteurs prédictifs. Les résultats de cette étude devraient permettre de proposer une nouvelle classification des formes cliniques de la dengue utilisable par les cliniciens, les épidémiologistes, les autorités sanitaires, les personnes impliquées dans la recherche vaccinale et physiopathologique.

## 7/ RETOMBÉES ATTENDUES

1. Amélioration des connaissances épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques sur la fièvre dengue.
2. Amélioration du dispositif de surveillance de la fièvre dengue aux Antilles françaises et en Guyane grâce à l'amélioration de la définition des formes sévères qui font partie des critères de surveillance des cas hospitalisés.
3. Amélioration de la disponibilité du diagnostic biologique précoce de la dengue aux Antilles et en Guyane.
4. Amélioration l'organisation et de la gestion des ressources sanitaires au cours des épidémies de fièvre dengue par une meilleure connaissance des formes graves de la dengue.
5. Utilisation des données de la cohorte de patients atteints de fièvre dengue et de la collection d'échantillons biologiques, pour la réalisation d'études complémentaires. Ces études pourront se faire dans le cadre de collaborations avec des équipes de la région (CNR des arboviroses de Cayenne, laboratoire de virologie du CHU de Fort-de-France...), ou extérieures, dans les domaines de la virologie (virulence, séquençage, évaluation d'outils diagnostiques...), de l'immunologie (réponse innée et adaptative

cellulaire et humorale...) et de la susceptibilité individuelle à l'infection (polymorphismes génétiques...). Des études de type transcriptome (profil d'expression génique en fonction de la sévérité clinique) pourront être envisagées.

6. Utilisation des données de la cohorte de patients atteints de dengue pour la préparation d'un essai vaccinal sur la dengue. Le développement de vaccins efficaces contre la dengue pose des problèmes complexes et nécessite la mise en place d'essais à grande échelle afin de pouvoir évaluer les risques potentiels de ces vaccins [25]. La co-circulation des quatre sérotypes de dengue nécessite la mise au point de vaccins tétravalents. Sanofi Pasteur s'est orienté vers l'élaboration d'un vaccin chimérique utilisant la souche vaccinale de la fièvre jaune YF-17D dans laquelle les protéines structurales de la pré-membrane (pré-M) et de l'enveloppe (E) des quatre sérotypes de dengue ont été incorporées en remplacement des protéines pré-M et E du virus de la fièvre jaune (Chimerivax™ technology, Acambis). Face aux résultats encourageants des essais de phase II du vaccin Chimerivax™ effectués aux USA, au Mexique et aux Philippines, Sanofi Pasteur souhaite dès 2009 lancer des essais de phase III en Asie et en Amérique Latine. Les Antilles françaises et la Guyane souhaiteraient se positionner comme centre d'essais vaccinaux, et les données issues de l'étude DAG pourraient être utilisées dans les phases préparatoires d'un essai de phase III.
7. Utilisation des données de la cohorte de patients ayant un diagnostic autre que la fièvre dengue, et de la collection biologique, pour la réalisation d'études épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques, ou l'évaluation de nouveaux outils (ou stratégies) diagnostiques, dans d'autres infections aiguës comme la leptospirose.
8. Utilisation du dispositif mis en place pour l'étude (équipes et logistique) pour la réalisation éventuelle d'essais thérapeutiques au cours d'infections aiguës comme la fièvre dengue, ou pour la description et la gestion d'une pathologie infectieuse émergente aux Antilles ou en Guyane.

## 8/ OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

### 8.1. / Objectif principal

Décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques associés à, ou prédictifs de la survenue d'une évolution sévère de la fièvre dengue (état de choc, hémorragie interne, défaillance viscérale, décès), dans une cohorte d'enfants et d'adultes atteints de fièvre dengue confirmée, pris en charge précocement (dans les 96 heures suivant le début des symptômes) en milieu hospitalier, aux Antilles françaises ou en Guyane.

### 8.2. / Objectifs secondaires

1. Décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques associés à, ou prédictifs de la survenue d'une fièvre dengue hémorragique (définie selon les critères de l'organisation mondiale de la santé), et de la survenue d'une évolution sévère de la fièvre dengue hémorragique (état de choc, hémorragie interne, défaillance viscérale, décès) dans la cohorte définie ci-dessus.
2. Décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques prédictifs d'une altération de la qualité de la vie au-delà de la phase aiguë de la fièvre dengue chez les patients de la cohorte définie ci-dessus.

## 9/ DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'inclusion des patients se fera principalement en salle d'urgence, mais pourra aussi être réalisée en consultation de maladies infectieuses ou de pédiatrie, en hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour. Si au cours d'une épidémie de dengue une filière de soins spécifique est mise en place, les patients pourront être inclus à l'entrée du dispositif. Les services impliqués dans le recrutement sont les services d'urgence, les services de pédiatrie et les services de maladies infectieuses et tropicales des CHU de Fort-de-France et Pointe-à-Pitre et du CH de Cayenne.

Cette étude coordonnée par le CIC-EC Antilles Guyane a reçu en 2009 un financement dans le cadre de l'appel d'offre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national.

Les inclusions doivent débuter en septembre 2010.

### Références

1. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998;352:971-7.
2. Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952;1:30-50.
3. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:172-80.
4. Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, et al. Spatial and temporal circulation of dengue virus serotypes: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002;156:52-9.
5. Seet RC, Quek AM, Lim EC. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol* 2007;38:1-6.
6. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:429-36.
7. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 1997.
8. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-89.
9. Thomas L, Verlaeten O, Cabie A, et al. Influence of the dengue serotype, previous dengue infection, and plasma viral load on clinical presentation and outcome during a dengue-2 and dengue-4 co-epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:990-8.
10. Dengue and dengue haemorrhagic fever. 2008. (Accessed at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>)
11. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997;50:161-9.
12. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27:1-13.
13. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370:1644-52.
14. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis* 2004;189:1411-8.
15. Tassaneeritthep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, et al. DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J Exp Med* 2003;197:823-9.
16. Fink J, Gu F, Vasudevan SG. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *Rev Med Virol* 2006;16:263-75.
17. Rothman AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest* 2004;113:946-51.
18. Kroeger A, Nathan MB. Dengue: setting the global research agenda. *Lancet* 2006;368:2193-5.
19. Balmaseda A, Hammond SN, Perez MA, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:1059-62.
20. Deen JL, Harris E, Wills B, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet* 2006;368:170-3.
21. Harris E, Videz E, Perez L, et al. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:5-11.
22. Murgue B, Deparis X, Chungue E, Cassar O, Roche C. Dengue: an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Trop Med Int Health* 1999;4:765-73.
23. Rigau-Perez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006;6:297-302.
24. Wilder-Smith A, Tambyah PA. Severe dengue virus infection in travelers. *J Infect Dis* 2007;195:1081-3.
25. Edelman R, Hombach J. "Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas": summary of a World Health Organization Technical Consultation. *Vaccine* 2008;26:4113-9.
26. Anderson KB, Chunsuttiwat S, Nisalak A, et al. Burden of symptomatic dengue infection in children at primary school in Thailand: a prospective study. *Lancet* 2007;369:1452-9.
27. Halstead SB, Suaya JA, Shepard DS. The burden of dengue infection. *Lancet* 2007;369:1410-1.
28. Lum LC, Suaya JA, Tan LH, Sah BK, Shepard DS. Quality of life of dengue patients. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:862-7.
29. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol* 2010;48:96-9.
30. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, et al. Prospective and descriptive study of adult dengue cases in an emergency department, in Martinique. *Med Mal Infect* 2009.
31. Thomas L, Kaidomar S, Kerob-Bauchet B, et al. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusion* 2009;49:1400-11.

## | La lutte et la connaissance de l'épidémie à VIH |

Mathieu Nacher<sup>1,2,3</sup>, Bernard Carne<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802 Inserm), CH de Cayenne, <sup>2</sup> COREVIH Guyane, CH de Cayenne, <sup>3</sup> Equipe 3593 Epidémiologie des Parasitoses tropicales, Université Antilles Guyane, <sup>4</sup> Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie, CH de Cayenne

Le CIC-EC Antilles Guyane (CICAG) de par son positionnement thématique, ses liens naturels avec les COREVIH et les services de Maladies Infectieuses, les compétences des médecins délégués et coordonnateurs a une place privilégiée dans l'étude de l'épidémiologie à VIH dans les départements français d'Amérique (DFA).

### 1/ ARTICULER LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DU VIH A LA RECHERCHE

La lutte contre le VIH nécessite de connaître l'épidémie et de mesurer ses tendances évolutives. La connaissance et le suivi de l'épidémie VIH reposent en France sur différents outils :

- les déclarations obligatoires VIH et SIDA sont colligées par les Agences Régionales de Santé (ARS) et analysées par l'InVS. Avec la diminution des cas de SIDA liée aux antirétroviraux, l'utilité de la surveillance par leur seul dénombrement est moindre que par le passé. La déclaration VIH, par contre, permet de mieux connaître le profil des nouveaux patients dépistés, le type de virus infectant et la proportion d'infections récentes (<6mois).
- Le logiciel DMI2 alimenté par les techniciennes d'études cliniques a longtemps permis de surveiller les files actives. Il s'y ajoute maintenant eNADIS, un dossier patient informatisé qui permet par des requêtes automatiques d'obtenir des informa-



tions épidémiologiques précieuses sur l'état de santé de la file active, de détailler les complications, les traitements, la qualité de la prise en charge.

- la surveillance de la prévalence du VIH chez les femmes enceintes, et l'estimation du taux de transmission impliquent que l'on obtienne les chiffres des différentes maternités et services de pédiatrie.

Ces données recueillies en routine, sont utiles mais doivent être complétées pour disposer de coups de projecteur sur différents aspects du VIH, qu'il s'agisse de comportements, d'événements cliniques, ou d'aspects virologiques. Ceci peut se faire par la mise en place de projets spécifiques avec recueil de données ciblé, mais cela peut également être une analyse plus approfondie des données épidémiologiques de routine. Le CIC-EC est particulièrement important pour aller au-delà de la simple surveillance épidémiologique.

## 2/ LES DIFFERENTES FACETTES DE L'ÉPIDÉMIE A VIH

Les DFA font face à une épidémie à VIH dont l'évolutivité reste pré-occupante. Les conditions favorisant sa progression persistent. Avec un taux de prévalence chez la femme enceinte supérieur à 1% depuis plus de 10 ans, la Guyane reste de loin le département français le plus touché par l'infection VIH. Bien que souvent décrite comme généralisée, l'épidémie frappe de façon prioritaire les populations vulnérables avec une extension limitée à la population générale comme c'est le cas dans une grande partie de la Caraïbe [1]. Ainsi, malgré le manque de données fiables sur les groupes vulnérables, on estime que, pour la Guyane, la prévalence du VIH est >4% [2] chez les détenus, >6% [3] chez les consultants crackomanes du CSST, aux environs de 6% [4] chez les prostituées, entre 3 et 4% chez les femmes enceintes du Guyana et d'Haïti et autour de 0.6% [6] chez les femmes enceintes françaises. Ceci a des conséquences stratégiques et organisationnelles importantes sur l'adaptation de la prévention, de la communication et du dépistage, mais aussi de la prise en charge, aux complexités de la Guyane. L'hétérogénéité de l'épidémie s'illustre aussi sur le plan géographique. Ainsi, alors qu'au début des années 90 la prévalence chez les femmes enceintes sur le Maroni était nulle, elle est passée de 0 à >1% en 10 ans. Alors qu'à Cayenne il y a autant de femmes que d'hommes suivis pour le VIH, à Saint Laurent du Maroni on compte deux fois plus de femmes que d'hommes suivis. En Guyane, près de 80% des patients infectés par le VIH sont de nationalité étrangère.

Le nombre de patients suivis dans les 3 hôpitaux croît régulièrement. En 1999, il était estimé à 700 aujourd'hui il est probablement supérieur à 1500. En 2010, les défis des patients infectés par le VIH sont la prévention des complications à long terme (métaboliques, cardiovasculaires, néphrologiques, neuropsychiatriques) mais aussi, et c'est particulièrement marqué en Guyane, les perdus de vue et les problèmes de comportements sexuels à risque chez les personnes infectées par le VIH. En ce qui concerne la Martinique, la Guadeloupe, et Saint Martin, chaque territoire a des particularités qu'il est fondamental de connaître pour optimiser la lutte contre le VIH.

## 3/ 'EVIDENCE-BASED PREVENTION' [6] : UN RETARD CONSIDÉRABLE

Pour avoir un impact sur l'épidémie à VIH, la prévention et la communication doivent arriver à un changement radical et soutenu des comportements chez une fraction suffisante de la population. Les actions doivent être donc soutenues dans le temps, diffusées dans l'espace [7]. Elles doivent également être financées adéquatement en prenant soin de prioriser les financements sur les priorités straté-

giques [8] trop souvent dispersées. Les facteurs favorisant l'épidémie sont multiples, avec sans doute des variations de leur importance selon le lieu. On peut citer : migration, précarité, stigmatisation et discrimination, prostitution, multipartenariat concomitant, infections sexuellement transmissibles, crack, dépistage tardif, diversité des populations atteintes nécessitant une diversification des stratégies de prévention...

Depuis Paris, les DFA sont souvent conceptualisés comme une entité homogène, pour laquelle, étant donné le manque d'informations, des 'recettes' générales pas toujours optimales sont plaquées. La question clé à laquelle doivent répondre les acteurs de chaque département est : « qui seront les 1000 prochains infectés » ? Pour y répondre, il faut progresser sur la connaissance de l'épidémie.

L'ONUSIDA recommande également dans le cadre des épidémies de type caribéennes (mixtes, c'est-à-dire avec des groupes à risque et un début de dissémination à la population générale) d'effectuer une surveillance comportementale (données quantitatives) tous les 5 ans en population générale et surtout tous les 2 à 3 ans dans les groupes vulnérables. On est bien loin du compte. En 30 ans d'épidémie, dans la région la plus touchée de France seules 2 enquêtes connaissances attitudes et pratiques ont été réalisées (ORS Ile de France), et ce uniquement en population générale. Les groupes vulnérables n'ont jamais été étudiés, jusqu'à 2006. Il peut sembler surprenant que cet aspect fondamental pour élaborer une stratégie de la lutte contre le VIH soit encore aussi flou. La résonnance du terme « épidémie généralisée » et la peur de la stigmatisation tendent à estomper la notion de groupes à risque qui ne sont pas forcément les mêmes partout. Mais cet effet pervers de bonnes intentions n'est pas le seul déterminant. En France, en matière de prévention la phase de diagnostic est souvent négligée. Elle n'est pas financée. Les acteurs déjà débordés doivent passer par les appels d'offres compétitifs de l'ANRS pour pouvoir répondre à des questions de santé publique basiques. A titre de comparaison, les cliniciens n'ont pas à répondre à un appel d'offre pour faire leurs examens diagnostiques les plus coûteux. Dans les départements Français d'Amérique, la phase diagnostique de la prévention et de la communication a aussi été handicapée par le manque de structures locales pour répondre aux appels d'offres et conduire les enquêtes dans le respect des normes. Le CIC-EC vient à point pour soutenir les actions de lutte contre le VIH.

Pour cibler les ressources vers les actions les plus cout efficaces, il est essentiel de connaître les moteurs de l'épidémie. Pour l'heure, ceux-ci ne sont pas vraiment explicités. Pour ce faire, il faut réaliser des enquêtes coordonnées entre Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) et populations non infectées afin de calculer des mesures d'impact au sens épidémiologique du terme (fraction étiologique du risque dans la population). Pour illustrer l'intérêt des mesures d'impact, une enquête limitée chez les PVVIH à Cayenne a permis de calculer que chez les hommes séropositifs suivis, 45% des infections étaient attribuables aux rapports sexuels transactionnels, et que chez les femmes c'était 11% des infections qui étaient attribuables aux rapports sexuels transactionnels. De plus, près de 20% des personnes interrogées avaient déjà essayé le crack ce qui semble considérable. Cette étude demande à être confirmée dans de meilleures conditions avec un échantillon plus significatif, mais elle illustre à quel point ce type d'étude peut changer la perception de la dynamique de l'épidémie et donc changer radicalement les priorités stratégiques de la prévention. L'ONUSIDA souligne que pour intensifier la prévention, il faut « connaître son épidémie et connaître sa réponse ». Le CIC-EC a une place cruciale pour répondre à ce questionnement [9].

## 4/ LES PROJETS DE RECHERCHE DU CIC-EC

### 4.1. / Prévention et changement des comportements

Afin de guider la prévention et d'établir un état des lieux actualisé, des études s'attacheront d'abord à décrire les connaissances les attitudes et les pratiques dans les populations vulnérables (prostitution, migrants, populations isolées du Maroni). Ces actions seront coordonnées en 2010 avec l'enquête nationale VESPA (INSERM) qui concerne le vécu et les difficultés des personnes infectées par le VIH. Cette étude s'appuiera sur le CIC-EC Antilles Guyane pour coordonner l'enquête et réaliser les inclusions aux Antilles et en Guyane. Ces projets permettront d'affiner les actions des acteurs de la prévention et de faciliter l'évaluation. Ces études sont à replacer dans le cadre de la mise en place des COREVIH où elles éclaireront les stratégies de prévention. Le projet INTERREG, porté par le CHU de Pointe à Pitre, vise à mettre en place un observatoire interrégional du VIH (coopération entre les Antilles, la Guyane et les pays membres du PANCAP) avec un axe recherche fort et des financements significatifs qui ont longtemps manqué.

En Guyane une enquête financée par l'ANRS et le FEDER a cherché à déterminer les facteurs de risque de prise de risques sexuels chez les personnes se prostituant. L'étude qui vient de se terminer s'est reposée sur un partenariat fructueux entre le CIC-EC et les associations de terrain (Entr'aides Guyane, Aides, ADER). Elle va se prolonger par une enquête à Oïapoque, ville brésilienne en face de la Guyane, en lien avec une équipe de chercheurs de l'Université fédérale de Ceara à Fortaleza. Ce projet a démontré la faisabilité d'enquêtes de recherche action en partenariat avec les associations de terrain en lien avec les publics vulnérables.

### 4.2. / Dépistage

Malgré des décennies de communication, le retard au dépistage reste important et le système peine à toucher les populations à risque. Le Conseil National du SIDA, la Haute Autorité de Santé préconisent la mise en place de tests rapides VIH pour pouvoir dépister les populations vulnérables plus tôt. Ces tests n'étant pas pour l'instant autorisés pour faire du dépistage de routine, la mise en place se fait dans le cadre d'essais. Un essai est en préparation en Guyane avec pour cible principale les populations des centres de Santé des communes isolées et pour objectif une évaluation de la faisabilité et l'acceptabilité de ces tests rapides VIH par les populations et les soignants. Un essai en CDAG a été mené en Martinique et à Saint Martin [10].

### 4.3. / Les cohortes de chaque département

L'exploitation scientifique de la cohorte hospitalière VIH se fait pour l'instant en Guyane à partir de la Base DMI-2 qui recueillait jusqu'à présent les données cliniques et thérapeutiques des patients. Cependant toutes les potentialités ne sont pas exploitées car l'exhaustivité de la base laisse parfois à désirer, et le nombre de sujets est relativement faible pour étudier certains événements rares. Déjà utilisé et exploité en Guyane, il s'agit déjà d'un remarquable outil pour comprendre des aspects épidémiologiques tels que le dépistage tardif, les facteurs de risque des patients perdus de vue, les facteurs de risque de décès, et de diverses infections au cours de l'infection à VIH [11-23]. L'exploitation scientifique de Nadis a déjà débuté en Martinique pour des études axées sur la thérapeutique [24,25] ou l'épidémiologie [26].

L'étude de séries temporelles d'évènements cliniques divers et de leur lien avec des variables climatiques et environnementales est une possibilité jusqu'à présent peu étudiée. En Guyane une étude

de ce genre a permis de remettre en question le dogme qui représentait l'histoplasmosse disséminée comme un réveil d'une infection ancienne, alors qu'il semble que les variations d'incidence sont très corrélées avec des paramètres météorologiques. Cela soulève l'importante question de la prophylaxie primaire d'une des principales causes de SIDA et de décès au cours du VIH en Amérique du Sud.

### 4.4. / La cohorte Antilles Guyane

Les observations cliniques et thérapeutiques sont recueillies dans un dossier patient informatisé NADIS qui permet d'avoir des informations détaillées dans le temps, ce qui est une opportunité pour progresser dans la connaissance des particularités du VIH dans chaque département, et globalement aux Antilles et en Guyane. Le CIC-EC catalyse la volonté partagée de mettre en place une cohorte VIH Antilles Guyane supportée par le logiciel NADIS pour obtenir des effectifs importants (n>2500) et un plus grand nombre de variables optimisant l'étude de l'évolution du VIH dans les DFA. La Martinique est équipée depuis 2003 et la Guyane depuis octobre 2008, et la Guadeloupe depuis 2009. Ceci facilitera les études sur les 3 centres permettant l'étude d'évènements plus rares (accidents vasculaires, infarctus, néphropathies glomérulaires du sujet noir, cancers) par conséquent difficiles à étudier sur un seul site. Les pathologies métaboliques et cardiovasculaires chez les patients VIH constituent des problèmes qui s'accroissent avec les multithérapies et l'allongement de la durée de survie. La très grande diversité ethnique recouvre certainement des profils différents du métabolisme glucido-lipidique, notamment chez les populations créoles qui sont particulièrement touchées par le diabète et l'HTA.

Après les complications à long terme, les infections survenant au cours du VIH et notamment le SIDA sont influencées par l'écologie des pathogènes dans la région avec par exemple l'importance de l'histoplasmosse disséminée qui est la première infection opportuniste et la première cause de mortalité au cours du VIH en Guyane, qui est présente aux Antilles, et très probablement méconnue dans les pays de la Caraïbe et certains pays d'Amérique du Sud. Cette pathologie sera développée dans un autre chapitre.

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables de cancers du col de l'utérus qui définit un SIDA. Les virus HPV circulants dans la région diffèrent de ceux que l'on retrouve en France métropolitaine. Un projet financé par la Fondation de France vise notamment à décrire la prévalence et la distribution des génotypes de ces virus chez les femmes infectées par le VIH et à étudier le lien avec les variables immunovirologiques grâce à la cohorte NADIS.

## 5/ LES BASES DE DONNEES SPECIFIQUES

Le Service de dermatologie vénéréologie du Centre Hospitalier de Cayenne a constitué l'une des plus importantes séries mondiales de cas d'histoplasmosse associée au VIH. Cette entreprise avait déjà donné lieu à des publications de bon niveau [28-30]. L'arrivée du CIC-EC a permis d'amplifier la production scientifique qui en découle [31] et de poser des questions scientifiques fondamentales aux conséquences cliniques particulièrement importantes (cf. chapitre histoplasmosse).

L'étude de l'infection à VIH – Sida constitue une des trois thématiques transversales, avec la drépanocytose et la dengue, du CIC-EC. Elle offre également des possibilités de coopération avec le Suriname, sans doute le Guyana et le CDC d'Atlanta. Pour mieux coordonner et optimiser les études, le CIC-EC a investi dans un système de base de données (Capture Système) qui permet les études multicentriques avec des cahiers d'observation en plusieurs langues ce qui permet d'étendre la recherche à d'autres pays de la région.

## Références

1. Wilson D, Halperin DT. "Know your epidemic, know your response": a useful approach, if we get it right. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):423-6.
2. Données UCSA Guyane 2008
3. Données mémoire Master 2 B. Tchéro
4. Données Entraides Guyane
5. Données registre d'issue de grossesse 2000-2005.
6. Prévention basée sur des données objectives
7. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):669-84.
8. Potts M, Halperin DT, Kirby D, Swidler A, Marseille E, Klausner JD, Hearst N, Wamai RG, Kahn JG, Walsh J. Public health. Reassessing HIV prevention. *Science*. 2008 May 9;320(5877):749-50
9. Nacher M., Vantilcke V, Parriault MC, Van Melle A, Hanf M, Labadie G, Romeo M, Adriouch L, Carles G, Couppié P. What is driving the HIV epidemic in French Guiana ? *International Journal of STD's and AIDS* (sous presse).
10. A. Cabié, F. Bissuel, S. Abel, P. Huc, L. Paturel, S. Pierre-François. Tests de dépistage rapides du VIH dans des consultations de dépistage anonyme et gratuit aux Antilles. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2009, pp 370-374.
11. Nacher M, El Guedj M, Vaz T, Nasser V, Randrianjohany A, Alvarez F, Sobesky M, Magnien C, Couppié P. Risk factors for late HIV diagnosis in French Guiana. *AIDS*. 2005, **19**, 727-729.
12. Couppié P, Sarazin F, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M. Increased incidence of genital herpes following HAART initiation : a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients. *AIDS Pat. Care STDs* 2006, **20**, 143-145.
13. Nacher M, Frédérique Sarazin, Myriam El Guedj, Tania Vaz, Fernand Alvarez, Valéry Nasser, Andry Randrianjohany, Christine Aznar, Bernard Carme, Pierre Couppié. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following HAART initiation. *JAIDS*, 2006, **41**, 468-470.
14. Nacher M, Myriam El Guedj, Tania Vaz, Valéry Nasser, Andry Randrianjohany, Fernand Alvarez, Milko Sobesky, Christian Magnien, Pierre Couppié. Risk factors for follow-up interruption in French Guiana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006, **74**, 915-917.
15. Nacher M, Huber F, El Guedj M, Vaz T, Magnien C, Djossou F, Randrianjohany A, Alvarez F, Couppié P. Risk factors of death among patients in French Guiana : 1996-2005. *HIV Medicine* 2007, **8**, 472-4
16. Nacher M, Vantilcke V, Mahamat A, El Guedj M, Vaz T, Randrianjohany A, Clyti E, Aznar C, Carme B, Couppié P. Increased incidence of cutaneous mycoses following HAART initiation : a benign form of Immune reconstitution disease? *AIDS* 2007, **18**, 2248-50.
17. Nacher M, Vantilcke V, Huber F, Mahamat A, El Guedj M, Randrianjohany A, Clyti E, Aznar C, Carme B, Couppié P. Increased incidence of mucosal candidosis following HAART initiation : a benign form of Immune reconstitution disease? *AIDS* 2007, **30**, 2534-6
18. Nacher M, Basurko C, Vantilcke V, Dufour J, El Guedj M, Vaz T, Magnien C, Randrianjohany A, Chauvet E, Alvarez F, Couppié P. Risk factors for high blood pressure among HIV patients in French Guiana. *JAIDS* 2008, **48**, 629-631
19. Nacher M, Vantilcke V, Huber F, El Guedj M, Vaz T, Magnien C, Djossou F, Mahamat A, Dabis F, Couppié P. Parallel evolutions of the growth rate of newly diagnosed HIV cases and the proportion of potentially infective patients in Cayenne French Guiana : should we use HAART to curb the epidemic? *Public Health* 2010, **123**, 573-574
20. Couppié P, Domergue V, Clyti E, El Guedj M, Vaz T, Sainte-Marie D, Marty C, Nacher M. Increased incidence of leprosy following HAART initiation : a manifestation of the immune reconstitution disease. *AIDS* 2009, **23**, 1599-600
21. Nacher M, Adenis A, Hanf M, Adriouch L, Vantilcke V, El Guedj M, Vaz T, Dufour J, Couppié P. Crack cocaine use increases the incidence of aids-defining events in French Guiana. *AIDS* 2010, **23**, 2223-2226.
22. Hanf M, Adenis A, Couppié P., Carme B, Nacher M. HIV-associated histoplasmosis in French Guiana: recent infections or reactivations? *AIDS 2010 EPUB May*
23. 75/ Nacher M., Adriouch L., Godard Sebillotte C., Hanf M, Vantilcke V, El Guedj M., Vaz T. Simart G, Djossou ML, Leconte C, Couppié P. *AIDS Care* (sous presse)
24. Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, Cabié A. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Apr;**80**(4):583-7.
25. Abel S, Paturel L, Cabié A. Abacavir hypersensitivity. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;**358**(23):2515
26. Cabié A, Rollin L, Pierre-François S, Abel S, Desbois N, Richard P, Hochedez P, Théodose R, Quist D, Hélénon R, Christian. D, Cavellier A, Liautaud B. Syphilis in the Caribbean: Re-emergence in Martinique over the last decade *Emerg Infect Dis* 2010, **16**. In Press
27. Pugliese P, Cuzin L, Cabié A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C, El Guedj M, de la Tribonnière X, Valantin MA, Dellamonica P; Nadis Group. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Med.* 2009 Sep;**10**(8):504-11.
28. Couppié P, Clyti E, Nacher M., Aznar C. Sainte-Marie D., Carme B., Pradinaud R. AIDS-related oral and/or cutaneous histoplasmosis ; a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int. J. Dermatol.*, 2002, **41**, 571-576.
29. Couppié P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2006, **19**, 443-449.
30. Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, El Guedj M, Alvarez F, Demar M, Louvel D, Pradinaud R, Carme B. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 1;**38**(1):134-8.
31. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, Vantilcke V, Mahamat A, Magnien C, Chauvet E, Carme B, Couppié P. Epidemiological, clinical and diagnostic aspects of AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008, **22**, 1047-1053

## | La drépanocytose |

Marie-Laure Lalanne-Mistrih<sup>1,2</sup>, Marc Romana<sup>2</sup>, Marie-Dominique Hardy-Dessources<sup>2</sup>, Maryse Etienne-Julan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> CIC-EC Antilles Guyane - site Guadeloupe, CHU de Pointe à Pitre 97159 Guadeloupe, <sup>2</sup> URM S 763 Inserm/UAG, 97159 Pointe à Pitre Guadeloupe,

<sup>3</sup> Unité transversale de la Drépanocytose, CHU de Pointe à Pitre 97159 Guadeloupe

## 1/ UN CONTEXTE HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE

La drépanocytose va fêter ses 100 ans de découverte en 2010. Depuis le premier diagnostic posé sur un jeune grenadien en 1910 par James B. Herrick, la plus fréquente des maladies génétiques rares a fait du chemin. Réel problème de Santé Publique aux Antilles-Guyane comme dans le reste de la Caraïbe, sa reconnaissance au niveau mondial en tant que problème de Santé Publique est récente. Cette avancée, ratifiée sous l'égide de l'OMS par une vingtaine d'Etats, ne s'est concrétisée qu'en décembre 2008. Aux Antilles, 2000 personnes sont concernées par cette maladie génétique du globule rouge, soit 1 nouveau-né sur 300 en Guadeloupe et 1 sur 260 en Martinique. En Guyane, 1 nouveau-né sur 235 est atteint, contre 1 sur 500 en France métropolitaine. En Caraïbe, les différents pays n'ont pas tous les moyens financiers de dépister précocement et de façon exhaustive la drépanocytose, pivot d'une prise en charge

adaptée. Ce dépistage, réalisé de manière exhaustive à la naissance et le suivi en cohorte des patients, sont les outils de base pour la réalisation d'études épidémiologiques au sein de ces populations. Le CIC-EC Antilles-Guyane apportera le support humain et technique du développement de collaborations internationales caribéennes pour ces études épidémiologiques nécessaires pour l'établissement d'une politique de santé publique et sanitaire efficaces vers les différentes populations.

## 2/ UN CONTEXTE MEDICAL ET DE RECHERCHE FAVORABLE SUR LES 3 DFA

Il existe deux centres de référence pour la drépanocytose et les syndromes drépanocytaires majeurs en France, dont un aux Antilles-Guyane. Ce dernier est réparti sur 3 sites : le CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes, le Centre Hospitalier de la Basse-Terre en Guadeloupe et le Centre Hospitalier du Lamentin en Martinique.

Par ailleurs, la Guyane possède un centre de compétences qui regroupe les Centres Hospitaliers de Cayenne et de l'Ouest Guyanais et le service de Pédiatrie du Centre Médicochirurgical de Kourou.

L'Unité Transversale de la Drépanocytose (UTD) du CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes est le moteur du centre de référence en Guadeloupe

Il existe aussi une seule unité Inserm dans les DOM-TOM, mi-toyenne à l'UT de la Drépanocytose et au Centre de Ressources Biologiques (ouverture 2010), située dans l'enceinte du CHU de Pointe-à-Pitre : l'UMR 763 dirigée par le Pr. Jacques Elion. Cette unité développe des axes de recherche sur la pathologie drépanocytaire et les mécanismes d'action de l'hydroxyurée, seul traitement préventif disponible actuellement. Il était donc naturel que le CIC-EC s'attaque à leur côté à la lutte contre la drépanocytose et en fasse une de ses priorités thématiques.

Pour comprendre les projets développés par le CIC-EC Antilles-Guyane, il faut entrer plus avant dans la compréhension de la maladie elle-même. A l'occasion de ses 100 ans, en voici une approche globale pour les non initiés.

### 3/ 100 ANS DE DREPANOCYTOSE : DEFINITION - COMPLICATIONS - SOINS

Sur le plan génétique, la drépanocytose est une maladie transmise par un seul gène (monogénique). Elle est à transmission autosomique récessive et est due à la présence d'une hémoglobine anormale appelé hémoglobine S (HbS). L'hémoglobine contenue dans les globules rouges, fixe et transporte les molécules d'oxygène. Elle est caractérisée par l'association de deux protéines alpha- et bêta-globine, fruits de l'expression des gènes alpha et bêta-globine. Ces gènes peuvent exister sous différentes formes appelées allèles. L'expression de 2 allèles de type A, qui s'écrit AA par convention, signe une hémoglobine non mutée. Les patients drépanocytaires (appellation officielle des personnes atteintes par la drépanocytose), possèdent soit deux allèles  $\beta^S$  (et n'expriment que de l'hémoglobine S) ou ont hérité de leur parents un allèle  $\beta^S$  et un autre allèle muté,  $\beta^C$  ou  $\beta$ -thalassémique, pour les formes les plus fréquentes de la maladie. L'hémoglobine S, sous forme oxygénée, a la même solubilité que l'hémoglobine normale. Sous forme désoxygénée, les molécules d'hémoglobine S vont interagir entre elles, former de longues fibres de polymères et entraîner la falciformation (forme en faucille) des globules rouges, processus à la base des anomalies observées chez les patients. En effet, ces globules rouges falciformés sont rigides et vont participer à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins qui vont conduire à la survenue des crises vaso-occlusives douloureuses, symptôme le plus fréquent de la maladie et une des causes de ses si nombreuses complications. Si les vaisseaux touchés concernent l'alimentation de certains organes vitaux ou si la prise en charge est retardée, le patient peut décéder. Si la maladie est présente dès la naissance, les premiers signes eux, sont retardés, en raison de la prépondérance de l'hémoglobine fœtale pendant les premières semaines de vie. Cette période de latence est mise à profit pour mettre en place l'éducation des parents et la prévention des complications de la maladie. D'où l'urgence de dépister cette maladie avant ou dès la naissance, pour prévenir au maximum les complications, par la mise en place de mesures particulières, au plus vite. De plus, la falciformation des globules rouges, qui fragilise le globule rouge, est associée à une diminution de leur durée de vie, ce qui rend compte de l'anémie chronique associée à cette maladie, dont la forme homozygote SS est également dénommée anémie falciforme.

Ces patients, porteurs de deux allèles mutés, sont à différencier des sujets dits transmetteurs ou porteurs sains de la maladie, qui eux, ne

sont pas malades, ne présentent ni les complications ni les symptômes, mais, comme nous l'a montré l'actualité sportive, peuvent nécessiter du repos dans des situations extrêmes pour éviter des complications. Aux Antilles, une personne sur 8 est transmettrice, et est potentiellement à risque d'avoir des enfants malades.

En dehors des crises vaso-occlusives, les patients sont touchés par d'autres complications : hémolyse aigüe par déglobulisation, séquestration splénique (la rate, organe éliminant les globules rouges endommagés, séquestre une grande quantité de sang, aggrave l'anémie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient), infections sévères (ostéomyélite, pneumopathie,...) par hypersensibilité aux bactéries telles le pneumocoque, syndrome thoracique aigu, accidents vasculaires cérébraux, aggravation de l'anémie chronique nécessitant transfusions, hypertension artérielle pulmonaire annonciatrice de 40% de décès à 4 ans, ulcères chroniques de jambe, insuffisance rénale chronique, ostéonécrose, priapisme (voir plus loin), autres complications.

La prise en charge de cette hémoglobinopathie reste encore en 2010 basée d'une part sur la prévention des complications de la maladie et d'autre part sur la prise en charge des complications aiguës et chroniques. La mortalité et la morbidité de cette maladie restent très lourdes pour les sujets atteints et leurs familles, et ont amené d'autres pays de la Caraïbe comme Cuba, à faire le choix d'une politique de santé publique centrée sur un dépistage prénatal (systématique à Cuba).

Ce dépistage de la maladie se fait en période néonatale en France. Pour diminuer cette morbi-mortalité, il faut inévitablement passer par la décision d'une stratégie de dépistage (systématisé en néonatal depuis 1984 en Guadeloupe, 1983 en Martinique et ne ciblant en France métropolitaine que les populations dites à risque) associée à une prise en charge standardisée et précoce : antibiothérapie prophylactique, vaccinations élargies, suivi régulier par des Centres de Référence et Compétences, éducation thérapeutique des sujets atteints et de leurs familles. En effet, l'arsenal thérapeutique à disposition des cliniciens est pauvre, même s'il a permis d'améliorer la survie des patients : traitement prophylactique à base de pénicilline (chez les enfants), transfusions sanguines itératives en cas de complications graves, programmes transfusionnels pour vasculopathie ou accident vasculaire cérébral et hydroxy-carbamide (hydroxy-urée ®), en cas d'évolution sévère de la maladie ou d'impasse transfusionnelle, mais dont les conséquences de son usage à long terme ne sont pas connues.

### 4/ PROJETS DE RECHERCHE DU CIC-EC AG SUR LA DREPANOCYTOSE

Diminuer plus avant la mortalité précoce et les complications de la maladie, requiert un développement accéléré de la recherche. Le CIC-EC Antilles-Guyane s'est positionné en deux ans d'âge comme l'outil tri-régional à disposition des chercheurs et cliniciens français - ou étrangers dans le cadre de collaborations avec nos équipes-, pour faciliter l'émergence de projets régionaux et faciliter le suivi de cohortes permettant d'identifier les meilleures stratégies de prise en charge clinique des différents types de complications, tout en continuant au niveau fondamental à creuser la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques, source espérée de pistes thérapeutiques différentes et innovantes.

Le CIC-EC Antilles-Guyane se veut également être le creuset de recherches translationnelles sur la drépanocytose (recherches partant d'observations expérimentales in vitro ou sur l'animal et débouchant sur un intérêt en recherche clinique chez l'homme ou l'inverse : permettant d'avancer au niveau fondamental à partir de

constat de problématiques identifiées chez l'homme), facilitées par l'observation épidémiologique de ses complications sur les 3 régions, et poussées jusqu'aux compréhensions fondamentales de leur mécanistique, par des partenariats étroits entre les cliniciens du Centre de Référence de la Drépanocytose et les chercheurs antillais et parisiens de l'UMR 763 du Pr. Jacques Elion, dirigée en Guadeloupe par le Dr. Marie-Dominique Hardy-Dessources. D'autres équipes sont appelées à rejoindre ce noyau, par collaborations.

Ainsi, parmi les complications de la drépanocytose, le CIC-EC 802 Antilles-Guyane a contribué à répondre à l'appel d'offre interrégional 2009 sur l'**hypertension artérielle pulmonaire** : cause majeure de décès des patients drépanocytaires (mortalité de l'ordre de 30% chez les adultes au vu de la littérature). Elle est encore mal caractérisée sur le plan épidémiologique chez les enfants chez qui manquent des études méthodologiquement solides sur le sujet. Cette question, « Prévalence et incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants drépanocytaires SS et SC en Guadeloupe et Martinique » constitue un des projets pilotes du CIC-EC et a débuté début 2010 en Guadeloupe et se déploiera prochainement en Martinique. L'étude intitulée **projet Sapotille** est prévue sur 4 ans et se déroule à l'occasion du bilan annuel des enfants.

La deuxième concrétisation transversale sur la thématique drépanocytose est un **projet** de recherche clinique **translationalnel** (financé par appel d'offre **translationalnel Projet Inserm/CIC 2009**). Il vise à comprendre les mécanismes du priapisme (érection douloureuse involontaire et prolongée) chez les hommes drépanocytaires, complication associée à un fort risque d'impuissance sexuelle : **projet Priapisme**. Il s'agira de préciser le rôle des altérations du métabolisme de l'adénosine désaminase dans la survenue de cette complication. Cette étude doit débuter fin 2010-début 2011 et est prévue sur 2 ans.

Depuis ces 2 premiers projets, 2 autres projets monodépartementaux- du fait d'appareillage fragile et non déplaçable entre autre, localisé avec son personnel qualifié à l'UMR 763 en Guadeloupe- ont vu le jour. Ils visent à étudier l'hémorhéologie sanguine (science de la mécanique des fluides appliquée au sang), dans certaines circonstances gênant les patients dans leur quotidien. L'hémorhéologie permet d'étudier les contraintes de déplacement des globules rouges, afin d'envisager des cibles thérapeutiques possibles pour aider à une meilleure circulation du sang dans les vaisseaux et diminuer ou prévenir les complications vasculaires détaillées dans le paragraphe précédent.

Ces projets, pour l'un, traite de la compréhension des liens entre hypertension artérielle et hémorhéologie du sang (**projet HTA, 2010**, inclusions débutées, prévu sur 1 an), pour l'autre, explore la moindre oxygénation cérébrale et musculaire des patients pour des efforts modérés en lien avec l'hémorhéologie du sang (**projet SPIR, 2010**, en cours, inclusions débutées, prévu sur 1 an).

Ainsi, le CIC-EC Antilles-Guyane souhaite être un lien humain, dynamique, reliant cliniciens, chercheurs, associations de familles et population générale des trois DFA, pour faciliter le recrutement nécessaire à la vérification des hypothèses posées par les chercheurs afin d'avancer au niveau clinique et fondamental dans la prise en charge des patients.

Dans le futur, d'autres projets sont pensés pour étendre des collaborations dans la Caraïbe, au niveau international.

A moyen terme, une cohorte de patients drépanocytaires suivis sur les 3 sites sera constituée. Le CIC-EC s'est doté des outils utiles pour travailler à distance, tant vers d'autres Centres que sur ses trois sites, en transversal. Il a pour atout d'avoir du personnel trilingue (anglais, espagnol, français entre autres), permettant de faciliter les collaborations internationales.

## | Les parasitoses tropicales |

Bernard Carne<sup>1,2,3</sup>, Mathieu Nacher<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802 Inserm), CH de Cayenne, <sup>2</sup> Equipe 3593 Epidémiologie des Parasitoses tropicales, <sup>3</sup> Laboratoire Hospitalo-universitaire de Parasitologie Mycologie, CH de Cayenne, <sup>4</sup> COREVIH Guyane, CH de Cayenne, , Université Antilles Guyane ,

### 1/ INTRODUCTION

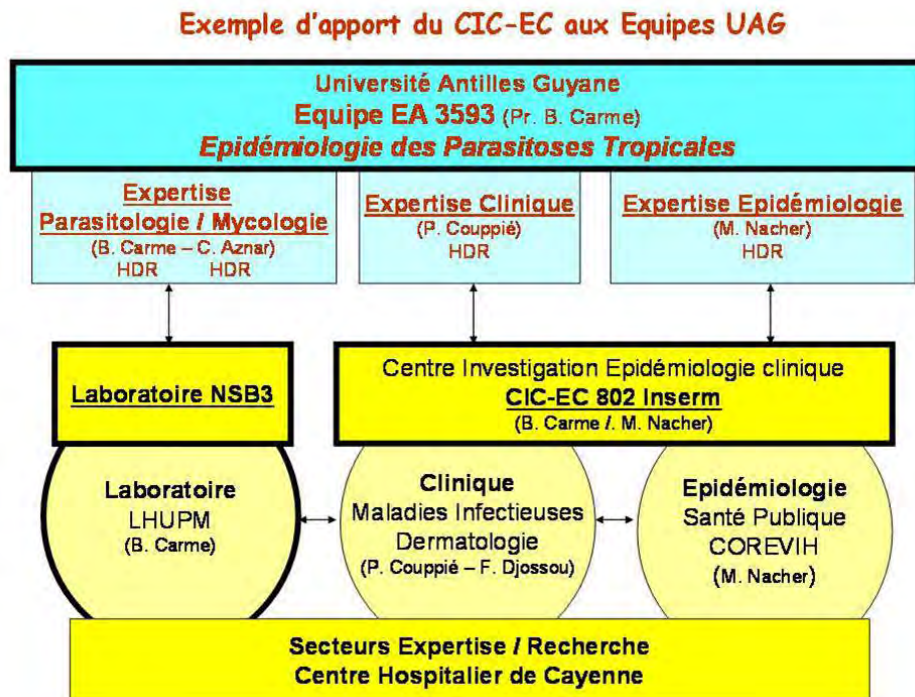
Contrairement aux départements antillais qui ont vu disparaître la plupart des grandes endémies parasitaires tropicales, la Guyane conserve cette particularité exotique vue de la France de Métropole. Il n'est donc pas surprenant que le site Guyane du CIC-EC Antilles Guyane (CICAG) soit en relation étroite avec l'équipe de recherche en Parasitologie et Mycologie Médicale (EA 3593 « Epidémiologie des parasitoses tropicales »), équipe de l'Université des Antilles et de la Guyane entièrement implantée en Guyane. La figure 1 illustre les synergies locales facilitées par une communauté d'intérêt et l'unicité de direction.

### 2/ ETUDES EN COURS ET PROJETEES

L'apport du CICAG va crescendo et concerne avant tout l'étude du paludisme et de l'histoplasmosse. Ces deux infections bénéficient d'un suivi spécifique : cohorte paludisme enfants amérindiens de

l'Oyapock et base de données hospitalière histoplasmosse disséminée.

Il est prévu à court terme d'étendre cette collaboration en intégrant dans les projets CICAG les parasitoses intestinales associées ou non au paludisme, la maladie de Chagas longtemps sous-estimée en Guyane du fait des difficultés de diagnostic et d'une expression clinique souvent retardée [1], la leishmaniose où l'émergence des formes sévères cutanéomuqueuses à *Leishmania braziliensis* [5] mais aussi des formes viscérales à *L. infantum* [17] sont à craindre, la toxoplasmosse avec ses particularités néotropicales de découverte récente [6]. Une extension sur les 3 sites est envisagée pour l'anguillulose encore présente aux Antilles et potentiellement grave chez les sujets HTLV1 + [8] et l'histoplasmosse qui, bien que moins prégnante, est loin d'être exceptionnelle en Martinique et en Guadeloupe [9].



### 3/ L'HISTOPLASMOSE DISSEMINÉES : UNE BASE DE DONNÉES HOSPITALIÈRES EXCEPTIONNELLES

La thématique **histoplasmoses** ne sera qu'évoquée car elle fait l'objet d'une présentation spécifique. Rappelons qu'une série de plus de 200 cas d'histoplasmoses disséminées ont été analysés en 2007 [13]. Ce travail a permis de faire le point sur l'épidémiologie, les principales présentations cliniques et les procédures diagnostiques et thérapeutiques les plus rentables de cette mycose très rarement observée en France de métropole. Il a été montré qu'étant donné le caractère invasif de certains actes diagnostiques il faut connaître et évoquer largement ce diagnostic en zone d'endémie. Ceci pourrait contribuer à sensibiliser les pays d'Amérique du Sud et de la Caraïbe qui sont en zone d'endémie mais connaissent souvent mal cette pathologie [16] et donc passent à côté du diagnostic, ce qui est souvent fatal. Le suivi régulier des cas d'histoplasmoses bénéficie désormais de l'encadrement du CICAG. Son extension aux 3 DFA est prévue.

### 4/ LE PALUDISME

Les travaux sur le paludisme ont bénéficié de l'apport du CICAG dès sa création. Ce thème constituera l'essentiel de cette présentation. Il illustre bien la complémentarité entre les structures de recherche hospitalo-universitaires et le CICAG en Guyane.

Le paludisme est un problème de santé publique important en région Amazonienne, particulièrement sur le plateau des Guyanes et dans l'état d'Amapa au Brésil. Les indices parasitaires annuels sont en effet dans les foyers d'endémie de ces pays les plus élevés d'Amérique du Sud. En Guyane, la situation est très hétérogène sur le territoire [4]. Le littoral est épargné et la majorité des cas se situent le long des deux grands fleuves frontaliers, le Maroni et l'Oyapock, région d'accès difficile où les mouvements de population, souvent non contrôlés, réfugiés du Surinam à la fin des années 80, orpaillage clandestins depuis une décennie, rendent compte pour une bonne

part des variations importantes d'endémicité. Depuis quelques années, nous assistons à une diminution du paludisme à *P. falciparum* dans le foyer du Maroni (frontalier avec le Surinam) contrastant avec une augmentation importante des cas de paludisme à *Plasmodium vivax* dans le bassin de l'Oyapock [2].

#### 4.1. / Cohorte en population générale "géographiquement captive"

Camopi, commune du Moyen Oyapock, a été choisie en 2002 comme un site pilote pour l'étude de l'épidémiologie du paludisme (Figure 2). La population en forte progression démographique compte actuellement 1300 habitants regroupés dans une vingtaine de hameaux situés le long du fleuve Oyapock et de son affluent la rivière Camopi dans un rayon de 10 km autour du village principal (Camopi bourg). Cette commune n'est accessible qu'en pirogue à partir de Saint Georges de l'Oyapock après un trajet de 4 à 12 heures selon la hauteur du fleuve. Des vols peuvent être affrétés mais il n'existe pas de relation aérienne régulière.

Un suivi régulier des accès palustres diagnostiqués selon des critères rigoureux a été mis en place dans le cadre des activités de soins du Centre de Santé sous la direction et les contrôles du Laboratoire Hospitalo Universitaire de Parasitologie – Mycologie (LHUPM) du Centre Hospitalier de Cayenne. L'implication de l'EA 3593 permettait outre un suivi précis et contrôlé des accès palustres, de greffer des études complémentaires se rapportant à l'environnement géographiques et humains des enfants. Ces actions ont généré 3 travaux de Master Recherche et une thèse d'université en cours actuellement. L'attention s'est focalisée sur les enfants. Le suivi chez ceux nés à partir de 2001 est complet et constitue une cohorte exhaustive en population générale. La prise en charge des aspects organisationnels par le CICAG avec un recueil strictement conforme aux exigences des bonnes pratiques de la recherche en épidémiologie médicale, a été déterminante pour l'exploitation des travaux.

Depuis 2001, l'effectif des enfants inclus dans l'étude croît de 35 à 45 par an du fait des naissances et du peu de sorties (décès, départ). Plus de 90% de la population consulte régulièrement le Centre de Santé qui est la seule structure de soins et de prévention de cette commune enclavée [15]. Le nombre d'observations exploitables au 1<sup>er</sup> janvier 2010 était de 251 pour le suivi 0-2 ans et de 153 pour un suivi complet 0-5 ans. Peu de familles et donc de jeunes enfants émigrent hors de Camopi. Les enfants bénéficient d'un suivi médical régulier au Centre de Santé avec une recherche spécifique pour toute suspicion d'accès palustre. Le diagnostic est confirmé et précisé par l'examen microscopique du sang même si le diagnostic initial a été réalisé par un test de diagnostic rapide (immunochromatographie sur bandelette) : contrôle de l'espèce

plasmodiale, recherche d'association parasitaire, évaluation de la charge parasitaire et relevé des porteurs de gamétocytes. La vérification de la présence et du lieu d'habitation des enfants est réalisée tous les 6 mois. Des enquêtes de type Connaissances Attitudes et Pratiques (CAP), les relevés de nature géographique ainsi que des informations plus médicales obtenues à partir des carnets de santé faisant office de dossiers médicaux ont permis de mieux cerner l'épidémiologie locale du paludisme.

Ce type de cohorte basée sur un suivi médical de routine bien conçu n'occasionne aucun coût additionnel notable. Sous réserve d'une unicité de lieu de soins, l'isolement en milieu peu médicalisé devient un atout en épidémiologie analytique du fait d'une population « géographiquement captive » facilitant l'exhaustivité des données.

## | Figure 2 |

Présentation du lieu d'étude "Cohorte paludisme Camopi"

### Camopi (région du moyen Oyapock). Populations amérindiennes Wayampi et Emerillon



**Depuis 2001,**  
**inclusion à la naissance**  
**de tous les enfants**  
**avec suivi précis du paludisme**

#### 4.2. / Richesse de l'exploitation des données cohorte paludisme Camopi

Les principaux résultats peuvent être résumés en six paragraphes montrant une progression logique dans la connaissance de l'épidémiologie locale ainsi que la possibilité de déductions et d'applications plus générales.

1- Les taux d'incidence des accès palustres sont élevés pour un foyer américain, avec des taux d'incidence annuelle chez les enfants compris entre 500 et 1 000 p. mille [7]. L'incidence est plus élevée pour *P. vivax* chez les enfants (0-9 ans) puis c'est *P. falciparum* qui prédomine chez les adultes ; origine immunologique vraisemblable avec l'acquisition d'une prémunition plus précoce pour *P. vivax*, mais aussi expositions différentes surtout si la transmission n'est pas

assurée par le même vecteur (cf. point 6). Les fluctuations annuelles sont notables, plus marquées pour *P. falciparum*. Une analyse est en cours sur les corrélations possibles avec les variations climatiques.

2- Une première exploitation des données 2001 – 2006 [14] a permis d'identifier les facteurs de risque d'accès palustre pour les enfants 0 – 5 ans. Etaient associés à un effet protecteur : 1- le dégagement de la végétation aux abords de la maison (carbets), 2- son éloignement de la rivière, 3- un nombre réduit d'occupants, 4-l'appartenance à l'ethnie Wayampi (versus Emerillon), 5- le port de vêtements occidentaux (versus le kalimbé). Ce dernier aspect, apparemment anecdotique, peut poser problème et faire désordre quant on sait les effets délétères de la perte des valeurs traditionnelles [3] ainsi que le deuxième (positionnement du carbet d'habitation) dans la mesure où

la proximité de la rivière, source de vie, d'hygiène, de transport et de distraction, est a priori bénéfique et donc à rechercher. L'augmentation des effectifs ainsi que l'accumulation de données de nature environnementale doit permettre d'affiner et de compléter ces informations ainsi que d'étendre l'étude aux tranches d'âge supérieur.

3- Au plan biologique la caractérisation des souches de *P.vivax* et l'étude de leur diversité [18] n'ont pas permis de différencier les résurgences des reviviscences (relapse en anglais) à partir des hypnozoïtes hépatiques des nouvelles infections. L'analyse des génotypes msp-3 et msp-1, marqueurs classiquement utilisés, des isolats provenant de 2 accès observés chez un même patient est peu contributive. En effet, la constatation d'un même génotype, a priori indicative pour ceux qui sont rares, ne permet pas de différencier entre un échec thérapeutique et une reviviscence à partir d'un hypnozoïte homologue. Surtout l'identification de 2 génotypes différents, a priori évocatrice d'une nouvelle infection, n'élimine en rien une reviviscence due à un hypnozoïte hétérologue.

4- Par contre, l'approche et l'interprétation du suivi exhaustif des accès palustres (2001 – 2008) a permis pour *P.vivax* une analyse montrant la précocité, le rythme et la fréquence des reviviscences et, surtout, la possibilité de les distinguer des nouvelles infections. Il s'agit de souches plasmodiales (*P.vivax*) de type Chesson (reviviscences fréquentes et survenant à court terme). Un accès palustre à *P.vivax* survenant plus de 3 mois après le précédent (de la même espèce) est en rapport avec une nouvelle infection [10]. Cette conclusion est très importante pour l'abord thérapeutique (traitement des « relapse »). Où la biologie moléculaire n'avait pu conclure, l'analyse du suivi de cohorte l'a fait.

5- Plus encore, cette règle des 3 mois facilite l'identification des périodes de transmission au cours de l'année en permettant de ne prendre en compte que les accès liés à une infection récente. Tout ceci affine les évaluations. Le distinguo accès palustre de nouvelle infection ou de reviviscence ne se justifie pas pour *P.falciparum* qui n'en occasionne pas. La répartition des accès palustres au cours de l'année objective (moyenne faite pour 2002 – 2009) deux pics marqués pour *P.vivax* (juin et janvier) mais un seul (janvier) pour *P.falciparum*. En considérant 30 jours de décalage entre la survenue du pic clinique et la production des vecteurs à l'origine des contaminations correspondantes, il est possible de déterminer les périodes favorables à la transmission.

6- Ces indications, en tenant compte des conditions environnementales du moment, orientent sur les lieux présumés de développement larvaire des moustiques vecteurs. Cela est fort utile car les aspects vectoriels de la transmission palustre reste une énigme à Camopi. Le vecteur habituellement en cause en Guyane, *Anopheles darlingi*, bien que présent et prépondérant dans les captures n'a encore jamais été trouvé infecté localement alors que le niveau de transmission est important comme en témoigne les taux élevés d'incidence. Si *An darlingi* reste le principal suspect pour la transmission de *P.vivax* en mai et juin du fait d'une période relativement riche en capture de cette espèce, il l'est moins pour le pic de transmission en décembre qui contrairement à mai – juin concerne les 2 espèces plasmodiales et au cours duquel les captures se sont avérées très pauvres en *An darlingi*. De plus, ces observations suggèrent une transmission différenciée (vecteurs différents) pour *P.vivax* et *P.falciparum*. Cette possibilité n'était pas évoquée jusqu'alors et constitue une nouvelle voie de recherche. L'épidémiologiste venant ainsi en aide à l'entomologiste.

Mais ces données précises issues du suivi de la cohorte ne s'appliquent qu'au paludisme des jeunes enfants et il est possible que les contextes de contamination diffèrent selon l'âge. La poursuite du

suivi de cohorte permettra de savoir ce qu'il en est pour les plus âgés avec l'avantage considérable de connaître précisément l'histoire du paludisme chez ces sujets depuis leur naissance. De plus la base de données s'étoffant des études complémentaires sur l'évolution clinique des infections palustres deviennent possibles : selon le développement staturo-pondéral, selon les infections intercurrentes et les co-infections durables (helminthiases – paludisme), le déroulement du calendrier vaccinal, l'appartenance ethnique (Wayampi/ Emerillons) avec d'éventuelles études sur la réceptivité génétique au paludisme, ...

### 4.3. / Analyse plus globale intégrant les données environnementales et climatiques

Le paludisme en Guyane bénéficie également du pouvoir d'analyse du CICAG en dehors des travaux menés à Camopi. En rapport avec la thématique environnement – climat – santé initiée en Guyane mais qui doit s'étendre aux 3 départements, l'influence des variations climatiques sur le paludisme a été recherchée à partir du relevé des accès palustres diagnostiqués chez les patients consultants le service des urgences du CHAR. L'étude a pu porter sur une longue période (1996 – 2009) grâce à un suivi régulier et homogène par le LHUPM. Les corrélations temporelles entre le nombre de cas mensuel d'accès palustre à *P.falciparum* et les variations de l'index de l'Oscillation Australe (SOI), phénomène plus connu sous le nom de El Niño (ENSO) mesurée par l'index d'oscillation australe (SOI) ont été étudiées. Les données ont révélé une influence positive de l'ENSO avec un décalage de 3 mois [12]. Mais l'ENSO n'explique qu'une petite partie des variations observées qui sont plus liées aux variations dans la collecte des données mais aussi à celles des actions de lutte antiparasitaire et plus encore aux mouvements de population (en particulier ceux induits par l'orpaillage clandestin). Ces premiers résultats incitent à réaliser d'autres travaux afin d'affiner l'évaluation de la dépendance régionale du paludisme vis-à-vis de l'ENSO, voire de la modéliser.

Les études paludisme – variations climatiques vont effectivement se poursuivre. Un recueil plus fiable et plus exhaustif des accès palustres pour l'ensemble du territoire de l'intérieur depuis 2006 conséquence d'une organisation mieux structurée et une synthèse faite par l'antenne de la Cire Antilles Guyane autorisent des analyses plus fines et couvrant l'ensemble des régions d'endémie guyanaises. La confrontation des données issues du recensement des cas avec les paramètres géographiques et climatiques locaux mais aussi régionaux et même mondiaux (ENSO) devrait permettre une meilleure compréhension de la survenue des phénomènes épidémiques ou des simples recrudescences, ce qui permet d'espérer déboucher sur des prédictions plus fiables.

### 5/ Extension des études sur l'influence des facteurs environnementaux climatiques

Le paludisme est une des applications privilégiées du thème « climat, saisons et maladies infectieuses », thème que le CICAG souhaite développer. Des indications intéressantes ont été obtenues avec l'histoplasmosse disséminée [11]. Les variables climatiques ont été associées à son incidence. Cette constatation est en faveur du rôle, tout au moins partiel, des nouvelles contaminations par inhalation de spores d'*Histoplasma capsulatum* dans la survenue d'une forme disséminée. Ce résultat est important car un mécanisme de résurgence endogène à partir d'un foyer ancien quiescent constitue l'hypothèse habituellement privilégiée. Les conséquences sur la prophylaxie primaire sont importantes.



D'autres parasitoses sont candidates : la leishmaniose cutanée, les infections opportunistes au cours du VIH, mais aussi d'autres infections à transmission vectorielle, la dengue en premier lieu, ou aéroportées ainsi que des pathologies non infectieuses comme les envenimations, les poussées asthmatiformes voire des pathologies "endocriniennes" ... Il est tout à fait possible, et même indiqué, d'étendre ces recherches aux 3 DFA. Cette thématique ouvre des collaborations multiples avec en première ligne la Cire Antilles Guyane de l'Institut de Veille Sanitaire.

## Références

- Aznar C, La Ruche G., Laventure S., Carme B., Liegeard P., Hontebeyrie M. Seroprevalence of Trypanosoma cruzi Infection in French Guiana. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004, 99: 805-808
- Carme B. Substantial increase of malaria in inland areas of eastern French Guiana. Trop Med Int. Health 2005; 10: 154-159
- Carme B. Malaria or kalimbé: how to choose? Mal Journal 2009
- Carme B, Ardillon V, Girod R, Grenier C, Joubert M, Djossou F, Ravachol F. Situation épidémiologique du paludisme en Guyane. Med Trop (Marseille) 2009, 69: 19-25
- Carme B, Couppié P. La leishmaniose cutanée en Guyane : émergence de Leishmania (V) brasiliensis. XV Actualités du Pharo, Palais du Pharo, Marseille, 18 et 19 septembre 2009
- Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Darde MI. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of Toxoplasma gondii, French Guiana. Emerg Infect Diseases 2009, 15: 656-658
- Carme B., Lecat J., Lefebvre P. Le Paludisme en Guyane dans le foyer de l'Oyapock. Incidence des accès palustres chez les amérindiens de Camopi. Med Trop (Marseille), 2005, 65 : 149-154
- Courouble G, Rouet F, Hermann-Storck C, Nicolas M, Candolfi E, Strobel M, Carme B. Human T-cell lymphotropic virus Type I association with Strongyloides stercoralis: a case control study among Caribbean blood donors from Guadeloupe (French West Indies). J Clin Microbiol. 2000 Oct;38(10):3903-4.
- Garsaud P, Boisseau-Garsaud AM, Desbois N, Verneuil L, Calès-Quist D, Hélénon R, Jouannelle A, Delord JM, Sobesky G, Panelatti G. Epidemiology of histoplasmosis in the French West Indies (Martinique). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999; 93 : 264-267
- Hanf M, Stephani A, Basurko C, Nacher M, Carme B. Determination of the Plasmodium vivax relapse pattern in Camopi, French Guiana. Malaria Journal 2009; 8:278
- Hanf M, Adenis A, Couppié P, Carme B, Nacher M. HIV-associated histoplasmosis in French Guiana: recent infection or reactivation? AIDS. 2010 May 6
- Hanf M, Adenis A, Nacher M, Carme B. Malaria and El nino. Sous presse.
- Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, Vantilcke V, Mahamat A, Magnien C, Chauvet E, Carme B, Couppié P. AIDS-related Histoplasma capsulatum var. capsulatum infection: 25 years experience of French Guiana. AIDS 2008; 22:1047-53.
- Hustache S, Nacher M, Djossou F, Carme B. Malaria risk factors in amerindians children in French Guiana. Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 619-625
- Lecat J. Le paludisme à Camopi. Situation, incidence, connaissances attitudes et Pratiques de la population amérindienne. Mémoire DEA Santé Publique et Pays en Voie de Développement, Institut Santé et Développement, Université Paris 6
- Nacher M, Aznar C, Blanchet D, Demar M, El Guedj M, Vaz T, Clyti E, Carme B, Couppié P. AIDS-related Disseminated Histoplasmosis in the greater Caribbean: how frequent is it? AIDS 2006; 20: 951-952
- Rotureau B., Ravel C., Aznar C., Carme B., Dedet JP. First report of Leishmania infantum in French Guiana: a canine visceral leishmaniasis imported from the Old World. J Clin Microbiol 2006, 44: 1120-1122
- Veron V, Legrand E, Yrinesi J, Volney B, Simon S, Carme B. Genetic diversity of msp3 and msp1\_b5 markers of Plasmodium vivax in French Guiana. Malaria Journal 2009, 8 : 40

## | L'histoplasmosse disséminée au cours de l'infection à VIH |

Mathieu Nacher<sup>1,2,3</sup>, Bernard Carme<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802 Inserm), CH de Cayenne, <sup>2</sup> COREVIH Guyane, CH de Cayenne, <sup>3</sup> Equipe 3593 Epidémiologie des Parasitoses tropicales, Université Antilles Guyane, <sup>4</sup> Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie, CH de Cayenne

### 1/ PROBLEMATIQUE

Les Départements Français d'Amérique (DFA) et les pays du plateau des Guyanes appartiennent à la zone Caraïbe, deuxième région au monde la plus touchée par l'infection par le VIH. Les pathologies définissant le SIDA sont nombreuses. Le 'poids' de chacune des infections opportunistes inaugurales du SIDA peut varier selon les régions, notamment de ce que l'on peut observer en Europe. La valeur prédictive positive d'un symptôme ou d'un test diagnostique augmente avec la prévalence du diagnostic considéré. A l'opposé, la valeur prédictive négative baisse lorsque la prévalence du diagnostic considéré augmente [1]. La connaissance de l'épidémiologie régionale est donc importante pour les décisions cliniques et thérapeutiques des cliniciens.

L'histoplasmosse disséminée (HD) est la première infection opportuniste au stade sida en Guyane française ; elle y est également la première cause de mortalité. La tuberculose y est la 4<sup>ème</sup> infection « classante ». Alors même que le Suriname et le Guyana sont en zone d'endémie pour l'histoplasmosse, il y a peu de publications sur le poids de l'histoplasmosse dans ces pays. De même, on retrouve peu de documents sur les différents types d'infections opportunistes survenant au stade SIDA. Il semble donc important de préciser quelles sont les présentations les plus fréquentes du SIDA dans le milieu Amazonien et dans les Caraïbes (où l'HD est présente mais semble moins fréquente [2,3]), ce qui influencera les algorithmes décisionnels des cliniciens face à un syndrome fébrile qui persiste dans un contexte d'altération de l'état général.

Au cours de l'infection par le VIH, la tuberculose et l'HD se présentent souvent sous une forme disséminée. Avec l'aggravation du déficit immunitaire et la chute du taux de CD4, cette dissémination de l'agent pathogène favorise une évolution rapide et fatale en l'absence de traitement [4,5].

### 2/ DES DIFFICULTES DE DIAGNOSTIC

Si l'identification de l'agent pathogène peut être faite par un simple examen direct au microscope du produit pathologique après coloration, encore faut-il y penser et l'histoplasmosse sera déjà à un stade évolué, souvent terminal. Des méthodes invasives sont nécessaires pour un diagnostic plus précoce (ponction-biopsie hépatique, biopsie ganglionnaire, etc.). Seuls les cliniciens sensibilisés évoquent le diagnostic d'HD à ce stade et cherchent à le confirmer. La sensibilité de la technique de diagnostic est améliorée par la culture mais le champignon pousse lentement et les colonies d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (HCC) exposent le personnel technique au risque de contaminations de laboratoire potentiellement graves. Ses manipulations exigent en France, et donc dans les DFA, l'exercice en Laboratoire L3 (Laboratoire de haute sécurité microbiologique) avec de lourdes et coûteuses contraintes. La sérologie classique est peu contributive dans ce contexte d'immunodépression. La PCR diagnostique donne des résultats intéressants [6] mais n'est encore utilisée que par de rares laboratoires spécialisés (dont celui du Centre Hospitalier de Cayenne couplé à l'Equipe de Recherche EA 3593 de l'Université Antilles Guyane).

Les méthodes de détection antigénique rapides et sensibles sont indisponibles hors USA [7,8].

Le caractère aspécifique des signes cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques que l'on retrouve dans ces deux pathologies au stade SIDA, en fait, en zone d'endémie pour l'histoplasme, le diagnostic différentiel principal l'une de l'autre. Ainsi, de nombreuses publications font état d'une histoplasme mimant une tuberculose, le plus souvent par méconnaissance ou par manque de moyens diagnostiques de l'histoplasme [9,10,11].

### 3/ UNE PATHOLOGIE MECONNUE ET/OU SOUS-ESTIMÉE

Cette méconnaissance de l'HD en tant qu'infection opportuniste majeure au cours de l'infection par le VIH, semble être importante sur le plateau des Guyanes et dans les Caraïbes [2,3]. Alors même que d'anciens travaux y ont démontré une prévalence importante de tests cutanés positifs à l'histoplasme, on relève avec étonnement très peu de publications à propos de la co-infection histoplasme et VIH. L'ONUSIDA ne semble pas s'être emparé de ce problème. De rares contacts avec des collègues issus de ces régions et la discordance entre les diagnostics cliniques comparés aux séries autopsiques, semblent indiquer que cette infection fongique curable est sous diagnostiquée [12]. Il est donc licite de penser que, dans les pays à faibles ressources ou dans les zones non endémiques pour l'histoplasme, de nombreuses personnes infectées par le VIH au stade SIDA décèdent sous antituberculeux, les médecins évoquant une tuberculose multirésistante, alors même qu'elles présentent une HD [13].

Pour la première fois depuis la découverte de l'histoplasme en 1905, une étude réalisée à Cayenne au CIC-EC AG a comparé 106 cas d'HD et 99 cas de tuberculose chez des patients infectés par le VIH [14]. Ce travail a montré que malgré certaines similitudes et contrairement aux idées reçues, l'histoplasme et la tuberculose ont des différences assez notables qu'il est important de connaître dans la région afin de pouvoir lancer des explorations invasives et de débiter un traitement d'épreuve avant confirmation diagnostique (il y a souvent un délai de plusieurs semaines, qui pourrait être fatal si l'on attend la confirmation du résultat).

### 4/ NECESSITE DE DISPOSER D'UN OUTIL DIAGNOSTIC SIMPLE ET EFFICIENT

Il manque un outil diagnostique simple, rapide, fiable, abordable dans les pays en développement en zone d'endémie qui permettrait de trancher rapidement. Ce fut l'objectif de l'Unité mycologie du CDC avec la mise au point d'un test de dépistage antigénique.

Le CIC-EC AG a déposé un projet de recherche auprès de l'ANRS dont l'objectif général est de déterminer l'importance respective de l'HD et des autres infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH hospitalisés sur le plateau des Guyanes et les Départements Français d'Amérique. Les objectifs spécifiques de cette étude sont : 1 - Evaluer la sensibilité/spécificité du test antigénique pour l'histoplasme développé par l'Unité de Mycologie du CDC pour les souches guyanaise, 2- Evaluer l'apport du test antigénique par rapport aux méthodes de référence en termes de délais de diagnostic et de prises de décisions thérapeutiques, 3- Evaluer un éventuel lien entre la charge parasitaire de l'antigène histoplasme et la sévérité du tableau clinique (pronostic à court terme) ainsi que la localisation

d'HCC, 4- Contribuer au transfert de technologie diagnostique sur le plateau des Guyanes, 5- enfin chercher à identifier les facteurs de risque environnementaux pour l'HD. Cette étude observationnelle et comparative, multicentrique, interrégionale, ouverte, prospective et longitudinale est du ressort de la recherche biomédicale non interventionnelle, avec prélèvement d'urine. Un questionnaire environnemental administré au lit du malade visera à identifier des facteurs environnementaux prédictifs d'HD.

L'étude coordonnée par le CIC-EC AG, site Guyane, prévoit d'inclure les principaux hôpitaux des 3 DFA ainsi que 4 hôpitaux au Suriname dans un premier temps pour s'étendre par la suite au Guyana et au Brésil. Le système capture system dont s'est doté le CIC-EC permet la gestion d'essais multicentriques et multilingues. Ce projet pilote pourrait grâce à des financements de l'Organisation Panaméricaine de la Santé être répliqué dans d'autres pays de la région. Il illustre le potentiel de collaborations scientifiques dans la région.

### 5/ RECHERCHE SUR L'ORIGINE DE L'HISTOPLASME DISSEMINÉE

Une prémisse latente des cliniciens est que l'HD au cours du VIH correspond principalement au réveil d'une infection ancienne lié à l'immunodépression. Cette hypothèse est plausible, basée sur des études réalisées aux Etats-Unis [15,16] et du fait de nombreux exemples de réactivation rapportés chez des patients prenant traitements immunosuppresseurs [17]. Cependant, l'HD peut également être liée à la dissémination d'infections récentes sur un terrain immunodéprimé. Les variations de l'exposition peuvent modifier la proportion des réactivations par rapport aux infections aiguës.

Une analyse des incidences mensuelles de l'HD entre 1999 et 2007 en Guyane a montré que les variables climatiques expliquaient une part importante de la variation de l'incidence. Les explications possibles seraient une variation saisonnière de l'immunité mais surtout une variation saisonnière des risques d'inhaler des spores. La question pratique principale qui découle de cette étude est celle de la mise en place d'une prophylaxie primaire contre l'HD chez les personnes immunodéprimées en zone d'endémie. Ainsi, en Guyane, l'incidence de l'HD croît linéairement avec le niveau d'immunodépression et vaut 15 pour 100 personnes années chez les patients ayant moins de 50 CD4. Cette étude du CIC-EC AG montre une répercussion très pratique dérivée de l'articulation surveillance épidémiologique-recherche.

### 6/ AUTRES PROJETS SUR L'HISTOPLASME EN LIEN AVEC LE CIC-EC AG

D'autres projets sont à la phase de préparation. On peut citer l'incidence et les facteurs de risque des rechutes avec des études environnementales, les particularités des formes digestives, le lien entre la clinique et différentes souches d'Histoplasmes. Il s'agit donc d'un champ de recherche fécond générant des collaborations scientifiques internationales basé sur une expérience locale ancienne [18,19,20,21], d'une importance de santé publique majeure en région hautement endémique pour les deux infections (histoplasme et VIH). Le soutien du CIC-EC AG est des plus importants [22,23], d'autant plus qu'il s'agit d'une thématique transversale qui doit s'étendre aux deux départements antillais et au delà dans la grande région Caraïbe.

## Références

1. Bernard P.M., Lapointe C. Mesures Statistiques en Epidémiologie. 1995 Québec. pp 182,
2. Nacher M, Aznar C, Blanchet D, Demar M, El Guedj M, Vaz T, Clyti E, Carme B, Couppié P. AIDS-related disseminated histoplasmosis in the greater Caribbean: how frequent is it? *AIDS*. 2006 Apr 4;20(6):951-2
3. Garsaud P, Boisseau-Garsaud AM, Desbois N, Verneuil L, Calès-Quist D, Hélénor R, Jouannelle A, Delord JM, Sobesky G, Panelatti G. Epidemiology of histoplasmosis in the French West Indies (Martinique). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999 May-Jun;93(3):264-7.
4. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990 Nov;69(6):361-74.
5. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Nov;148(5):1292-7.
6. Simon S, Veron V, Boukhari R, Blanchet D, Aznar C. Detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in human samples by real-time polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:268-273
7. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, Vaz T, Alvarez F, Nasser V, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Apr 1;41(4):468-70.
8. Couppié P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Oct;19(5):443-9.
9. Tong P, Tan WC, Pang M. Sporadic disseminated histoplasmosis simulating miliary tuberculosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Sep 17;287(6395):822-3.
10. Furcolow ML, Brasher CA. Chronic progressive (cavitary) histoplasmosis as a problem in tuberculosis sanatoriums. *Am Rev Tuberc*. 1956 May;73(5):609-19.
11. Greene L, Peters B, Lucas SB, Pozniak AL. Extrapulmonary tuberculosis masking disseminated histoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect*. 2000 Feb;76(1):54-6.
12. Souza SL, Feitoza PV, Araujo JR, Andrade RV, Ferreira LC. [Causes of death among patients with acquired immunodeficiency syndrome autopsied at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 May-Jun;41(3):247-51.
13. za D, Cerrillo G, Moore DA, Castro C, Ticona E, Morales D, et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. *Pathol Res Pract*. 2006;202(11):767-75.
14. Adenis A. Tuberculose et histoplasmosis chez les patients infectés par le VIH : étude comparative. Thèse de doctorat en Médecine, Université des Antilles et de la Guyane (2009).
15. McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, Gupta MR, Smith DL, O'Connor MC, Dall L. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun;24(6):1195-203.
16. Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21 Suppl 1:S108-10
17. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, Wheat LJ, Twigg HL 3rd. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1279-82
18. Couppié P, Clyti E, Nacher M, Aznar C, Sainte-Marie D, Carme B, Pradinaud R. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol*. 2002 Sep;41(9):571-6.
19. Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, El Guedj M, Alvarez F, Demar M, Louvel D, Pradinaud R, Carme B. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 1;38(1):134-8. Epub 2003 Dec 4.
20. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, Vaz T, Alvarez F, Nasser V, Randrianjohany A, Aznar C, Carme B, Couppié P. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Apr 1;41(4):468-70.
21. Couppié P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Oct;19(5):443-9. Review. Erratum in: *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Dec;19(6):664.
22. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, Vantilcke V, Mahamat A, Magnien C, Chauvet E, Carme B, Couppié P. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008 May 31;22(9):1047-53.
23. Hanf M, Adenis A, Couppié P, Carme B, Nacher M. HIV-associated histoplasmosis in French Guiana: recent infection or reactivation? *AIDS*. 2010 May 6.

## | Les papillomavirus humains |

Raymond Césaire

Laboratoire de Virologie-Immunologie, CHU de Fort-de-France – CIC-EC Antilles Guyane, Inserm CIE802 – JE 2503, Université des Antilles et de la Guyane

### 1/ EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col utérin occupe la 2<sup>ème</sup> place au niveau mondial et la 1<sup>ère</sup> dans les pays en voie de développement en l'absence de dépistage. Le nombre de nouveaux cas et le nombre de décès sont estimés à 510 000 et 288 000 par an dans le monde. En France, on recense chaque année plus de 3000 nouveaux cas et environ 1000 décès [1]. Les taux d'incidence de ce cancer en Guadeloupe et Martinique [2-3] sont intermédiaires entre ceux observés en France métropolitaine et dans les pays voisins de la Caraïbe, région figurant parmi les plus touchées au monde [4-6].

Sous l'égide de l'Association Martiniquaise de Recherche Epidémiologique sur le Cancer (AMREC), la Martinique est l'un des quatre départements français bénéficiant d'un dépistage organisé triennal. Ainsi, selon un rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) [7], l'incidence des lésions cervicales y reste nettement plus élevée qu'en France métropolitaine, avec un pourcentage de frottis anormaux plus de 2 fois supérieur, un taux de lésions précancéreuses 9 fois plus important et un taux de lésions cancéreuses 3 à 7 fois plus élevé.

### 2/ PAPILOMAVIRUS ET CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col de l'utérus est reconnu comme étant viro-induit. Les papillomavirus humains (HPV) en sont les agents étiologiques, constituant une cause nécessaire bien que non suffisante dans la genèse de ce cancer [8]. L'infection à HPV est présente dans 5-15% des frottis normaux, 75-85% des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 1 (CIN 1), plus de 95% des CIN 2/3 et 99,8% des cancers infiltrants du col utérin. Cette infection est contractée dans l'immense majorité des cas par voie sexuelle. On estime que 70 à 80% des femmes ont été ou seront infectées par un HPV au cours de leur vie génitale, les facteurs de risque étant ceux des autres maladies sexuellement transmissibles, mais l'infection n'étant pas synonyme de comportement sexuel à risque. La plupart des infections à HPV sont transitoires, par clairance spontanée en quelques mois du virus sous forme épisodique. Le risque carcinogène est lié à la persistance virale créant les conditions d'une transformation cellulaire [9]. L'intégration du génome viral dans le génome cellulaire est une étape clé de la carcinogénèse.

Plus de 120 génotypes d'HPV ont été répertoriés. Parmi la quarantaine de génotypes à tropisme ano-génital, une quinzaine sont retrouvés dans les CIN de haut grade et classés en génotypes à haut risque (HR) : HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, ... [10]. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) a officiellement désigné les types 16 et 18 comme agents carcinogènes et les types 31, 33 et 35 comme carcinogènes probables. Globalement, les HPV-16 et 18 sont présents dans près de 70% des cancers invasifs et 50% des stades préinvasifs (lésions de haut grade ou CIN 2/3), mais cette distribution varie suivant le niveau de développement économique [11]. En France continentale, HPV-16 est le plus fréquent (62%) dans le CIN2/3 suivi des HPV-31 (15%) et 33 (12%), alors que dans le cancer invasif HPV-16 (76%) est suivi par HPV-18 (19%) [12]. Par ailleurs, des travaux menés au Mexique suggèrent l'existence de variants HPV-16 associés à des formes plus précoces et plus agressives de cancer [13].

### 3/ INFECTION A HPV ET IMMUNODEPRESSION

L'infection par le VIH est associée à une prévalence plus élevée d'infection par un ou plusieurs HPV-HR [14]. Les HPV-HR autres qu'HPV-16 seraient retrouvés en plus grande proportion dans les lésions de haut grade chez les femmes infectées par le VIH que chez les non infectées [15]. L'immunodépression induite par le VIH favorise la persistance de l'infection à HPV et le développement des lésions cervicales [16]. Le cancer du col, néoplasie la plus fréquente chez la femme infectée par le VIH, est un événement classant SIDA (Catégorie C), alors que les lésions dysplasiques modérées à sévères ou le carcinome in situ sont un critère de classification dans la catégorie B (classification 1993). Contrairement à la plupart des autres affections classantes, l'incidence du cancer du col n'a pas décliné avec l'introduction des trithérapies antirétrovirales. Des revues de la littérature ont récemment rappelé la nécessité de définir des recommandations spécifiques pour la prévention de ce cancer dans cette population [17-18].

La seule étude caribéenne publiée à ce jour sur la coinfection VIH/HPV a montré une prévalence de 67 % des HPV-HR et de 44% des anomalies cytologiques chez des femmes infectées par le VIH aux Bahamas [19]. Aucune donnée n'est disponible dans les Départements français d'Amérique (DFA), alors qu'ils sont de loin les départements français les plus touchés par le VIH. L'épidémie à VIH y est également très différente de celle de la métropole : c'est une épidémie au profil Caribéen où la transmission est essentiellement hétérosexuelle avec autant de femmes touchées que d'hommes.

### 4/ DEPISTAGE CYTOLOGIQUE ET DETECTION HPV

Le dépistage du cancer du col repose actuellement sur l'examen cytologique régulier d'un frottis cervico-utérin (FCU). La recherche moléculaire des HPV-HR sur cellules cervico-utérines, a été inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale (arrêté du 30 décembre 2003 paru au JO du 14 janvier 2004) dans l'indication ASC-US.

La réflexion sur la systématisation du dépistage HPV dans la prévention secondaire du cancer du col est d'actualité [20]. Elle part du constat de l'excellente sensibilité du test viral avec une valeur prédictive négative tendant vers 100 %, alors que le FCU présente une sensibilité inférieure d'un tiers. Des cancers invasifs surviennent ainsi chez des femmes malgré un suivi antérieur par FCU conforme aux recommandations médicales. La limite du dépistage viral est liée à sa moindre valeur prédictive positive, notamment chez les femmes de moins de 35 ans [20].

Le test HPV systématique est d'ores et déjà intégré aux stratégies de dépistage dans plusieurs régions. En Champagne-Ardenne et Franche-Comté, le test HPV est associé en première intention au FCU chez les femmes de plus de 30 ans [21-22]. Il faut noter que ce dépistage combiné est approuvé par la Food & Drug Administration (FDA) depuis 2003. En juin 2007, l'Italie a été le premier pays à lancer un programme gouvernemental pilote ciblant 26 000 femmes âgées de 25 à 64 ans de la région de Tivoli et basé sur le test HPV avec triage des positifs par cytologie.

### 5/ VACCINATION ANTI-PAPILLOMAVIRUS

La vaccination anti-HPV constitue la première méthode de prévention primaire. Les vaccins sont constitués de protéines de capsid virale L1 produites par génie génétique et auto-assemblées sous forme de pseudo-particules virales [23]. Les vaccins Gardasil® (quadrivalent 16, 18, 6 et 11) et Cervarix® (bivalent 16 et 18) ont obtenu leur AMM, respectivement en 2006 et 2007, dans l'indication de « prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et des cancers du col de l'utérus ». Selon les dernières études cliniques, l'efficacité vaccinale est de plus de 90% contre l'infection à HPV-16 et -18 et proche de 100% contre l'apparition de lésions de haut grade pour les sujets non-infectés avant la première injection. Du fait de réactions croisées, il est plausible que l'efficacité soit supérieure à l'estimation initiale fondée sur la distribution des génotypes 16 et 18 (70 à 80% selon les régions).

Un avis, du 7 mars 2007, du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France a recommandé la vaccination : (1) des jeunes filles de 14 ans et (2) des jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. C'est dans ces indications que le vaccin est admis au remboursement depuis le 11 juillet 2007. Les Comités susmentionnés ont demandé que des études d'impact en santé publique soient menées avec notamment un volet virologique sur l'écologie des génotypes d'HPV et l'émergence potentielle de nouveaux génotypes oncogènes.

### 6/ PROJETS HPV IMPLIQUANT LE CIC-EC

La problématique HPV et cancer du col a été inscrite parmi les axes fondateurs du CIC-EC Antilles Guyane. Trois projets de recherche ont depuis obtenu des financements :

- le projet « Edith » (Etude de la distribution des papillomavirus humains dans le cancer du col de l'utérus) Antilles Guyane est une étude rétrospective sur pièces histologiques ;
- le projet « HP2VAG » est une étude prospective, transversale, de prévalence des génotypes HPV chez les femmes infectées par le VIH aux Antilles Guyane ;
- le projet « EHPaVi » (Epidémiologie de l'infection à human papillomavirus) propose un dépistage FCU + HPV aux femmes vivant sur les fleuves Maroni et Oyapock.

Ces projets associent plusieurs équipes (gynécologie, infectiologie, anatomopathologie, virologie) des CHU de Fort-de-France, CHU de Pointe-à-Pitre, CH de Saint-Martin, CHAR de Guyane, CH de Saint-Laurent-du-Maroni et Institut Pasteur de Guyane. Des collections biologiques sont prévues afin de permettre l'évaluation de marqueurs virologiques (charge virale, intégration, ARNm E6/E7) et l'analyse phylogénétique des souches virales.

Le recrutement attendu est de 1200 dépistages pour l'étude HPV/VIH et 5000 dépistages pour l'étude de Guyane. Ces projets permettront de structurer ou renforcer les filières de dépistage des lésions précancéreuses et de prévention du cancer du col au bénéfice des populations des Antilles et de la Guyane.

## Références

1. Hantz, S., S. Alain, and F. Denis, [Anti-papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer: progress and prospects]. *Presse Med*, 2005. **34**(10): p. 745-53.
2. Dieye, M., et al., *Cancer incidence in Martinique: a model of epidemiological transition*. *Eur J Cancer Prev*, 2007. **16**(2): p. 95-101.
3. Kadhel, P., E. Janky, and L. Multigner, [Incidence and mortality of gynaecological cancers in Guadeloupe (French West Indies)]. *Bull Cancer*, 2009. **96**(2): p. 157-64.
4. Eluf-Neto, J. and C.M. Nascimento, *Cervical cancer in Latin America*. *Semin Oncol*, 2001. **28**(2): p. 188-97.
5. Parkin, D.M., et al., *Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region*. *Vaccine*, 2008. **26 Suppl 11**: p. L1-15.
6. Almonte, M., et al., *Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean*. *Vaccine*, 2008. **26 Suppl 11**: p. L16-36.
7. Dupont, N., *Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus: évaluation épidémiologique des quatre départements pilotes*. Rapport InVS, 2007.
8. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. *J Pathol*, 1999. **189**(1): p. 12-9.
9. Koshiol, J., et al., *Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2008. **168**(2): p. 123-37.
10. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 518-27.
11. Clifford, G., et al., *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. *Vaccine*, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/26-34.
12. Pretet, J.L., et al., *Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDITH III study*. *Gynecol Oncol*, 2008. **110**(2): p. 179-84.
13. Berumen, J., et al., *Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study*. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(17): p. 1325-30.
14. Sun, X.W., et al., *Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(19): p. 1343-9.
15. Clifford, G.M., M.A. Goncalves, and S. Franceschi, *Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis*. *AIDS*, 2006. **20**(18): p. 2337-44.
16. Hawes, S.E., et al., *Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2*. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(2): p. 100-9.
17. Palefsky, J., *Human papillomavirus-related disease in people with HIV*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009. **4**(1): p. 52-6.
18. Heard, I., *Prevention of cervical cancer in women with HIV*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009. **4**(1): p. 68-73.
19. Dames, D.N., et al., *The prevalence of cervical cytology abnormalities and human papillomavirus in women infected with the human immunodeficiency virus*. *Infect Agent Cancer*, 2009. **4 Suppl 1**: p. S8.
20. Riethmuller, D., et al., [Integrating HPV testing for primary screening?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008. **37 Suppl 1**: p. S139-51.
21. Dalstein, V., et al., *Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(8): p. 1225-32.
22. Clavel, C., et al., *Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions*. *Br J Cancer*, 2004. **90**(9): p. 1803-8.
23. Mouglin, C., I. Bourgault-Villada, and P. Coursaget, [HPV immunization for the prevention of cervical cancer]. *Presse Med*, 2009. **38**(12): p. 1750-68.

## | Les projets transversaux du CIC-EC Antilles Guyane |

Mathieu Nacher<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> CIC-EC Antilles Guyane (CIE 802 Inserm), CH de Cayenne, <sup>2</sup> COREVIH Guyane, CH de Cayenne, <sup>3</sup> Equipe 3593 Epidémiologie des Parasitoses tropicales, Université Antilles Guyane

Le CIC-EC Antilles Guyane se situe sur trois sites dont les extrêmes sont distants de 1600 km, ayant des problématiques communes mais aussi des différences notables. Ceci entraîne des contraintes de fonctionnement mais également des complémentarités en termes de pathologies et d'expertise.

Sur un plan général, les populations des trois départements sont atteintes par des pathogènes différents que celles de la métropole. Les vulnérabilités de ces populations sont également particulières. Il est donc important que la clinique puisse être éclairée par la recherche pour optimiser la prévention, le diagnostic et le soin. La triple localisation du CIC-EC Antilles Guyane permet aussi de répliquer des projets de façon transversale de façon à étudier les problématiques qui sont fortement déterminées par les conditions locales et qu'il est plus pertinent d'étudier à ce niveau. Cette transversalité permet également d'inclure un plus grand nombre de patients pour répondre à des questions qui transcendent les problématiques locales.

### 1/ LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose est un problème de Santé Publique bien établi aux Antilles et en Guyane. Cette hémoglobinopathie qui affecte un nouveau né sur 300 se caractérise par une physiopathologie complexe, où la place des soignants est focalisée sur une prévention fondamentale des complications par éducation thérapeutique des sujets atteints et de leurs familles. L'arsenal thérapeutique à disposition des cliniciens est pauvre, dominé par les transfusions sanguines en cas d'anémie aigue et par l'usage de l'hydroxy-carbamide (hydroxy-urée®) dont les conséquences de son usage à long terme ne sont pas connues. Les complications de la drépanocytose sont nombreuses, et en dépit de la prévention, restent parfois imprévisibles. L'hypertension artérielle pulmonaire représente l'une de ces complications chroniques. Elle est une cause majeure de décès des patients drépanocytaires avec une mortalité de l'ordre de 30% chez les adultes. Elle est encore mal caractérisée sur le plan épidémiolo-

gique chez les enfants chez qui manquent des études méthodologiquement solides sur le sujet. Ce thème « Prévalence et incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants drépanocytaires SS et SC antillais constitue un des projet pilote du CIC-EC qui se réalisera en Guadeloupe et en Martinique.

Le positionnement Guadeloupe du CIC-EC avec la proximité de l'UMR 763 Inserm et du Centre Caraïbéen de la drépanocytose constitue un atout majeur pour étudier l'aspect translationnel de certaines complications de la drépanocytose et pour permettre à terme la constitution de cohortes sur les trois départements. La deuxième concrétisation sur la thématique drépanocytose est un projet de recherche clinique translationnel (Projet Inserm 2009) visant à comprendre les mécanismes du priapisme chez les hommes drépanocytaires. Ce projet a été financé en 2009 (projets translationnels Inserm/CIC). L'amélioration de la prévention grâce aux recherches financées est également un élément qui est susceptible d'avoir un impact fort sur les nombreux patients drépanocytaires de la région.

A terme, une cohorte de patients drépanocytaires suivi sur les 3 sites sera constituée.

### 2/ LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

Dans le domaine des infections sexuellement transmissibles, les papillomavirus humains posent un problème de santé publique avec un nombre important de cancers du col de l'utérus, notamment chez les femmes infectées par le VIH. Les taux d'incidence du cancer du col utérin observés dans les DFA sont intermédiaires entre ceux rencontrés en France métropolitaine et dans les pays voisins de la Caraïbe ; cette région figurant parmi les plus touchées au monde. L'existence d'un vaccin contre les génotypes 16 et 18, en cause dans environ 73% des cancers du col utérin en Europe, devrait permettre à l'avenir de réduire l'incidence de ce type de pathologies. Le Comité technique des vaccinations et le Comité supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) ont re-

publique de France (section des maladies transmissibles) a recommandé que des études d'impact en santé publique soient menées. Grâce au CIC-EC, la distribution des génotypes d'HPV dans les cancers du col, chez les femmes vivant le long des fleuves Maroni et Oyapock, et chez les femmes infectées par le VIH, seront déterminées, avec pour ces dernières la recherche de variants oncogènes et de l'expression d'ARN messagers E6 et E7 qui seraient associés aux cancers du col. Ces informations sont actuellement manquantes dans les DFA.

Les données recueillies sur les fleuves Maroni et Oyapock seront également précieuses pour le Brésil et le Suriname. Ce projet se rapproche du projet du laboratoire de virologie du CHU de Fort de France qui vise à étudier les génotypes des virus HPV circulants en Martinique. Le typage des infections HPV permettra d'argumenter la mise en place de vaccination des filles de la région et de réduire ainsi l'incidence des cancers du col. Une meilleure connaissance des souches circulantes et de leurs variants pourrait affiner le suivi des femmes porteuses de l'HPV.

Ceci est également vrai pour les femmes infectées par le VIH. Le Projet VIH HPV piloté par le CHU de Fort de France et financé par la fondation de France vise à estimer la prévalence et la distribution des génotypes dans des prélèvements cervicaux de femmes infectées par le VIH suivies aux Antilles (Martinique, Guadeloupe, et Saint Martin) et en Guyane. Il a également pour objectifs : de préciser les facteurs de risque associés à la co-infection par HPV chez les femmes infectées par le VIH suivies aux Antilles-Guyane ; d'évaluer l'impact des marqueurs de l'infection à VIH (stade clinique, taux de CD4, charge virale) sur la présence et sur la sévérité des lésions cervicales ; de constituer une collection d'échantillons biologiques en vue de l'étude ultérieure de marqueurs de l'infection à HPV (charge virale, intégration, ARNm E6/E7).

### 3/ L'INFECTION VIH

Une meilleure connaissance des groupes vulnérables et des moteurs de l'épidémie aux Antilles Guyane est fondamentale pour mieux cibler la prévention là où elle a le plus de chance de freiner la transmission. Le projet INTERREG vise à préciser les connaissances attitudes et pratiques dans les populations vulnérables de façon à mieux cibler les interventions de prévention et de pouvoir servir de base quantitative à de futures évaluations.

Le regroupement et le suivi des cohortes NADIS de chaque site permettra d'étudier des problématiques spécifiques à la région et de mieux soigner les files actives grâce à une connaissance fine des pathologies locales aiguës et chroniques (infections opportunistes, problèmes métaboliques et cardiovasculaires des populations créoles).

Le projet Histoplasmosse vise à mesurer le poids des principales infections opportunistes sur chaque site y compris le Suriname et plus tard le Guyana. Le projet visera notamment à étudier l'incidence de l'histoplasmosse disséminée, pathologie meurtrière sous estimée car difficile à diagnostiquer. Un test antigénique urinaire mis au point par le CDC d'Atlanta sera évalué dans le but de réaliser un transfert de technologie vers les pays du Sud.

### 4/ DENGUE

D'une situation épidémique engendrée par la circulation d'un seul sérotype, les DFA évoluent progressivement vers une situation hyperépidémique dans laquelle les quatre sérotypes vont circuler en permanence. Dans les années à venir, on peut prédire une situation similaire à celle de l'Asie du Sud-Est où la dengue sévère constitue l'une des principales causes d'hospitalisation des enfants. Une meil-

leure capacité de prédiction des formes graves de Dengue, et une amélioration de la prise en charge clinique, et à plus long terme la vaccination des populations exposées sont des retombées concrètes des études dans l'axe thématique dengue.

### 4.1. / DAG

Le projet Dengue Antilles Guyane (DAG) est un programme hospitalier de recherche clinique porté par le CHU de Fort de France qui va débiter en 2010. Il a pour objectif de décrire les facteurs démographiques, cliniques, biologiques, virologiques, immunologiques et génétiques associés à, ou prédictif de la survenue d'une évolution sévère de la fièvre dengue (état de choc, hémorragie interne, défaillance viscérale, décès), dans une cohorte d'enfants et d'adultes atteints de fièvre dengue confirmée, pris en charge précocement (dans les 96 heures suivant le début des symptômes) en milieu hospitalier, aux Antilles françaises ou en Guyane.

### 4.2. / Dengue et grossesse

En 1999, le Dr Gabriel Carles du Centre Hospitalier de Saint-Laurent du Maroni (Guyane) publiait une série d'observations de complications obstétricales chez des femmes ayant une dengue symptomatique. Une récente revue des rares données de la littérature internationale suggérait qu'il était pour l'instant difficile de conclure. Afin d'avancer sur la question, les données de la Cire Antilles Guyane seront superposées aux données des registres de grossesse disponibles afin de voir s'il existe des corrélations entre les pics épidémiques et les complications obstétricales diverses (accouchement prématuré, menace d'accouchement prématuré, hypotrophie). Ce projet est une collaboration avec la faculté de Médecine Tropicale et de Santé Publique de l'Université de Tulane à la Nouvelle Orléans.

## 5/ ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

Le Projet INDIA est un projet transversal entre les 3 DFA et inter-CIC puisqu'il associe le CIC-EC de Dijon et le CIC-EC Antilles Guyane et ses 3 pôles. Ce projet coordonné par le CIC-EC de Dijon a pour objectif d'étudier l'influence des inégalités sociales (incluant l'ethnicité /origine géographique familiale) sur la mortalité à 1 mois des patients hospitalisés pour un premier AVC symptomatique (AVC de novo), globalement et dans chacun des centres d'étude (Cote d'Or, Martinique, Guadeloupe, et Guyane). Le projet vise également à étudier l'influence des inégalités sociales sur la mortalité à 1 an et sur le pronostic fonctionnel à 1mois, 6 mois et 1 an des patients hospitalisés pour un AVC de novo, globalement et dans chacun des centres ; étudier globalement et dans chacun des centres l'impact des inégalités sociales et des facteurs ethniques sur les facteurs de risque vasculaire et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients hospitalisés pour un AVC de novo. Enfin, étant donné l'absence de chiffres en Guyane, le projet aura pour but de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des suspicions d'AVC hospitalisés dans les centres Guyanais.

Le CIC-EC apporte aux 3 structures des compétences qui font défaut dans la région (statisticien, data manager, ARC qualité). Il permet donc un renfort qualitatif et quantitatif des forces de recherche. Ces nouvelles compétences et l'intégration des forces de 3 sites complémentaires permettent une puissance et une qualité de travail qui était jusqu'alors impossible. La réponse aux appels d'offres, la capacité à suivre les projets, à gérer les aspects réglementaires, à analyser les données sont très nettement améliorées, voire même apparaissent alors qu'elles étaient inexistantes. Le CIC-EC a permis d'obtenir le financement de projets de recherche sur les trois sites grâce à une meilleure capacité à monter les dossiers, et à une plus grande crédibilité (1PHRC national, 1 PHRC Régional, projet de

recherche translationnelle, 1 del'ANRS, 2 projets FEDER, 1 Projet Fondation de France). D'autres sont en attente (FEDER, INTER-REG). Pour l'INSERM, le CIC-EC Antilles Guyane apporte des potentialités de recherche sur des pathologies qui n'existent pas en France métropolitaine, qui pour certaines ont suscité l'intérêt d'industriels (Dengue et Pasteur, Sanofi). Il existe également des possi-

bilités de coopération sur des grandes thématiques de Santé Publique (Tulane University (dengue et grossesse), CDC d'Atlanta, Suriname, Brésil, Haïti (VIH)... ) qui illustrent la qualité des projets et l'importance du CIC-EC dans l'intégration des Antilles et de la Guyane dans la région.

## | Glossaire |

Isabelle Calmont  
Technicienne d'Etudes Cliniques, CIC-EC Antilles Guyane

### 1/ LES METIERS DE LA RECHERCHE

#### 1.1. / ARC

Personne employée par le promoteur, formée aux essais cliniques (telles que respect de la loi, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et du protocole) et qui est chargée d'effectuer pendant les essais, les contrôles de qualité. L'ARC doit vérifier le remplissage exhaustif des cahiers d'observation (ou CRF) qui seront envoyés à l'analyse. Dans ce contexte, l'ARC participe à la validation (faisabilité pratique) du protocole de l'essai et à la sélection des investigateurs. Il réalise également les visites de mise en place de l'étude, effectue les visites de suivi (monitoring) des centres investigateurs avec rédaction de rapports de monitoring ainsi que les visites de clôture des centres investigateurs.

Au cours de ces visites l'ARC vérifie le bon déroulement de l'étude (vérification des inclusions, vérification des effets indésirables, vérification de la bonne compréhension de l'études et des critères d'inclusion et d'exclusion,...), répond aux questions des médecins. L'ARC est soumis au respect du secret professionnel.

#### 1.2. / TEC

Personne qui occupe une fonction d'aide aux médecins pour les études cliniques. Elle organise et réalise le recueil et la saisie des données cliniques auprès du médecin investigateur et de l'équipe médicale pour la réalisation des études de recherche clinique sur les lieux de soins.

Le TEC est soumis au respect du secret professionnel.

#### 1.3. / Data Manager

Le gestionnaire de base de données cliniques ou data manager conçoit, met en place toutes les structures de base de données cliniques et exploite les bases de données des essais cliniques et de pharmacovigilance, en conformité avec les cahiers d'observation.

Il contrôle la cohérence de la base de données entre les études d'un projet et la qualité des données (normes). Il met en place et développe des systèmes de gestion des bases de données et organise le gel et le verrouillage de celles-ci.

#### 1.4. / Biostatisticien

Le biostatisticien définit et met en place des méthodologies biostatistiques nécessaires aux études précliniques et cliniques. Il réalise les analyses statistiques des données des études précliniques et cliniques et des enquêtes épidémiologiques fournies par les chercheurs et responsables d'études cliniques. Il les assiste et les conseille en matière de biostatistiques. Il analyse et interprète ensuite les résultats de l'étude du point de vue statistique et rédige la partie statistique des dossiers cliniques.

### 2/ GLOSSAIRE

**Cas témoin** : étude clinique consistant à comparer deux groupes de sujets

- les cas présentant un événement donné
- les témoins ne présentant pas l'événement donné mais qui sont par ailleurs les plus semblables que possible aux "cas", notamment en ce qui concerne les principaux facteurs (sexe, âge, démographie, et facteurs génétiques, pathologiques ou environnementaux, etc.) pouvant influencer sur la probabilité d'être exposé à l'événement étudié.

**Cohorte** : Groupe de patients sélectionnés en fonction d'un ou plusieurs caractère(s) commun(s) et suivis dans le temps afin d'identifier, décrire ou quantifier un phénomène dont on attend la survenue.

**Collection biologique** : Réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements

#### Critères d'inclusion/de non inclusion

Définition des caractéristiques des sujets ou des patients qui doivent être inclus dans une étude.

- Les critères d'inclusion sont des critères positifs décrivant les caractéristiques que doivent présenter les sujets ou les patients pour être inclus

- Les critères de non inclusion sont des critères négatifs, c'est à dire qu'ils décrivent les caractéristiques que ne doivent pas présenter les sujets ou les patients pour être inclus dans l'étude.

**Critères de jugement** : Toute recherche biomédicale nécessite la définition préalable des critères de jugement de l'essai clinique. Il peut s'agir de critères d'efficacité ou de critères de tolérance. Il faut surtout que soit fixé a priori un critère principal de jugement qui ait les caractéristiques suivantes :

1. il correspond à l'hypothèse de la recherche et à l'objectif principal de l'étude ;
2. il sert à calculer dans un essai comparatif le nombre de patients à inclure selon que l'on se place en situation de différence (on cherche à montrer que A est différent de B) ou en situation d'équivalence (on cherche à montrer que A est équivalent à B, ou de plus en plus souvent à montrer que B n'est pas inférieur à A (si A est le traitement de référence) ;
3. il présente des qualités métrologiques importantes : fiabilité, reproductibilité, sensibilité, spécificité, etc. ;
4. il est mesurable par la totalité des investigateurs de l'étude à un coût accepté par le promoteur de la recherche ;
5. il est validé et accepté par les agences d'enregistrement des médicaments et/ou la communauté médicale internationale.

**Essai contrôlé :** Essai clinique comparatif comprenant un groupe témoin et un groupe traité.

**Essai monocentrique :** Essai clinique réalisé par un seul investigateur (ou centre investigateur).

**Essai multicentrique :** Recherche biomédicale réalisée simultanément par des investigateurs différents, situés dans des sites différents mais selon un protocole et des procédures identiques.

**Essai ouvert :** Essai dans lequel le patient de l'essai et le médecin investigateur connaissent tous deux la nature du traitement administré au patient.

**Essai prospectif :** Recherche biomédicale au cours de laquelle, à partir d'une date donnée, on commence la recherche en suivant l'évolution d'une population de sujets ou de patients sélectionnés. Une étude prospective a donc une durée prévue dans le protocole de recherche.

**Essai rétrospectif :** Etude dans laquelle l'observation porte sur des faits passés mentionnés dans des dossiers ou des documents qui seront analysés à posteriori par rapport à leur date de survenue.

**Etude longitudinale :** Etude descriptive dans laquelle les participants (cohorte de personnes sélectionnées sur des caractéristiques communes) sont suivis au cours du temps.

**Etude transversale :** Etude descriptive dans laquelle les participants sont observés ponctuellement

**Investigateur coordonnateur :** L'investigateur coordonnateur a une fonction de coordination entre plusieurs investigateurs, que ces derniers exercent dans un ou dans plusieurs centres. (L'investigateur principal a une fonction de délégation à des collaborateurs qui ne sont pas des investigateurs).

**Promoteur :** le promoteur est "la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu". En pratique, le promoteur doit choisir l'investigateur, recruter des ARC contrôleurs de qualité, soumettre le protocole de la recherche à l'avis du CPP et à l'autorisation de l'autorité compétente, contracter une assurance couvrant les conséquences éventuelles de cette recherche, et déclarer au Ministère ou à l'AFSSAPS

les éventuels événements indésirables survenus au cours de la recherche. De plus, il est habituel que le promoteur prenne en charge les coûts de la recherche mais ce n'est pas obligatoire puisqu'un tiers peut financer la recherche sans se porter obligatoirement promoteur.

A la fin de la recherche, le promoteur :

- avise l'autorité compétente et le CPP que la recherche est terminée ;
- indique les raisons qui motivent l'arrêt de la recherche lorsqu'il est anticipé.

**Recherche biomédicale :** Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

**Recherche interventionnelle :** L'intervention est définie comme étant liée à la recherche : le protocole de recherche implique un changement dans le suivi et la prise en charge médicale du patient inclus dans l'étude.

**Recherche non interventionnelle :** Etude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'AMM. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies. Exemple : suivi de cohorte

**Soins courants :** Recherche visant à évaluer des actes ou combinaison d'actes, stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratiques courantes, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications. Ces recherches sont différentes de celles portant sur les médicaments, car tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, les modalités particulières étant prévues par un protocole.

Cellule Inter Régionale d'Épidémiologie Antilles Guyane  
Tél. : 05 96 39 43 54 — Fax : 05 96 39 44 14  
Mail : philippe.quenel@ars.sante.fr

Guadeloupe	Guyane	Martinique
<b>Cire Antilles Guyane</b> Tél. : 05 90 99 49 54 / 49 07 Fax : 05 90 99 49 24 Mail : sylvie.cassadou@ars.sante.fr Mail : jean-loup.chappert@ars.sante.fr	<b>Cire Antilles Guyane</b> Tél. : 05 94 25 60 74 / 60 72 Fax : 0594 25 53 36 Mail : vanessa.ardillon@ars.sante.fr Mail : luisiane.carvalho@ars.sante.fr Mail : claudie.flamand@ars.sante.fr	<b>Cire Antilles Guyane</b> Tél. : 05 96 39 43 54 Fax : 05 96 39 44 14 Mail : alain.blateau@ars.sante.fr Mail : martine.ledrans@ars.sante.fr Mail : jacques.rosine@ars.sante.fr
<b>ARS/CVGS</b> Tél. : 05 90 99 49 27 Fax : 05 90 99 49 24 Mail : jocelyne.merault@ars.sante.fr	<b>ARS/CVGS</b> Tél. : 05 94 25 60 70 Fax : 05 94 25 53 36 Mail : francoise.eltges@ars.sante.fr	<b>ARS/CVGS</b> Tél. : 05 96 39 42 48 Fax : 0596 39 44 26 Mail : dominique.meffre@ars.sante.fr

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin de Veille Sanitaire sur : [http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/bvs/antilles\\_guyane/index.html](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/bvs/antilles_guyane/index.html)

**Directeur de la publication :** Dr Françoise Weber, Directrice générale de l'Institut de veille sanitaire

**Rédacteur en chef :** Dr Philippe Quénéel, Coordonnateur scientifique de la Cire AG

**Maquettiste :** Claudine Suivant, Cire AG

**Comité de rédaction :** Vanessa Ardillon, Marie Barrau, Alain Blateau, Véronique Bousser, Luisiane Carvalho, Dr Sylvie Cassadou, Dr Jean-Loup Chappert, Martina Escher, Claude Flamand, Martine Ledrans, Dr Philippe Quénéel, Jacques Rosine.

**Diffusion :** Cire Antilles Guyane - Centre d'Affaires AGORA—Pointe des Grives. B.P. 656. 97261 Fort-de-France

Tél. : 596 (0)596 39 43 54 - Fax : 596 (0)596 39 44 14

<http://www.invs.sante.fr> — <http://www.martinique.ars.sante.fr> — <http://www.guadeloupe.ars.sante.fr> — <http://www.guyane.ars.sante.fr/sante/>