

COMPTES RENDUS DE SÉANCES

Journées de pathologie exotique avec la participation de la Société de pathologie exotique. Phnom Penh, Cambodge, 2001 - 2003 - 2005.

2001

La première séance organisée par l'Université des sciences de la santé du Cambodge, en étroite liaison avec la Société de pathologie exotique, l'Institut Pasteur du Cambodge et l'hôpital Calmette s'est tenue à Phnom Penh le vendredi 9 mars 2001.

Parmi les sujets exposés, nous retiendrons d'abord les filarioses lymphatiques, transmises par des moustiques; elles aboutissent, à un stade avancé, à l'éléphantiasis des membres inférieurs ou du scrotum qui, en dernier ressort, nécessite le recours à la chirurgie. Le Centre national de malariologie s'est donné pour objectif l'élimination de ce fléau. La phase de localisation de l'endémie est en cours et a déjà recensé une cinquantaine de cas, en particulier dans le nord-est du pays.

Deuxième sujet: la schistosomose due à *Schistosoma mekongi*, endémie identifiée pour la première fois dans les années soixante, contractée dans les bras morts du Mékong, dans les régions de Kratié et du Stung Treug; le parasite traverse la peau au niveau du corps immergé et son développement au niveau du foie entraîne une hypertension portale. Environ 80 000 Cambodgiens sont exposés à l'infection. La chirurgie de dérivation portale permet de sauver les patients contaminés, exposés sans cette intervention à la mort par hémorragie digestive.

La lutte contre le sida, apparue au Cambodge en 1991, a fait l'objet de deux présentations. Le premier projet a débuté en 2000, à la maternité de l'hôpital Calmette; il vise à limiter la transmission du VIH de la mère à l'enfant grâce à l'injection d'une dose unique de nexivapine quand la femme est au travail et à 72 heures pour le nouveau-né, après un dépistage prénatal. Le second travail concerne les facteurs de résistance à l'infection par le VIH chez les couples séro-différents (un partenaire séropositif, l'autre séronégatif).

Enfin, l'étude des souches de cryptocoques responsables de méningites qui a été menée à l'Institut Pasteur du Cambodge a établi que celles-ci se situent au troisième rang des infections opportunistes au Cambodge, après la tuberculose qui reste au premier rang.

A la demande du recteur de l'Université, le Pr VU KIM POR, le président de la Société de pathologie exotique a conclu la journée en présentant la société, ses objectifs, sa structure, ses activités. Il a exprimé sa vive reconnaissance à nos collègues cambodgiens pour leur accueil chaleureux et proposé de renforcer la coopération par la publication d'articles scientifiques dans le Bulletin qui paraît cinq fois par an. Il a suggéré la possibilité d'un jumelage avec la Société de médecine du

Cambodge et a proposé l'organisation d'une séance commune dans deux ans.

2003

La « Première journée de pathologie exotique et de médecine tropicale » a été organisée en étroite liaison avec la Société de pathologie exotique. Elle s'est tenue le jeudi 27 février 2003, dans le cadre du colloque de l'Université des sciences de la santé « *Cambodge Santé 2003* » (Phnom Penh, 24-28 février 2003).

1^{re} session - Dengue, arboviroses, rougeole

Les débuts de la virologie médicale à l'Institut Pasteur du Cambodge (1961 – 1972)

C. CHASTEL
Brest, France.

L'auteur a exposé la grande variété des données réunies sur les virus d'intérêt médical humain et vétérinaire, notamment les arbovirus et leurs vecteurs. Il a rappelé que dengue et dengue hémorragique sont des maladies dynamiques: plus la transmission s'accélère (l'urbanisation anarchique, même en zone rurale, est un facteur important), plus la maladie se développe.

Caractéristiques génétiques des virus rougeoleux sauvages au Cambodge

S. V. HORM (1), S. SVAY (2), K. FELDON (3) & J. M. REYNES (1)
(1) Institut Pasteur du cambodge, 5 bvd Monivong, Phnom Penh, Cambodge. E-mail: hvsiseth@pasteur-kh.org
(2) Programme national de vaccination, Ministère de la santé, Cambodge.
(3) Organisation mondiale de la santé, Cambodge.

La rougeole reste endémique au Cambodge, où 3 721 cas cliniques étaient rapportés en 2001. Le ministère de la santé cambodgien en collaboration avec l'OMS a débuté en 2000 un plan de lutte contre cette maladie. Dans le cadre de ce programme, notre étude a porté sur la caractérisation génétique des virus rougeoleux sauvages cambodgiens afin de déterminer les génotypes responsables des épidémies et mesurer le niveau de circulation virale dans un pays initiant un programme de lutte. Au total, 72 séquences de la partie C-terminal du gène nucléoprotéine des virus de la rougeole ont été obtenues à partir de 88 prélèvements collectés de mars 2001 à juin 2002 au cours de 35 épidémies parmi les 519 rapportées au Programme national de vaccination

cambodgien. Les séquences étaient groupées dans 10 profils, qui appartenaient tous au génotype D5. Le maximum de différence nucléotidique atteignait 1,3 %. Toutes ces séquences étaient étroitement associées aux séquences de Thaïlande et appartenaient plus globalement au groupe D5 d'Asie du Sud-Est qui se distingue de l'autre groupe D5 comprenant les souches japonaises.

Situation de la dengue hémorragique au Cambodge

NGAN CHANTHA

L'auteur a repris le même sujet en 2005 en le mettant à jour (cf. page 164).

La dengue : aspects entomologiques*

CHANG MOH CHENG

Mission de l'OMS au Cambodge.

Les principaux vecteurs de la dengue au Cambodge sont *Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*. Après une piqûre infectante, le vecteur conserve le virus de la dengue toute sa vie. La transmission transovariante a été établie chez la souche malaisienne d'*Ae. albopictus*. La durée du repas chez les moustiques infectés est significativement plus longue (538 secondes) que chez les moustiques non infectés (446 secondes). Les œufs peuvent résister à la dessiccation pendant 6 mois.

Les critères de choix du larvicide pour le contrôle des vecteurs sont :

- qu'il soit efficace: tuer les larves à un très faible dosage, de l'ordre de 1 mg/l;
- qu'il soit durable: au moins 3 mois;
- qu'il soit opérationnel: couverture géographique de la zone;
- qu'il soit acceptable, tant par la communauté que par les décideurs.

La justification du traitement de masse par le tenephos repose sur 3 facteurs :

- entomologique: le vecteur est sensible au tenephos qui est larvicide, non toxique et agit longtemps;
- épidémiologique: géographiquement condensé avec une population très dense;
- environnemental: le stockage de l'eau en jarre est le principal site de reproduction des moustiques.

Dans la prospective, d'autres options sont envisagées mais posent le problème du coût, de l'acceptabilité, de l'efficacité à long terme :

- couvercles de jarres imprégnés d'insecticides (polyéthylène résistant de haute densité);
- régulateurs de croissance des insectes (copeaux de pyriproxylène);
- agents biologiques, tels que le mésocyclosp.

Dengue avec syndrome de choc (DSC)*

THIR KRUY

Hôpital d'enfants Kantha Bopha, Cambodge.

De 1998 à 2002, le taux de mortalité a été réduit de moitié (3 % *versus* 1,53) pour un nombre de malades peu différent (16 260 *versus* 12 440). L'étude rétrospective de 478 dossiers tirés au sort sur 2 392 malades (soit 1/5) a permis d'établir que la DSC concernait 20 % des malades atteints de dengue. La létalité due à la DSC est de l'ordre de 7 % (34 sur 478 cas). Dans 2/3 des cas, la mort est due à

un œdème aigu du poumon ou un choc irréversible. Parmi les hospitalisés, 83 % arrivent en état de choc ou avec une hémorragie majeure.

Facteurs de pronostic et de prise en charge de la dengue hémorragique avec syndrome de choc

SROY YINA

Hôpital d'enfants Kantha Bopha, Cambodge.

Résumé non parvenu.

2^e session - Paludisme

Elle a été inaugurée par une conférence de P. AMBROISE THOMAS (Grenoble, France) : « *Antipaludiques de demain, antipaludiques du futur* ».

Education sanitaire et paludisme*

BOU KHENG THARIN

Au Cambodge, 5 % de la population vit en région endémique. On enregistre 100 000 à 150 000 cas annuels, dont 1 000 décès. *Plasmodium falciparum* domine (82 à 86 %). Autres maladies tropicales (schistosomoses, filarioses, trypanosomoses animales, hépatites, etc.).

Protocole de traitement du paludisme au Cambodge

NONG SAO KRY

Au Royaume du Cambodge, le paludisme représente l'une des premières causes de mortalité et intéresse 5 % de la population avec approximativement 150 000 cas recensés par an. Un problème majeur reste celui de la chimiorésistance en continue augmentation sur tout le pays. Dans le but de déterminer l'efficacité des médicaments utilisés pour le traitement du paludisme, le Centre national de malariologie a décidé de sélectionner des régions pour faire l'étude de suivi, tous les deux ans. Les résultats de ces études servent à orienter la politique de traitement.

Le Ministère de la santé et le Centre national de malariologie ont révisé le protocole de traitement tous les ans et maintenant, nous avons un nouveau protocole de traitement du paludisme comportant un supplément d'information sur la prise en charge chez l'enfant et la femme enceinte, répondant aux besoins locaux et à la surveillance de la chimiorésistance. La bithérapie (association de deux antipaludiques) est recommandée suivant un consensus entre experts nationaux et internationaux.

Drug Resistance Monitoring in Cambodia from 1980 to 2002

D. MEY BOUTH (1), DOUNG SOCHEAT (1), T. FANDEUR (2), REIKO TSUYUOKA (3) & S. HOYER (3)

(1) National Malaria Centre, #372, Monivong Boulevard, Phnom Penh, Cambodia, E-mail: cnm@bigpond.com.kh

(2) Institut Pasteur du Cambodge, Laboratoire d'épidémiologie moléculaire, 5, Bd Monivong, BP 983 Phnom Penh, Cambodia, E-mail: tfandeur@pasteur-kh.org

(3) WHO, 177 Pasteur St, Phnom Penh, Cambodia, tel: + 855-23-216610, E-mail: tsuyuokar@cam.wpro.who.int hoyers@cam.wpro.who.int

Multiple Drugs Resistance of *Plasmodium falciparum* (P. f) has been a big problem of malaria treatment in Cambodia. The observation before 1991 showed that the resistance to the Chloroquine from Eastern part seemed

* Résumé d'après les notes prises en séance

different from the Western part of the country. In order to monitor the efficacy of the antimalaria drugs, the National Malaria Center selected two areas, one in the Eastern part (Rattanakiri and Snoul) and another in Western part (Battambang and Pursat) from 1991 to 1999. Spot surveys were also conducted in to know about the resistance situations in the areas.

The sensitivity against Chloroquine, Fansidar and Mefloquine monotherapy progressively decreased while a combination treatment of Artesunate and Mefloquine has been effective. Based on these results, the National Malaria Programme decided to change the first line treatment for uncomplicated *P. f* malaria from Mefloquine monotherapy to a combination therapy of Artesunate and Mefloquine (A+M) in the whole country. Pre-packaged A+M was introduced as blister package.

In 2001, 8 sentinel sites were selected to monitor the first line drug every 2 years in each site. In 2002, monitoring study has been conducted in 4 sites.

Sécurité et efficacité de l'Artekine® pour le traitement du paludisme non compliqué au Cambodge

CHIV LIM (1) & HARIN KARUNAJEWA (2, 3),
T. DAVIS (2, 3), S. HEVITT (2), D. MEY BOUTH (2)
& D. SOCHEAT

(1) Centre national de malariologie, Phnom Penh, Cambodge.

(2) European Community, Malaria Control Program, Phnom Penh, Cambodia.

(3) University of Western Australia, Fremantle, Australia.

La sécurité et l'efficacité de Artekine®, combinaison de dihydroartémisinine et de piperakine ont été essayés sur 106 patients (76 enfants, 30 adultes) pour le traitement du paludisme non compliqué dû à *Plasmodium falciparum* dans deux régions reculées du Cambodge. Les premiers résultats étaient très prometteurs, donnant lieu à une présentation plus complète de B. JANSSENS & KHEANG SOY TY (page 161).

Le typage de parasites du paludisme au Cambodge révèle une forte proportion d'infections mixtes.

S. INCARDONA (1), S. CHY (1), KHIM NIMOL (1),
YEN SEIHA (1), S. HEWITT (2), D. MEY BOUTH (2, 3),
T. DAVIS (4) & T. FANDEUR (1)

(1) Laboratoire d'épidémiologie moléculaire, Institut Pasteur du Cambodge, PO Box 983, Phnom Penh, Cambodge.

(2) European Commission - National Malaria Control Program, 50A Street 334, Phnom Penh, Cambodia.

(3) Centre national de malariologie, 372 Monivong Boulevard, Phnom Penh, Cambodge.

(4) University of Western Australia, Department of Medicine, Fremantle Hospital, Fremantle, Australia.

La présence de *Plasmodium ovale* au Cambodge a été confirmée par séquençage du gène SSUrRNA. C'est la première fois que cette espèce est détectée dans ce pays. L'analyse des parasites recrudescents indique en outre que dans de nombreux cas, une infection primaire avec *P. vivax*, non détectée par microscopie, avait été suivie par une seconde infection avec la même espèce après traitement par Artekine®. Dans deux cas, une comparaison des parasites des infections primaires et recrudescents a pu être réalisée, en utilisant les marqueurs *Pvmsp1* et *Pvmsp3α*. Les résultats de cette analyse ont montré qu'il s'agissait de vraies recrudescences ou de rechutes provoquées par les mêmes populations parasitaires. Ceci suggère que certaines souches de *P. vivax* pourraient être résistantes au traitement appliqué, qu'il s'agisse d'une résis-

tance classique ou que les formes hépatiques soient insensibles au médicament.

Ces résultats soulignent l'intérêt des méthodes de biologie moléculaire pour la caractérisation fine des populations parasitaires au cours d'essais thérapeutiques. La microscopie sous-estime en effet systématiquement le nombre des infections mixtes, et les prévalences des espèces minoritaires sont probablement plus élevées que supposé actuellement au Cambodge. Par ailleurs, ces espèces minoritaires et non détectées, notamment *P. vivax* et *P. malariae*, sont probablement soumises à des pressions médicamenteuses incontrôlées au cours des traitements dirigés contre *P. falciparum*. Les implications, en termes de sélection des phénotypes résistants, sont encore mal évaluées aujourd'hui.

The use of Village Malaria Workers (VMW) in malaria control activity in ethnic minority groups with hyper and meso malaria endemicity in Cambodia

THO SOCHANTHA

National Center for pharseology, Entomology and malaria control, # 372 Monivong Boulevard, Phnom Penh, Cambodia, Tel:+ 855 12 881259, Fax: +855 23 211926, E-mail: 012881259@mobitel.com.kh

Thirty-six VMW were selected from 36 villages in the ethnic minority groups remote area of Rattanakiri province, north east Cambodia. After training, providing the malaria kit and setting up the network of supervision, these VMW start to carry out the malaria activities in their community: Diagnose, treatment the malaria case and fill the case and death record form. The PDH level supervises every two weeks, in purpose to replenish, give feed back on-spot, on-the-job training. National level compares the data *versus* the currently data from PHS. The under reported malaria cases were found and received efficacy treatment.

3^e session - Sida, tuberculose et maladies opportunistes

Polymorphisme naturel des souches du VIH-1 et de la résistance aux ARV au Cambodge, « RESAR-VKAM-ANRS1276 »

N. LY (1), J. M. REYNES (1), L. S. KRUY (2)
& H. FLEURY (3)

(1) Institut Pasteur du Cambodge.

(2) Hôpital Calmette, Cambodge.

(3) Laboratoire de virologie Bordeaux 2, France

Objectifs

- décrire le polymorphisme des gènes de l'enveloppe (*env*), de la protéase (*pro*) et de la reverse-transcriptase (*rt*) des souches de VIH-1 cambodgiennes chez des personnes non traitées aux anti-rétroviraux (ARV) récemment infectées et chez des femmes enceintes n'ayant reçu aucun traitement par les ARV;
- étudier le phénotype de résistance des souches présentant un polymorphisme génétique original;
- rechercher les mutations de résistance aux différentes classes d'anti-rétroviraux;
- transférer au Cambodge le savoir faire en matière de tests génotypique de résistance.

La base du mécanisme de la résistance virale aux ARV est d'ordre génétique. Des tests génotypiques et phénotypiques ont été développés pour détecter rapidement cette résistance virale chez un patient. Ils sont recommandés à titre individuel, actuellement chez les patients sous traitement en cas d'échec

virologique et chez les femmes enceintes. Ils sont également utilisés dans le cadre de la surveillance de l'émergence de la résistance de VIH-1 aux ARV et les deux populations privilégiées pour cette surveillance sont les femmes enceintes et les personnes en cours d'infection récente ou primaire, naïves de traitement aux ARV.

Le Cambodge est classé 1^{er} pays de la région Ouest Pacifique touché par l'épidémie due au VIH-1 avec 2,8 % chez les personnes âgées de 15 à 49 ans en l'an 2000. Les ARV sont utilisés dans le pays mais de manière anarchique et ils devraient être utilisés de manière plus raisonnée dès l'an prochain avec l'appui des programmes internationaux et des firmes productrices. Il est donc important de faire un bilan de la prévalence de résistance après cette pratique de thérapeutique sauvage et avant l'utilisation forte des ARV. Il est également important d'améliorer nos connaissances sur le polymorphisme et les mutations de résistance du sous-type CRFO1_AE qui est très majoritaire au Cambodge (et domine en Asie du Sud-Est), car ils sont très mal connus. Enfin les techniques utilisées transférées au cours de ce programme seront utiles également dans la prise en charge individuelle des individus et un suivi longitudinal de la résistance aux ARV.

Sensibilité *in vitro* à l'infection par le VIH

M. NGUYEN

Résumé non parvenu.

Activité du centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH de l'Institut Pasteur du Cambodge, 1995-2002

PHOUNG VISETH, P. GLAZIOU, KRUY SUN LAY, LY CHENG HUY & J. L. SARTHOU

Le taux de prévalence de l'infection par le VIH au Cambodge est le plus élevé de la région du Pacifique Occidental, estimé à 2,6 % de la population de 15 à 49 ans en 2002. L'une des stratégies du programme national de lutte contre le VIH est la mise en place des services de conseil et de dépistage. Dans ce cadre, le premier centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH (CDAG) a été ouvert en 1995 à l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC). Ce centre offre une consultation pré-test, suivie d'un prélèvement de sang pour sérologie VIH pratiquée au laboratoire d'analyses médicales de l'IPC, et d'une consultation post-test une semaine après le prélèvement. Les patients séropositifs sont adressés pour prise en charge médicale dans un des services de médecine des hôpitaux publics de Phnom Penh.

Entre 1995 et fin 2002, le CDAG a effectué 60 797 consultations pré-test (1 636 en 1995, 5 304 en 1996, 6 436 en 1997, 8 170 en 1998, 10 820 en 1999, 9 486 en 2000, 9 707 en 2001, 9 238 en 2002). Parmi les 60 797 consultants, 69 % sont des hommes. Le pourcentage de patients se présentant à la consultation post-test pour connaître le résultat sérologique au cours des quatre dernières années est de 91,6 %.

En 1995, 209 (12,8 %) personnes étaient séropositives, soit 12,1 % des hommes et 15,8 % des femmes.

En 2002, parmi les hommes, les fonctionnaires de sexe masculin occupaient une part importante des personnes venant tester leur statut sérologique (23,7 %). Les femmes, de profession non précisés (36 %), étaient prédominantes. Parmi les 1518 personnes ayant eu des partenaires occasionnels, 1 049 hommes (77 %) et 60 femmes (38,5 %) ont déclaré toujours utiliser le préservatif, 153 hommes (11,2 %) et 51 femmes

(32,7 %) l'utiliser de façon irrégulière, 160 hommes (11,7 %) et 45 femmes (28,8 %) ne l'ont jamais utilisé.

D'autres CDAG ont été ouverts au Cambodge à la suite de celui de l'IPC, et connaissent une fréquentation élevée, indiquant un besoin important exprimé par la population. Le fonctionnement des CDAG doit impérativement s'accompagner d'une prise en charge médicale et psychologique adéquate des patients trouvés séropositifs, en s'appuyant sur un réseau de structures fonctionnelles.

Sida pédiatrique

THIR KRUY

C'est en 1991 que l'on a reconnu le premier cas d'infection d'enfants par le VIH et vers 1993 que le premier cas de sida pédiatrique a été observé. En 1996, on dénombrait 241 cas.

The pattern of being Cambodian and Vietnamese sex worker

HOR BUN LENG & CHEA CHHOR VORN

Overall objective

To comprehensively explore the pattern of being Cambodian and Vietnamese sex worker and to compare such pattern among these groups.

Specific objective

- to identify a pattern of being sex worker;
- to identify the frequency of their mobility;
- to identify their demographic characteristic;
- to see their daily life and their socio-economic status;
- to see the pattern of health seeking behavior;
- to clarify the meaning of regular clients, sweethearts and clients;
- to learn about their future perspective.

Methodology

A quantitative study using both in-depth interview and FGD was designed. There were five selected provinces. The study subjects were brothel-based female sex workers both Cambodian and Vietnamese. There were totally 87 CFSW, 45 VFSW, 8 Cambodian brothel owners and 3 Vietnamese brothel owners.

Conclusion

Sex workers (SW) were aware that they work against the law, being SW was a victim against self will, some SW aged less than 18, most of them had low education, they have no professional skill except farming, majority of them sold their virginity before becoming a SW, watching video sex is common in brothel, human right was totally ignored, sex service is a profession for Vietnamese but not Cambodian, VSW had more clients and cost more than Cambodian, with sweetheart condom was less likely used among Cambodian than Vietnamese.

Recommendation

Management and control of SW through 100% CUP and outreach program must be sustainable, Law on women and child trafficking must be enforced, training on skill for income management is vital, SW should be encourage about self-esteem, self value and future perspective, SW should be fully and well equipped with knowledge and skill on appropriate condom selection and condom use, lubricant should be made available in brothel.

CFSW: Cambodian female sex worker

CUP: condom use program

FGD: focus group discussion

VFSW: Vietnamese female sex worker

The common opportunistic diseases among people living with HIV/AIDS

HOR BUN LENG & CHHEA CHHOR VORN

Overall objective

To describe the common opportunistic diseases among PLWHA.

Specific objective

- to explore the occurrence and frequency of the opportunistic disease among PLWHA;
- to trace the existing associations between HIV related illness and the demographic characteristic of PLWHA;
- to explore HIV presumptive modes of transmission reported by AIDS patients.

Methodology

A retrospective cross sectional survey was designed. The study subject were medical records of HIV symptomatic and AIDS patients visiting or being hospitalized during a study in three main public hospitals. There were totally 1,673 samples collected using a questionnaire filled by trained health personals working in the study sites under supervision from NCHADS. STATA program was use to enter and analyze the data.

Conclusion

- all PLWHA visiting public hospital had nearly the same socio-demographic background. They came from very poor family that earn their income from labor work;
 - most AIDS patients came to hospital when the disease has already reached its advanced stage. The delay of receiving effective treatment may deteriorate health condition of patients;
 - symptoms that pushed AIDS patients to seek treatment were oral candidiasis, persistent fever and weight loss;
 - the common opportunistic diseases among AIDS patients were infectious diseases such as TB that also play an important role as a leading cause for death as well.
- The lack of facility and services such as CD4, CD8 and viral load count test do minimize the ability for monitoring the progress of the patients.

AIDS: acquired immune-deficiency syndrome

HIV: human immune-deficiency virus

PLWHA: people living with HIV/AIDS

STD: sexually transmitted disease

TB: tuberculosis

Penicillium marneffe, agent d'infections de l'immunodéprimé au Cambodge

D. MONCHY, SAR BORANN, PRAK NAROM, BOY SAMBO, KONG BUN NAVY, MEN SORIYON & D. LAUREILLARD

À propos de 2 observations, chez un pêcheur de 37 ans et une commerçante de 35 ans.

« Dots » utilisés au Cambodge

MAO TAING EANG

Résumé non parvenu.

NB: DOT = directly observed treatment.

La tuberculose chez l'enfant*

KEO SOKONTH

En 1999 et 2002, la prévalence était de 0,6 %, contre 0,4 en 2000 et un peu moins en 2001. La source de contamination est l'adulte.

La tuberculose extrapulmonaire (TEP)*

TEAM BAK KHIM

Sept à dix fois moins fréquente que la tuberculose pulmonaire, la TEP serait en légère augmentation. Son incidence est de 540 pour 100 000, soit 65 000 cas annuels.

Les TEP sont pauvres en bacilles, ce qui rend la preuve microscopique difficile à faire. Il faut recourir à la mise en culture quand elle est possible et à l'anatomo-pathologie.

A new no lyse - no wash procedure for true volumetric absolute counting of CD4/CD8 cells

W. GÖHDE

Résumé non parvenu.

4^e session - Autres maladies tropicales (schistosomoses, filarioses, trypanosomoses, hépatites, etc.)

Analyse de la diversité du virus de l'hépatite C au Cambodge*

AMADOU A. SALL, NARY LY, MEY CHANNA, J-M. REYNES & Y. BUISSON

À Cambodge, la prévalence moyenne du virus de l'hépatite C (VHC) est en moyenne de 2,5 % chez les donneurs de sang. L'étude a porté sur une population cible de 110 patients dont l'âge moyen est de 43 ans. On a observé une majorité de génotype 1 (78 %), 10 % non identifiables (NR) et 2 % de non classés (NT). Le génotype 2 représente 5 % et le 6, 3 % (2 % de mixtes).

En ce qui concerne le sérotype, c'est le 1 qui domine (30 %), puis le 6 (25 %), NR (22 %), mixte (13 %), non typable (7 %) et sérotype 2 (3 %). Certains non amplifiables ont pu être classés par sérotype.

Le séquençage a révélé deux sérums ayant un profil particulier, ce qui induit l'hypothèse d'une recombinaison intragénotypique. On retiendra l'absence de génotype 3, pourtant présent dans la sous-région.

Le Surra et son agent causal *T. evansi*, en Asie du Sud-est*

L. TOURATIER

Infection du cheval rencontrée en Chine, en Mongolie, dans la péninsule indochinoise, en Malaisie, en Indonésie (Sumatra et Java). Il semble que le parasite ait progressé d'est en ouest; la létalité est de 80 %.

Le genre *Trypanosoma* (sous-genre *Trypanozoon*) comprend trois espèces principales: *T. (T.) equiperdum* agent de la douleur, infection sexuellement transmise, *T. (T.) brucei* agent de la nagana et de la maladie du sommeil transmises par la mouche tsé-tsé et *T. (T.) evansi* agent du surra, transmis par des *Tabanidae* et des *Stomoxidae*.

Situation de la filariose au Cambodge

LEANG RITHEA

Programme national d'élimination de la filariose.

Le but est d'éliminer la filariose lymphatique du Cambodge en 2010. La stratégie est d'interrompre la transmission et

* Résumé rédigé d'après les notes prises au cours de la séance.

de contrôler la maladie et le vecteur. La campagne de lutte est déjà commencé.

A propos de deux cas de cyclospore probablement contractés au Cambodge

J. F. PAYS

Pathologie parasitaire et exotique, Faculté de médecine Necker enfants malades HEGP, Paris. Centre médical de l'Institut Pasteur, Paris, France. E-mail : pays@necker.fr

Deux cas de cyclospore diagnostiqués à Paris chez deux touristes voyageant de concert, 8 jours après leur retour d'un séjour de 2 mois et 4 jours dans le Sud-Est asiatique (Thaïlande, Indonésie et Cambodge) sont rapportés. Les premiers signes cliniques se sont manifestés 7 et 9 jours après leur arrivée à Phnom Penh, en provenance de Bali *via* Bangkok où ils ont effectué un simple transit : fièvre et diarrhée dans un cas avec perte de poids de 5,5 kg en 13 jours ; deux jours seulement de diarrhée, mais asthénie très marquée, nausées et dégoût pour le café et les sucreries dans l'autre cas. L'auteur discute la possibilité pour ces deux cas de cyclospore d'avoir été contractés au Cambodge. Il rappelle les 32 cas groupés contractés par des touristes à Bali et diagnostiqués également à Paris dans des conditions similaires. Il attire enfin l'attention des cliniciens et des biologistes khmers sur la nécessité de rechercher systématiquement ce parasite lors d'un EPS et/ou lors d'une diarrhée fébrile ou non pouvant durer plusieurs semaines, particulièrement en cas d'asthénie et/ou de perte de poids associées

Contribution à l'épidémiologie des maladies génétiques de l'hémoglobine au Cambodge

G. GAUDIN (1), N. ATKHEN (2), J. F. PAYS (3), M. G. NEONATO (1), M. MAIER REDELSPERGER (1), M. P. MASSON (1), M. P. ROMAN (1) & R. GIROT (1)

(1) Hématologie. Hôpital Tenon. Paris, France.

(2) Hématologie. Hôpital européen Georges Pompidou. Paris, France.

(3) Pathologie parasitaire et exotique. Faculté de médecine Necker enfants malades. Centre médical de l'Institut Pasteur. Paris, France.

Soixante-cinq patients cambodgiens âgés de 2 à 67 ans ont été prélevés, avec leur consentement éclairé ou celui de leurs parents, dans le service de consultation de médecine de l'Hôpital Calmette de Phnom Penh en l'an 2000. Ces patients vivaient pour la plupart en zone urbaine, mais étaient originaires de diverses régions du pays. Toutes les provinces étaient représentées, à l'exception des provinces du nord-est : Ratanakiri et Mondolkiri. Parmi ces 65 patients, 12 étaient porteurs d'une α^+ thalassémie hétérozygote de type $-\alpha^{3,7}/-\alpha\alpha$, soit 18 % de la population ; 1 patient était porteur d'une α^+ thalassémie homozygote de type $-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$. On retrouvait également une triplification du gène α de type $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti}3,7}/\alpha\alpha$. Par contre, il n'a été mis en évidence ni délétion de type Sud-Est asiatique, ni délétion de type $\alpha^{4,2}$. Neuf sujets étaient hétérozygotes et un, homozygote, pour l'hémoglobine E (14 %). Un seul était β -thalassémique hétérozygote.

Le faible effectif de la population étudiée explique probablement la faible prévalence de la β -thalassémie et de l' α -thalassémie de type $\alpha^{4,2}$ ainsi que l'absence d'hémoglobine Constant Spring.

SEMMELWEIS : précurseur de la lutte contre les infections nosocomiales

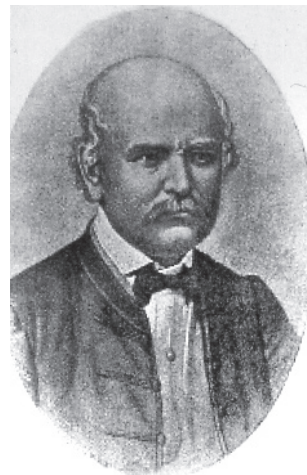
C. CHIPPAUX HYPOLITE

Société de pathologie exotique, Paris, France.

Ignaz Philippe SEMMELWEIS (photo 1) naquit à Budapest (Hongrie) en 1818. Parmi les éléments de son tragique des-

Photo 1

Ignaz Philippe SEMMELWEIS



tin, l'un d'eux pourrait être d'avoir été « oublié » pendant de nombreuses années ; un devoir de mémoire nous incite à rappeler son souvenir et quelques points de son œuvre, même aussi tard dans une journée déjà si bien remplie !

SEMMELWEIS, au milieu du dix-neuvième siècle, démontre la transmission de l'infection puerpérale par les mains des étudiants en médecine sortant des salles d'autopsies et réalise sa prophylaxie, précisément par le lavage systématique des mains des étudiants avec une solution de chlorure de

calcium, ainsi que par des mesures de désinfection et l'isolement des femmes malades : la mortalité tombe de 30 % à 1 %. Cette idée neuve est appelée à l'universalité.

L'homme, le médecin et son histoire

Ignaz Philippe SEMMELWEIS était le quatrième fils d'un père épicier ; il fit ses études au lycée de Pest puis à l'Université de Vienne où il commence par l'étude du droit avant de suivre l'enseignement de la médecine ; il rentre à Budapest avant la fin de ses études, en 1839, et ne soutiendra sa thèse qu'en 1844 avec pour sujet « *la vie des plantes* ». Il est nommé maître en chirurgie en 1846, puis Professeur assistant dans l'un des services de la maternité de l'Hôpital général de la ville de Vienne. Il y découvre les ravages de la fièvre puerpérale, examine les statistiques, constate la différence de mortalité entre un service où des étudiants pratiquent à la fois les accouchements et des autopsies et celui où travaillent infirmières et sages-femmes : environ 30 % dans le premier contre 1 % dans le second !

Il observe les déplacements des étudiants, l'odeur de leurs mains après les autopsies, l'absence de précautions et conclut à la présence d'un « agent invisible » causant la mort et que l'on devait éviter de transférer. A partir de 1847, il interdit aux étudiants en médecine de quitter les salles de dissection sans s'être lavé les mains : la mortalité tombe de 12 à 3 % ; il étend ces précautions à toute personne ayant été en contact avec des malades, des instruments, isole les femmes malades et la mortalité est à 1 %.

Son maître, KLIN, sans doute vexé, le révoque : ainsi, en butte à l'incompréhension, à l'hostilité, il s'éloigne de Vienne et voyage à Venise. De retour à Vienne, il apprend la mort d'un collègue et ami après une piqûre anatomique : il comprend alors que les exsudats cadavériques sont les véhicules du mal ! Des communications sont présentées à l'Académie des sciences et à la Société de médecine par des médecins favorables à sa doctrine.

D'autres considèrent que le lavage des mains est contraignant et inopportun. Jaloué, incompris, il rentre à Budapest, s'éloigne de la médecine ; ce n'est qu'en 1851 qu'il accepte un poste dans une clinique obstétricale dont le patron consent à appliquer sa méthode : 0, 85 % seulement de cas de fièvres puerpérales.

SEMMELWEIS rédige alors son seul ouvrage « *l'étiologie de la fièvre puerpérale* », mais il sombre peu à peu dans une profonde dépression qui va s'aggravant. Blessé au cours d'une opération ou d'une autopsie, on ne sait pas, il est trans-

féré à Vienne, dans la « Maison des aliénés » où il meurt en août 1865.

On ne lui connaît pas d'activités politiques, malgré son nationalisme hongrois et le retentissement, en ce temps là, en Autriche et en Hongrie des événements européens de 1848.

La fièvre puerpérale

Cette infection maternelle est maintenant historique. C'est une endométrite contagieuse, épidémique, d'origine externe avec généralisation et mort. Elle est due, nous le savons maintenant, à un streptocoque Béta-hémolytique du groupe A; elle est nosocomiale, transmise par les mains, les contacts, les instruments. C'est pourquoi les traitements à base d'amoxicilline, seule ou en association, et la prévention par une stricte asepsie ont transformé les tristes constatations de SEMMELWEIS. Le rôle du lavage des mains préconisé en son temps par SEMMELWEIS et dénigré par ses pairs était une importante découverte, celle de l'infection nosocomiale manuportée. Ce précurseur de LISTER et de PASTEUR a été évoqué par l'illustration de la couverture d'un récent numéro (2001, 7) de la revue *Emerging Infectious Diseases*.

Conclusion

Elle sera empruntée à Louis-Ferdinand DESTOUCHES, dit CELINE. Cet essayiste et romancier français a fait de « *la vie et l'œuvre de I. P. SEMMELWEIS* » l'objet de sa thèse de doctorat en médecine, à Paris, en 1924; cette thèse a été prolongée par un article paru en juin de la même année dans « *La Presse Médicale* », intitulé « *les derniers jours de SEMMELWEIS* ». La thèse a été rééditée en 1936 puis, très récemment, en 1999, préfacée par P. SOLLERS (1): « Ce fut un très grand cœur et un grand génie médical. Il demeure, sans aucun doute, le précurseur clinique de l'antisepsie, car les méthodes préconisées par lui, pour éviter la puerpérale, sont encore et seront toujours d'actualité. Son œuvre est éternelle. Cependant, elle fut, de son époque, tout à fait méconnue. »

1. CELINE LF - *Semmelweis* - un vol., 122 pages. 1999, Gallimard, édit. Textes réunis par J. P. DAUPHIN et H. GODARD - Préface de Ph. SOLLERS.

A propos d'un cas d'amibiase hépatique chez un militaire français en Bosnie*

P. L'HER

service de santé des armées, France.

Observation

Un légionnaire de 38 ans a présenté, au début de juin 2002, une hépatomégalie douloureuse, un syndrome inflammatoire, une atteinte de l'état général avec perte de poids de 8 kg. Une douleur thoracique et une toux hémoptoïque sont apparus très vite.

Des images tomographiques réalisées en septembre ont révélé une masse tumorale de l'hypocondre droit. La sérologie amibienne alors pratiquée était positive. Il s'agissait d'un accès amibien hépatique négligé.

Une vomique chocolat ou framboise écrasé l'a soulagé, mais a laissé place à une fistule. Amélioration rapide sous traitement adéquat.

Cette observation illustre l'intérêt de l'imagerie. L'amibiase hépatique est la troisième cause de mortalité parasitaire. Elle menace 10 % de la population mondiale et fait suite à un séjour tropical parfois ancien. A l'occasion de ce cas, l'auteur en a regroupé plusieurs autres, dont un militaire évacué de Guyane et un cas gabonais chez un homme de 44 ans.

2005

Feasibility study for the Provision of Intermittent Treatment of Malaria during Pregnancy (Ethnic Minority group) in Cambodia

SOR SOKUNTHEAS*, BOUKHENG THAVRIN & DOUNG SOCHEAT
National Malaria Centre, Phnom Penh.

*sokuntheas@cnm.gov.kh, chapel.j-olivier@everyday.com.kh

Past research indicates that prevalence of malaria increases amongst pregnant women living in endemic areas. The reason for this is that immunity against disease is reduced during pregnancy, while the vector of malaria is more attracted to target group. This situation can lead to severe anaemia in pregnant women, and foetal effects include low birth weight and increased infant mortality due to neonatal infections, abortion and still birth.

The feasibility study described in this report was implemented in Modulkiri and Preah Vihea province, north-eastern Cambodia. This remote province is thickly forested and mountainous, and the local population is made up of diverse ethnic minority groups as well as new settlers migrating into the area. These communities therefore have very limited access to health care due to cultural/language barriers, in addition to the severe lack of infrastructure.

Overall Objective

The overall objective of this study was to investigate the feasibility of providing intermittent treatment of malaria to pregnant ethnic minority women living remote, hyper-endemic areas of north-eastern Cambodia. The aim of study, should the research findings indicate that such interventions would be viable in the context outlined, was to develop a prototype implementation strategy for the proposed treatment, as a basis for designing a village scale pilot project.

Summary of results

The increasing demand for and utilization of modern health solutions observed during this study generally suggests that the proposed treatment provision is a feasible solution to these health issues. Nevertheless, it is also clear from this investigation that the success of such an intervention would be largely dependant on various risk factors, and the importance of addressing these issues prior to and during implementation of intermittent treatment cannot be emphasized strongly enough. Influential factors revealed through this study include:

- Cultural concepts of cause of illness:

The relating cause of maternal / foetal / infant health problems to individual conduct (consumption / action) rather than health. As a result, modern medical treatment may not be considered useful or effective in this context. Following this logic, reluctance or even fear of modern medicine may undermine intermittent treatments;

- Local misconceptions of modern medicine which, based on a general increasing trust in effectiveness, is a major factor leading to misuse or overuse of drugs;

- Language barriers are important issues in the context of treatment provision for diverse ethnic communities.

Furthermore, seasonal cultivation activities, lack of infrastructure and the monsoon rains limit access to public health outlets, thereby reducing utilization of modern medical services.

Recommendations

The relevance of the proposed health intervention which have been highlighted through this study, the recommended stra-

tegy for implementation of intermittent treatment involves a dual approach, focusing on:

1. Provision of relevant and culturally appropriate health information as a mean to raise awareness and understanding of malaria and modern medicine;
2. Distribution of intermittent treatment through a village based system which is accessible to the target population. Through this approach, the proposed pilot study aims to encourage community support for and cooperation with the intended health intervention. The success of the study can be measured through ongoing supervision and monitoring, with focused impact evaluation at the end of the pilot phase.

Village based EDAT for malaria – the emergency strategy of choice for remote and hyperendemic villages in Cambodia

CHEA NGUON*, DUONG SOCHEAT, SEAN HEWITT, ABDUR RASHID, REIKO TSUYUOKA, SREY SOCHEATH & SOK VANNE
*chapel.j-olivier@everyday.com.kh

In Cambodia, the provision of one Health Center per 10,000 and one Referral Hospital per 100,000 populations do not meet the full health care coverage since more than 60 percent area is covered with forest, hills and mountains where about 15% of total population lives in scattered communities. In those remote inaccessible villages, malaria remained the biggest priority health problem. On the other hand, more than 80% patients seek treatment in the private sector.

To minimize the above major health care concerns, Cambodia's malaria control program became very advanced both in terms of its large-scale use of state-of-the-art rapid diagnostic tests (RDT) and pre-packaged artemisinin-based combination therapy (PACT) and its innovative public-private mixed approach to the provision of early diagnosis and appropriate treatment (EDAT). The public sector provides microscopic or RDT diagnosis and PACT through a slowly expanding network of health outlets. The Malarine® social marketing project provides the same RDTs and PACT (this time with glossy tamper-proof packaging) through the private sector. Despite this two-pronged tactic an important gap in service provision remains and paradoxically it is the very poorest communities in the least accessible areas who are still unprotected.

In order to address this issue and develop a truly comprehensive National strategy, a pilot project was established in 2001 to investigate the viability of providing village based EDAT for malaria through a network of volunteers equipped with RDTs, heat stable artesunate suppositories and PACT. This pilot was a resounding success and the project is now expanding with donor support to cover all highly endemic and inaccessible villages in Cambodia. The strategy has also been adopted in neighboring countries and in Cambodia WHO is assessing the feasibility of incorporating add-on interventions.

A project proposal for support with scaling-up village based EDAT for malaria was submitted to and accepted by the GFATM. In the mean while, assistance in dealing with some of the more technical issues relating to the formulation phase of the project has started with the GTZ support during the early stages of the scaling-up process. Once village selection surveys have been completed by early 2004, EDAT malaria will be implemented in all the 300 selected villages.

Preliminary Investigation of Quality of Anti-malaria Drugs in Cambodia

LON CHANTHAP (1)*, SOULY PHANOUVONG (2), REIKO TSUYUOKA (3), NAM NIVANNA (4), ABDELKRIM SMINE (2), DOUNG SOCHEAT (1), CHROENG SOKHAN (5) & N. BLUM (2)
(1) National Center for Parasitological Entomology and Malaria Control Program, Ministry of Health, Cambodia.
(2) United States Pharmacopeia/Drug Quality and Information Program, USA.
(3) World Health Organization Cambodia.
(4) National Laboratory for Drug Quality Control, Ministry of Health, Cambodia.
(5) Department of Drug and Food, Ministry of Health, Cambodia.
*chapel.j-olivier@everyday.com.kh

Malaria is endemic in many areas of Cambodia and the appropriate use of safe, efficacious and good quality anti-malaria drugs is a cornerstone of the National Center for Parasitological Entomology and Malaria Control Program (CNM). However, the availability of counterfeit drugs has reached a disturbing proportion in Cambodia and its neighboring countries. These drugs may cause poor treatment outcomes and waste public and private financial resources. The use of counterfeit drugs contributes to the deaths of patients who would otherwise have survived their illness. Drug quality has been determined to be one of factors contributing to the growing resistance to antimalarial drugs.

Since October 2002, CNM, Ministry of Health, Cambodia has started conducting a project to improve the quality of anti-malarial drugs with support of the U.S. Pharmacopeia Drug Quality and Information (USP DQI) Program and the World Health Organization. The project aims to carry out a monitoring activity for the quality of anti-malarial drugs circulating in private sector and used in the National Malaria Program in selected areas. The term of counterfeit and substandard drugs follow the WHO definition. For the purpose of this paper we call both of them as poor quality drug. Data reported in this article reflect only preliminary activities of the project in Cambodia.

In Cambodia, the study started in May 2003, covering four provinces namely, Pursat, Battambang, Pailin, and Preah Vihear. Fifty-four (10.8%) of 498 out of listed known drug outlets in the provinces were surveyed. In total 187 samples of anti-malarial drugs were collected for quality control. Out of 187, 183 (97.9%) samples were analyzed in the provinces using the basic testing methods, including thin-layer chromatography (TLC).

Results were later verified and confirmed by National Laboratory for Drug Quality Control in Cambodia and reference laboratories, namely, Bureau of Narcotic and Drugs in Thailand and United State Pharmacopoeia laboratory. Out of 183 samples, 131 (71.6%) were unregistered drugs. Overall, 51 (27.9%) samples did not conform to the label and all of them unregistered products. Twenty-nine samples contained wrong active ingredients 29 (15.9%), 14 no active ingredient (7.7%), and 8 inadequate amount of active ingredients (4.4%).

Appropriate strategies need to be developed and implemented by relevant government agencies and stakeholders to strengthen drug quality assurance and control system in the country, specifically with regard to registration and inspection. The quality of imported or locally produced antimalarial drugs should be checked before distributing to the public. Behavior change and communication strategies should be developed to raise awareness and alert drug retailers, health care workers and the general public about the danger of using counterfeit and substandard drugs.

Therapeutic efficacy of artemether/lumefantrine and artesunate/mefloquine for uncomplicated

falciparum malaria in Sampov Loun district, Battambang province, Cambodia, 1 October 2003 to 5 March 2004

D. MEY BOUTH (1, 3), PORAVUTH YI (1), SOPHOAN NARANN TOP (1), SANDORA INCARDONA (2), NGENG SINA (1, 2), SEM RITHY (1, 2), CHIM PHEATRA (2), T. FANDEUR (2), SOCHEAT DOUNG (1) & REIKO TSUYUOKA (3)

(1) National Center for Parasitology, Entomology and Malaria Control.

(2) Institut Pasteur du Cambodge.

(3) World Health Organisation, Cambodia.

Since lumefantrine has not been used in Cambodia, the lumefantrine resistant strain was not expected in the country. Therefore, it is suspected that the major 27% clinical treatment failures in 2002 might be insufficient lumefantrine absorption because Cambodia traditional foods contain low fat. Therefore it was commended that enrolled patients should be given fatty food and compares the plasma levels of lumefantrine between appropriate clinical and parasitological response and treatment failure. The National Malaria Programme decided to conduct the therapeutic efficacy study of A+M using dosage against patient's body weight and the second trial artemether/lumefantrine with fatty food in Sampov Loun district, Battambang province from 1st October to March 2003.

Objectives were as following:

1. Assess the efficacy of antimalarial drug combinations artemether/lumefantrine and A+M by *in vivo* for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Sampov loun district, Battambang province.
2. Assess the efficacy of antimalarial drugs by *in vitro* assay and associate with the *in vivo* outcome.
3. Differentiate recrudescence and re-infection among treatment failure cases by PCR.
4. Assess the bioavailability of lumefantrine in the study population and relate it to treatment outcome

The *in vivo* study was carried out according to the WHO protocole "Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* Malaria" 2003 with a modification of age for enrolment

Through active case detection, 4047 cases were screened and 194 were found positive between 3/10/03 and 21/10/03. At hospital 2084 were screened and 467 were found positive through passive case detection from 01/10/04 to 5 of March 2003. In total 77 patients were followed up in the AL group and 55 in AM group for 28 days and were finally taken into analysis. In AL group, 12 cases presented treatment failures during *in vivo* assay and PCR showed that 2 cases were reinfection which was classified as withdrawal. One case showed *P. vivax* by blood slide examination on day 28 and was treated using chloroquine. The case was classified as protocol violation although *P. vivax* could not defined by PCR. In total 74 were analysed and 64 cases were classified in AC PR and 10 cases were LTF. In AM group, all 4 LTF cases were confirmed as recrudescence by PCR. In total, 52 cases were analyzed with 48 cases being classified in ACPR and 4 cases in LTF. In both groups there were no ETF cases. For lumefantrine blood concentration of 80 samples, 58 plasma samples from day 7 were available for lumefantrine plasma concentration measurement at Welcome Unit/faculty of Tropical Medicine, Mahidol University in Bangkok. The mean lumefantrine plasma concentration on day 7 of ACPR group was 0.92 in 46 samples and the mean of LTF group was 0.34 in 7 samples.

Like the other studies artemether/mefloquine was well tolerated by patients while A+M caused unpleasant side effects such as insomnia, dizziness and vomiting

In vivo assay showed treatment failure cases to artemether and lumefantrine, however, the CMIC50 to artemether and lumefantrine was not high.

A randomized open study to assess the safety and efficacy of Artekin® for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in Cambodia

B. JANSSENS* & KHEANG SOY TY

Médecins Sans Frontières Belgium, Phnom Penh, Cambodia

*MSFHB.Cambo.MED@msf.org.kh

Since 2000 Cambodia has introduced Artesunate combination treatment as first line treatment for *falciparum* malaria using an Artesunate and Mefloquine 3 day regimen (A + M). The experience with the use of Mefloquine in combination with artemisinin derivatives has shown a gradual increase of resistance among parasites. In addition Mefloquine is known to cause often very unpleasant side effects that can impact negatively on patient compliance. Artekin® is a combination of dihydroartemisinin (DHA, an active metabolite of artemisinin) and piperazine in a fixed dose combination tablet. The existing data of Artekin® show good results on drug efficacy and fewer adverse effects.

Methods

The study, carried out in Cambodia, compared the efficacy for the treatment of symptomatic uncomplicated *falciparum* malaria of Artekin® and A + M by clinical cure and parasitological clearance on day 63-post treatment. It assessed as well both regimens in terms of safety and tolerability in adults and children. The design of the study was a randomized open 2-way trial. The A + M regimen was given with Artesunate at 4mg/kg/day for 3 days and Mefloquine at 25 mg/kg/day divided in 2 doses. For Artekin® the dosage given is 1.6 mg/kg of DHA and 12.8 mg/kg of Piperazine in 2 days divided in 2 doses. The treatments were directly observed; each dose was repeated if vomiting occurred within 30 minutes of administration (in full), or within 1 hour (halved). The study received ethical clearance from the Cambodian ethical committee, Mahidol University in Thailand and Oxford University in England.

Results

464 patients were included in the study, 235 were treated with A + M and 229 were treated with Artekin®. Children under 5 year of age accounted for 2.9% of the patients included. The cure rate was calculated by Kaplan Meier survival analysis with log rank test for significance.

Day 63 PCR adjusted cure rates

	A + M% [95% CI]	ATK	P
ALL	97.82 [95.7-99.9]	98.0 [96.0- 100]	0.9641

Adverse events were followed up daily from the start of the treatment. Significant differences have been noted on day 1 and day 2 post treatment: dizziness, nausea, anorexia and vomiting appeared more in the A +M group.

Discussion

Artekin® appears to be a safe and highly effective treatment for uncomplicated *falciparum* malaria in adults and children in Cambodia. The fact that it causes fewer side effects and is a fixed drug combination promises good adherence. Artekin® would be available cheaper than the current first line regimen. These and other data will need to be confirmed by more data to confirm long-term toxicity, feasibility in a larger setting and efficacy in the high resistant context.

La chimiosensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la ferrochloroquine, mesurée contre les isolats cambodgiens

P. CHIM, P. LIM*, R. SEM, S. NHEM, L. MACIEJEWSKI & T. FANDEUR
*pharath@pasteur-kh.org

The rapid spread of drug resistance in *Plasmodium falciparum* has forced clinicians in many regions of the world to abandon classical therapy with chloroquine. Most new drugs arise from the identification of new therapeutic targets or metabolic. The antimalarial activity of Chloroquine (CQ) can be considerably increased by binding the drug to an iron nucleus and so generating "ferrochloroquine" (ferroCQ). Here, we sought *in vitro* antimalarial activity of this CQ-derived compound, using clinical isolates of *P. falciparum* collected in 2002 from five regions of Cambodia where malaria is endemic.

About 127 isolates of *P. falciparum*, collected during *in vivo* trials of mefloquine-artesunate of the Cambodian Ministry of Health, were tested *in vitro* with the four drugs CQ, ferroCQ, Mefloquine and artesunate. The *in vitro* responses of the parasites indicated that ferroCQ was highly active (geometric mean of IC₅₀: GMIC₅₀ 30.61 nM), even against the isolates collected in the regions where multidrug-resistant malaria occurs at high frequency and CQ, pyrimethamine and halofantrine are totally ineffective. Interestingly, none of the IC₅₀ for ferroCQ exceeded the threshold (of 100 nM) above which parasites are classically considered to be resistant to CQ. In contrast, a high frequency of CQ resistance was observed. Our results also indicate that mefloquine resistance may be becoming a problem in north-western Cambodia. Most of the present isolates reacted satisfactorily to artesunate, five (4.2%) of them displayed a reduced reactivity to this drug. The comparison of the *in vitro* responses to ferroCQ and to CQ showed that the GMIC₅₀ of ferroCQ was significantly higher for the CQ-resistant isolates than for the CQ-susceptible (34.3 v. 23.4 nM, $p=0.002$). A positive correlation was observed between the responses to CQ and ferroCQ ($N=127$, $r=0.409$, $p<0.001$), indicating cross-reactivity between the two drugs and probably reflecting a common mechanism of action. We also observed a positive correlation between the *in vitro* responses to mefloquine and artesunate ($N=119$, $r=0.548$, $p<0.001$).

The *pfCRT* gene of 38 of the Cambodian isolates (randomly selected from the 127) was also amplified and sequenced. Most (35) of the samples displayed the mutated sequence at codon 76. FerroCQ responses were not being influenced by the polymorphism at codon 76, and parasites expressing the mutated *pfCRT* allele responded as satisfactorily to ferroCQ as the parasites with the wild-type allele ($t=0.43$, $p=0.069$).

FerroCQ therefore represents an interesting possible alternative for the management of malaria, especially in areas of multidrug resistance. The present results, if not yet definitive, are encouraging and justify clinical trials of ferroCQ.

(This work was published by CHIM *et al.*, 2004. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* Vol. 98(4) p: 419-424)

Polymorphisme et chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* au Cambodge

N KIM, C BOUCHIER, M-T EKALA, S INCARDONA*, D SOCHEAT, O MERCEREAU-PUJALON & T FANDEUR
*sandra@pasteur-kh.org

Au Cambodge, les infections à *Plasmodium falciparum* sont responsables pour la majorité des cas de

paludisme rapportés et présentent un problème de santé publique important. En effet, certaines formes parasitaires sont aujourd'hui devenues réfractaires aux antipaludiques conventionnels, notamment dans le nord-ouest du pays. La chloroquine et l'association sulfadoxine/pyriméthamine ne peuvent plus être utilisées pour la prophylaxie et l'on observe déjà une diminution de l'efficacité de la méfloquine. Cette situation préoccupante des chimiorésistances au Cambodge justifie la mise en place d'un réseau de surveillance des résistances. L'utilisation de marqueurs moléculaires a été proposée comme alternative aux essais *in vivo* et *in vitro* pour le suivi épidémiologique des résistances: ces tests sont basés sur la recherche de mutations ponctuelles qui corrént avec la résistance. A partir d'isolats de *P. falciparum* provenant de différentes régions du Cambodge, des gènes associés à des résistances ont été amplifiés et séquencés, afin de comparer la présence de mutations ponctuelles avec des réponses *in vitro* à différents antipaludiques.

La pyriméthamine et le cycloquanil sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR), et de nombreux travaux ont montré que la résistance aux antifoliniques augmente avec l'accumulation de mutations dans le gène *Pfdhfr*, notamment dans les positions 108, 51, 59 et 164. Au Cambodge, les mutations N51I, C59R et S108N sont les plus prédictives d'une résistance et sont retrouvées chez la majorité des isolats. La mutation I164L, uniquement observée en Asie pour des isolats hautement résistants aux antifolates, est détectée au Cambodge avec une prévalence de 42 %. Ces résultats confirment que le Cambodge est bien l'une des régions du monde où les résistances aux antifolates sont les plus répandues et les plus fortes.

Les résistances à la chloroquine sont apparues au Cambodge au début des années 60. Des études récentes montrent que la chloroquino-résistance résulte de l'altération d'une protéine membranaire de la vacuole digestive (*PfCRT*) de *P. falciparum*, notamment en position 76. Dans les isolats cambodgiens, douze points de mutation M74I, N75D/E, K76T, A144F, L148I, I194T, A220S, Q271E, N326S, T333S, I356T et R371 ont été détectés, parmi lesquels les mutations aux positions 144, 148, 194 et 333 sont nouvelles. Ces mutations définissent 6 haplotypes distincts, répartis de façon hétérogène au Cambodge. Seules les mutations aux positions 74-76, 220 et 271 sont associées significativement avec la réponse des parasites à la chloroquine. Les haplotypes MNK/A/Q correspondent à des isolats sensibles (MGCI₅₀ = 19,6 nM), tandis que ceux portant les mutations IET/S/E présentent les CI₅₀ les plus élevées (MGCI₅₀ = 136,5 nM). Nos résultats montrent que la mutation 76 permet de prédire la chloroquino-résistance avec une bonne approximation, et que l'analyse des positions 74 et 75 améliore la prédictivité du test moléculaire. Une corrélation entre la présence de points de mutation dans le gène *Pfmdr1* et la résistance à la chloroquine a également été observée. A ce jour, cinq mutations N86Y, Y184F, S1034C, N1042D, et D1246Y ont été décrites, mais le niveau de corrélation demeure inconstant d'une étude à l'autre. En revanche, le niveau d'expression de *Pfmdr1* et le polymorphisme de séquence corrént de façon plus convaincante avec la réponse des parasites à la méfloquine. Au Cambodge, seules les mutations Y184F et N1042D sont observées, avec une fréquence de 64 et de 17 %, respectivement. La mutation N86Y n'est pas observée, alors que les résistances à la méfloquine sont ici largement répandues. L'analyse de la réponse *in vitro* des parasites indique que

les parasites portant la mutation simple Y184F ou double Y184F et N1042D répondent globalement moins bien à la méfloquine, à la quinine et à l'artésunate, tandis que la tendance est inverse pour la chloroquine, ce qui confirme l'implication de *Pfmdr1* dans les résistances multiples.

L'ensemble de nos résultats montre que les marqueurs associés aux résistances sont très polymorphes. Les mutations primaires les plus prédictives d'une résistance sont retrouvées chez tous les isolats, mais des mutations secondaires, adaptatives ou modulatrices, sont quelquefois observées. Cette grande diversité signifie qu'un inventaire complet des isoformes doit être effectué avant de pouvoir mettre en place de nouvelles méthodes moléculaires fiables permettant l'analyse d'un grand nombre d'isolats. En effet, les politiques en matière de traitement antipaludique sont régulièrement ajustées sur la base d'essais cliniques et d'un suivi régulier *in vitro* des résistances. Or ces approches ne permettent pas de surveiller l'évolution des résistances avec toute la précision souhaitée, d'où l'intérêt de méthodes rapides et à haut débit telles que le typage moléculaire.

(Ce travail a été publié par N. KIM *et al.*, 2004. *Méd mal infect*, 34, S61-S64.)

Schistosomiasis *mekongi* Control Project towards Elimination in Cambodia

S. MUTH*, R. TSUYUOKA, Y. ZHU, H. MATSUDA, H. OHMAE & S. DOUNG

*chapel.j-olivier@everyday.com.kh

Despite the fact that human schistosomiasis has been known in Cambodia for decades, the enormous impact of schistosomiasis on the health of the local population was only recognized in 1993. Operational research provided the necessary information on parasite epidemiology and the associated morbidity in order to develop adequate control measures. As a result of a Rapid Assessment Method and parasitological survey in the suspected transmission areas in Cambodia, comprising all villages along the banks of Mekong River and its tributaries, schistosomiasis occurs in the provinces of Stung Treng and Kratie. About 80 000 people are estimated to be exposed to the risk of infection. In this area, baseline data showed prevalence of up to 70% in school-age children in 1995. *S. mekongi* transmission occurs in rocky banks of the river due to the characteristics of the intermediate host, the snail *Neotricula aperta*. A seasonal cycle is observed, consisting of a period of transmission in the dry season, from February to April. Common daily activities of villagers living in the endemic areas like fishing, laundering, bathing, swimming and any other activity involving water contact constitute the risk factors for infection.

Schistosomiasis control in Cambodia has been based on universal treatment campaigns since 1995 and resulted in a dramatic fall in the prevalence of the infection from 70% to 5% and in morbidity control. However, transmission still occurs and 80 000 people are estimated to be at risk of infection, even if the disease and the infection have been satisfactorily controlled. The impoverished nature of the region makes the possibility of sanitation unfeasible, and external support is still needed to enable the substantial reduction of risk behaviors. The new challenge in schistosomiasis control in endemic areas along the Mekong River is to consolidate the results, to establish a sensitive and reliable surveillance system, and to adapt control strategies

towards elimination of *Schistosomiasis mekongi* in Cambodia.

When elimination is aimed, case detection is a problem, as the commonly used clinical and parasitological diagnostic procedures may lack sensitivity to detect low intensity infection in the low endemic situation. Two serological diagnostic methods has been tried, namely, Dipstick Dye Immunoassay with *S. japonicum* antigen (DDIA) and ELISA with *S. mekongi* antigen in Cambodia. The results of DDIA showed high sensitivity (97.1%) for detecting antibodies of *S. mekongi* and high specificity for healthy people in the non-endemic area. The result of ELISA showed high sensitivity and usefulness for mass screening. These tests could be used in low transmission areas, and their further development into field applicable formats is encouraged.

Paragonimose pulmonaire : aspect clinique et évolutif en zone rurale (Province de Vientiane, Laos)

TRAN DUC SI*, SAYKHAM MANICHANH, SAYPHONE NANTHAPONE, VEASNA DUONG*, ZHANG WEI, P. ODERMATT & M. STROBEL

Institut de la francophonie pour la médecine tropicale, BP 9519, Vientiane, Laos.

Tél. : (856) 21 - 21 93 46 Fax: (856) 21 - 21 93 47

*tran.duc.si@ifmt.refer.org

**veasnaifmt@yahoo.com

La paragonimose ou douve pulmonaire sévit surtout en Asie du Sud-est. Sa présentation clinique trompeuse conduit souvent à la confondre avec la tuberculose.

Notre enquête a eu pour but d'en étudier les aspects cliniques et l'évolution après traitement

Un total de 26 cas (crachats positifs à l'examen direct) ont été dépistés dans un foyer limité à 100 km de la capitale et traités par praziquantel (75mg/kg/jour pour 3 jours). Les cas ont été suivis à 2 et 12 mois après le traitement.

Les symptômes prédominants étaient: toux chronique (100 %), crachat sanglant (84 %), douleur thoracique (65 %), état général relativement conservé. Des anomalies radiologiques ont été trouvées dans tous les cas. 25 % avaient une hyperleucocytose et 71 % une hyperéosinophilie. Interrogés, les sujets rapportaient avoir consommé des crustacés, crabes ou écrevisses crus ou mal cuits dans 85 % des cas.

Lors du premier suivi à 2 mois (clinique, crachats, radiologie), l'amélioration clinique était nette (disparition de la toux, des hémoptysies et des signes physiques). Un cas présentait toujours des œufs de *Paragonimus* dans le crachat. A l'examen du sang, 4/10 cas présentaient toujours une hyperéosinophilie. Les anomalies radiographiques étaient un peu moins marquées chez 3/9 cas, et demeuraient totalement inchangées chez 6/9 cas.

Lors du deuxième suivi à 12 mois (10 patients), 4 cas présentaient encore de la dyspnée et parmi eux, trois avaient une douleur thoracique. L'évolution des autres signes était favorable. Cependant des crachats positifs étaient retrouvés dans 2 cas (probable recontamination); une hyperéosinophilie dans 5 cas; et un cas d'épanchement pleural (enkysté) chez 5 patients avec tableau initial de pleurésie.

L'évolution à long terme et la conduite à tenir au cours de la paragonimose sont peu documentés: des séquelles fonctionnelles sont elles à craindre? Faut-il assécher à tout prix les épanchements pleuraux? Quel est le taux d'efficacité du praziquantel? Chez les cas négativés par le traitement, des anomalies radiographiques ont persisté longtemps en dépit d'une nette amélioration clinique.

Intoxication alimentaire due à *Bacillus cereus* dans une école primaire de Kampot en 2001. Étude moléculaire comparative par RAPD

SUN LAY KRUY*, Y. BUISSON**, TOUCH SOK, SAMOEURN SOURN, SONG PING, BORANN SAR, T. FANDEUR & J-L. SARTHOU
Institut Pasteur du Cambodge, 5 Bd Monivong, Phnom Penh, Cambodia,
Tél. : (855) 012 802 980
E-mail : ksunlay@pasteur-kh.org
**ybuissou@filnet.fr

Une toxi-infection alimentaire collective est apparue le 28/04/2001 dans une école primaire de Treuy Koh, District Kompong Bay, province de Kampot. Dans la matinée, 324 écoliers (sur 424 présents) et 3 enseignants (sur 14 présents) ont été malades. Les patients ont développé les symptômes suivants : vertige, nausées, vomissements; ces signes se sont développés entre 1 à 3 heures après le repas du petit déjeuner à la cantine de l'école. L'investigation épidémiologique (étude descriptive et cas-témoin) a incriminé le riz cuit à la vapeur, servi à la cantine de l'école, étant à l'origine de cet épisode d'intoxication alimentaire (OR: 80, p: 0,05 x 10⁻⁵). Les analyses bactériologiques des prélèvements des cas cliniques, comprenant des vomissements et des selles, ont confirmé la présence des *Bacillus cereus* qui ont été véhiculés par le riz cuit à la vapeur comme étant l'agent causal de cette intoxication collective.

L'analyse du polymorphisme des souches par RAPD (Random Amplified Polymorphism DNA) a démontré des profils de génotypes des *Bacillus cereus* qui sont corrélés entre des *B. cereus* provenant des aliments avec des *B. cereus* des cas humains.

Pour prévenir d'autres épisodes, des bonnes pratiques de fabrication des produits alimentaires ont été introduites auprès des cantines des écoles primaires, programmes supportés par le Ministère de la santé en 2002.

Infections virales émergentes

Y. BUISSON
*ybuissou@filnet.fr

Le concept d'émergence s'applique à l'apparition brusque d'une maladie due à un agent infectieux inconnu ou à un nouveau variant d'un agent connu. Ce sont, le plus souvent, des virus à ARN, génétiquement plus instables, donc plus variables, plus adaptables aux modifications de l'environnement et aux changements d'hôtes.

Au cours de 50 dernières années, les principales maladies émergentes ont été des maladies virales : fièvre hémorragique avec syndrome rénal à Hantavirus (1953), fièvres hémorragiques sud-américaines à Arenavirus (Machupo en 1963, Guanarito en 1989, Sabia en 1990), fièvres hémorragiques africaines (Marburg en 1967, Lassa en 1969, Ebola en 1976), infections à rétrovirus (VIH-1 en 1983, HTLV-1 en 1990), encéphalites à Henipavirus (Hendra en 1994, Nipah en 1998), syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS en 2002).

L'émergence peut résulter de la mutation d'un agent connu (virus de la grippe) ou d'un contact avec un agent jamais rencontré auparavant (virus du SRAS). Elle peut être favorisée par des facteurs climatiques, écologiques ou humains. Elle provient presque toujours du monde animal par franchissement de la barrière d'espèce. Elle est réussie lorsque l'infection est transmissible de personne à personne, notamment par voie aérienne. C'est le cas des viroses respiratoires contagieuses. Ainsi, la pandémie de SRAS en 2003 a été la première émergence significative du 21^e siècle, justifiant une alerte mondiale de l'OMS, atteignant 32 pays en 10 mois avec un total de

8422 cas et 916 décès. Issu d'un réservoir animal sauvage, qui pourrait être la civette, le virus en cause (SRAS-CoV) est un Coronavirus ayant peu d'homologie avec les 3 groupes déjà connus.

La prochaine émergence pourrait provenir d'une meilleure adaptation à l'homme du virus de la grippe aviaire A/H5N1 : ce virus a provoqué une épizootie sans précédent en 2004 dans sept pays asiatiques, nécessitant l'abattage de 100 millions de volailles en deux mois. Il est aussi à l'origine de 34 cas de grippe humaine en Thaïlande et au Vietnam, dont 23 mortels.

Le développement de vaccins efficaces contre le SRAS et contre la grippe aviaire peut demander plusieurs années. Il faut donc privilégier les mesures de dépistage, de diagnostic rapide, de confinement des cas suspects (isolement) et des contacts (quarantaine) afin de maîtriser la diffusion épidémique de ces virus émergents.

Ces deux expériences récentes soulignent la nécessité d'une collaboration internationale pour détecter les agents émergents, empêcher leur dissémination, développer des traitements antiviraux et des vaccins efficaces.

Situation of Dengue Haemorrhagic fever in Cambodia 2003-2004

NGAN CHANTHA
chapel.j-olivier@everyday.com.kh

In the Kingdom of Cambodia, dengue fever (DF) and dengue haemorrhagic fever (DHF) are one of the major public health problems. The epidemics recur every 3-5 years with the last epidemic occurring in 1998. From year 2001, the dengue situation became endemo-epidemic and the epidemic not just occurred in the main cities but also spread-out into the rural and remote areas. The main vector is *Aedes aegypti*, which bites at the daytime and breeds in the clean water jars and containers and in the unusual breeding sites such as cans, tins, coconut shells, plastic bags, used tires.

The objectives are:

1. To prevent childhood mortality due to DHF and DSS, by strengthening clinical management and seeking early hospitalization and treatment.
2. To reduce the morbidity of DF/DHF through preventive measures and create community awareness in source reduction of *Aedes aegypti* breeding sites.

To prevent the possible dengue outbreak, the National Dengue Control Programme has set up the Epidemiological Surveillance of DHF that is part of the Health Information System of the MOH, it includes case reporting and serological confirmation, Diagnosis and Treatment of DHF are to be updated by the clinical subcommittee, which is also responsible for the organization and training of hospital and private practitioners. Emergency Preparedness for outbreaks and epidemics. This includes larvicide (Abate application) and insecticides spraying for outbreak control intervention. The CNM is also responsible for partner coordination and for allocation of funding required for the epidemic control. The actual execution of epidemic control measures will be organized by the Municipalities or Provincial Health Departments and, as far as possible, the Health Education, Community Awareness and Participation that is responsible of organizing an integrated programme to enhance awareness of dengue, and to stimulate communities to take actions to eliminate the breeding sites, as well as the signs and symptoms of DF/DHF and the importance of early hospitalizations. Evaluation and operation research: The CNM, the Pasteur

Institute and other national and international institutions are involved in the operational research required to monitor the effectiveness of the control measures and to follow-up and analyze all factors that could facilitate the prediction or early detection of future outbreaks. Several researches have been conducted like: Jar-lids study, Copepod study, Pyriproxifen study, Bti study.

WHO has been directly involved in providing managerial and technical support to the control of DHF in the Kingdom of Cambodia. WHO's specific role has been to obtain technical expert advice and to support and help coordinate fund-raising. The most important organizations in terms of financial support to dengue control have been USAID. Several NGOs, such as the Cambodian Red Cross and MSF, CARE, HU have been very active in supporting implementation of epidemic control. The main identified areas of support include: the disease surveillance system, case management in both public and private health facilities and at the household level, health education messages and community involvement in dengue prevention measures, vector control activities and regional exchange to enhance capabilities of NDCP to implement dengue control intervention.

This year 2004, there were some dengue outbreaks in the neighbouring countries in Cambodia. The situation is still better if we compare with the last previous year 2003. The Ministry of Health of Cambodia and National Dengue Control Programme paid a lot of attention to take care of this situation. A lot of interventions have been carried out in close collaboration with other provincial health department like health education, source reduction, abate distribution and space spraying intervention. But the National Dengue Control Strategy can be very effective with integration of at least all the strategies listed above and good collaboration between inter-sectoral ministries, departments and community participation as well. The activities should be take place on-time and at the right localities.

Dengue de l'adulte : Eude clinique rétrospective des cas hospitalisés à Vientiane au cours de deux années épidémiques (2002-2003)

KHAMBANE LAKHOUHEUANE (1), VEASNA DUONG (1), VALY KEOLUANGKHOT (1, 2), SIMALY PHOUNGMANY (2), KHAMLA CHOUMLIVONG (3), VONGPRACHANH FONGSOUVANH (3), BOLISOUTH VILAPHANH (3), PHENGTA VONGPRACHANH1, B. MARTINEZ (1) & M. STROBEL (1)*

(1) Institut de la francophonie pour la médecine tropicale (IFMT), Vientiane, Laos.

(2) Hôpital Mahosot, Vientiane, Laos.

(3) Hôpital Settathirath, Vientiane, Laos.

*michel.strobel@auf.org

Objectif

Décrire les aspects cliniques des cas de dengue de l'adulte hospitalisé.

Résultats

1357 adultes ont quitté les 2 hôpitaux centraux de références (Mahosot et Settathirath) avec le diagnostic de sortie « dengue » (dengue classique/DF; dengue hémorragique/DHF); 357 dossiers documentés ont été analysés. Le diagnostic était basé dans 95 % cas sur la clinique (contexte, exclusion de paludisme, typhoïde et rickettsiose) en l'absence de confirmation séro-virologique (habituelle en pays endémique défavorisé). Ont été relevés : sex-ratio H/F 1,35; âge moyen 24,4 + 9,7 ans; survenue de 80 % des cas avant 30 ans; 73 % de DF et 27 % de DHF (19% grade 1,6 % gr. 2). Dans les DHF, la thrombopénie et l'élévation de l'hématocrite (Hte) étaient

modérées (moyennes 101 000/mm³ et 45 %), plus marquées toutefois que dans la DF (p = 0,001).

Conclusions

Sous réserve de confirmation sérologique ultérieure:

1. la dengue est la 1re cause d'hospitalisation, tous âges confondus à Vientiane en année épidémique;
 2. elle est presque aussi fréquente chez l'adulte avant 30 ans que chez l'enfant: 45 % vs 55 % sur 3006 cas;
 3. la DHF de l'adulte est plus rare que celle de l'enfant (27% vs 43 % de toutes les dengues);
 4. l'expression clinique est superposable, bien que la maladie apparaisse moins sévère chez l'adulte: 2 % de grade 3, aucun grade 4, aucun décès chez les adultes;
 5. la classification OMS semble peu adaptée: cas inclassables, taux d'Hte peu discriminant, et difficulté pratique à en documenter la valeur de base;
 6. la population est très concernée par la dengue et l'hospitalisation des adultes est sans doute excessive.
- En Thaïlande, il est rapporté un glissement progressif et mal expliqué de survenue de DHF vers les tranches d'âge plus élevé, fait noté également au Laos. La DHF, maladie classique de l'enfant pourrait devenir une maladie de l'adulte, chez lequel elle est pour l'heure peu documentée.

Delivering anti-retroviral treatment within the framework of a chronic diseases clinic, MSF's experience in Cambodia

SOY TY KHEANG (1), B. JANSSENS (1), CHHY SAY(1) & WIM VAN DAMME (2)

(1) Médecins Sans Frontières, Phnom Penh, Cambodge.

(2) Institute of Tropical Medicine, Belgique.

medco.ass1@msf.org.kh

The adult HIV prevalence in Cambodia is estimated at 2.6%, which is the highest in South East Asia. In order to offer AIDS care including highly active antiretroviral treatment (HAART) for people living with HIV/AIDS (PLWA), the Cambodian Ministry of Health (MOH) and Médecins Sans Frontières (MSF) attempted to integrate HIV/AIDS care along with the management of other chronic diseases such as diabetes mellitus. This care is offered through a "chronic diseases clinic".

Description

MSF, in close collaboration with MOH, operates a chronic diseases clinic in the referral hospitals of Siem Reap, Sotnikum and Takeo, three different rural or semi-rural sites in Cambodia. The package of interventions for HIV/AIDS includes the management of opportunistic infections, HAART, drug adherence counseling, peer support and home based care.

Lessons learnt

From March 2002 till August 2004, a total of 5157 patients with chronic diseases were followed in the three clinics. This includes 2658 PLWA and 1682 diabetes patients. 71.6% of PLWA were placed on cotrimoxazole and 45% on fluconazole prophylaxis. 1076 patients started HAART, out of which 66 (6.1%) died and only 23(2.1%) defaulted. By the end of 2003 we reached 17, 10 and 5 % of estimated coverage needs for HAART at the respective sites and estimate increasing this to 47, 40 and 27% respectively in 2004.

Recommendations

It is feasible to integrate HIV/AIDS care along with chronic diseases care. The relatively rapid enrolment of new PLWAs, including many in an early stage of disease, would indicate that this integration reduces stigma associated with PLWA's. HIV/AIDS care also provides an opportunity to improve the management of chronic diseases and reduce eventual

mortality. The chronic disease clinics could be an adapted and "equitable" delivery model for AIDS care in a South East Asian context.

Polymorphisme naturel du VIH-1 et résistance aux ARV au Cambodge

LY NARY, KRUY LENG SIM, H. FLEURY & J.-M. REYNES
Institut Pasteur du Cambodge, Hôpital Calmette de Phnom Penh, Cambodge.
Université de Bordeaux II, France.
naryly@pasteur-kh.org

Objectifs

- l'étude du polymorphisme du VIH-1 sur 3 gènes (prot, rt, env), chez les patients naïfs aux antirétroviraux (ARV) au Cambodge;
- la description de la prévalence des mutations qui sont impliquées dans la résistance aux ARV (NRTI, NNRTI, PI);
- le transfert des techniques de génotypage afin de déterminer la susceptibilité du VIH-1 aux ARV pour des activités de recherche et de surveillance.

L'étude du polymorphisme et de la résistance est basée sur 2 populations: une infectée depuis moins d'un an et une autre, de femmes enceintes découvrant leur séropositivité à HIV-1 depuis moins d'un an. Tous ces patients n'ont jamais reçu d'ARV.

Après extraction de l'ARN plasmatique, amplification des 3 gènes par RT-PCR, puis séquençage et enfin analyse des séquences de ces 3 gènes, l'interprétation des mutations de résistance est faite selon l'algorithme de l'ANRS. La détermination du sous-type viral est effectuée à l'aide du programme ClustalX.

Les résultats préliminaires mentionnés ici portent sur 50 cas étudiés. Cependant l'étude se poursuit et nous serons amenés à modifier les pourcentages lors de la présentation. La population récemment infectée a un taux de CD4 > 200/mm³, par contre 40 % de la population des femmes enceintes ont un taux < 200/mm³. Les mutations les plus fréquentes à des positions de résistance du gène de la protéase sont: M36I (100 %), R41K (100 %), E35D (88 %), L63P (10 %), L10I (8 %), K20R/I (6 %, 4 %), mais aucune n'est fréquente sur le gène RT. Une résistance au Nelfinavir (IP) a été trouvée avec la N88D, une résistance à la Névirapine et à l'Efavirenz (INNRTI) avec la K101E. Les 50 souches étudiées montrent que les sous-types qui circulent sont CRF01_AE (96 %) et B (4 %).

Cette étude est la première au Cambodge portant sur la résistance aux ARV. Le sous-type majoritaire est CRF01_AE et la transmission de VIH-1 résistant chez les patients non traités aux ARV est faible comparé aux pays voisins Vietnam et Thaïlande.

Le typhus des broussailles (Typhus rural de Malaisie / Fièvre fluviale du Japon)

V. OUK*, S. CHIV, S. ONG, R. EAR, R. THOUN, S. CHEA, V. LIM, P. SARAK, S. HNEM & K.-Y. YOU
*chapel.j-olivier@everyday.com.kh

Le diagnostic d'une fièvre infectieuse est malaisé en l'absence d'examen spécifiques permettant d'identifier l'agent causal responsable.

Ce diagnostic peut cependant s'appuyer sur les notions épidémiologiques et l'ensemble symptomatique qui accompagnent cette fièvre.

En pratique, les diagnostics évoqués, en dehors des viroses, sont le paludisme la fièvre typhoïde, la leptospirose et la yersiniose. Un traitement antibiotique orienté est alors

administré avant même les résultats des examens biologiques spécifiques.

Le typhus des broussailles n'entre en général pas dans cette discussion diagnostique et n'est donc pas traité par un antibiotique approprié. La fièvre persiste et nécessite l'hospitalisation. Le cortège symptomatique qui l'accompagne est pourtant très évocateur par ses composantes: fièvre, céphalée myalgie, rash, adénopathies, escarre.

Le rapport de quatre observations de typhus des broussailles recueillies dans le service de Médecine « A » à l'Hôpital Calmette en 2002-2003 illustre bien le caractère caricatural du tableau clinique et la rapidité de l'action thérapeutique de la doxycycline.

Il rappelle l'existence de cette rickettsiose au Cambodge et suggère trois foyers d'endémie: région de Siem Reap, Mondolkiri, Kompong Speu.

Diversité de l'alimentation chez l'enfant d'âge pré-scolaire dans deux zones rurales du Laos: association avec la malnutrition et la lithiase vésicale

P. ODERMATT (1), S. SAYASONE (1), P. PHIMMASONE (1), N. NIM (1), B. PHAM THAI (1), N. PHOUMINDR (2), P. VONGHPRACHANH (3), S. AKKHAVONG (4) & M. STROBEL (1)
(1) Institut de la francophonie pour la médecine tropicale, Vientiane, Laos.
(2) Faculté des sciences médicales, Université Nationale du Laos, Vientiane, Laos.
(3) Centre National d'Épidémiologie et de Laboratoire, Vientiane, Laos.
(4) Département d'Hygiène et de Prévention, Ministère de la santé, Vientiane, Laos.

Objectifs

Etudier la diversité des nutriments et des pratiques nutritionnelles chez les enfants d'âge < 5 ans, vivant en zone rurale au Laos. Etudier leur relation éventuelle avec la malnutrition et la lithiase vésicale, deux affections dont la prévalence est élevée dans le pays.

Type d'étude

Etude comparative par questionnaire portant sur les ingesta de la veille, et par mesure de l'état nutritionnel, dans 2 districts ruraux, l'un a forte prévalence de lithiase vésicale (Saravane, sud-Laos), l'autre à faible prévalence (Hinheub, nord-Laos).

Résultats

Un nombre considérable d'aliments ont été rapportés. Le riz gluant constituait la nourriture principale, et la source majeure d'hydrates de carbone. La prévalence de l'allaitement avoisinait les 100 % dans les 2 districts. Cependant des différences significatives étaient notées concernant:

- a) le caractère exclusif ou non de l'allaitement;
- b) l'introduction en complément à l'allaitement de riz gluant;
- c) l'introduction des protéines animales.

Ainsi, dans le district de Saravane on notait des taux significativement plus élevés d'allaitement non exclusif, d'introduction très précoce de riz gluant, et d'introduction très tardive de protéines animales. D'autres différences de sens inverse concernaient la consommation de végétaux verts et de sauce de poisson, plus importante à Hineub. Les taux de malnutrition, globalement élevés à très élevés, l'étaient davantage et de façon significative à Saravane: insuffisance staturale (53 % vs 48 %, p=0,03), malnutrition aiguë (13 % vs 7 %, p=0,001) et chronique (41 %, 34 %, p=0,008). Il n'y avait pas de différence entre les 2 sexes.

Conclusion

La nature des aliments consommés par les enfants d'âge préscolaire de 2 régions rurales du Laos est apparue d'une considérable variété. Celle-ci n'était cependant pas garante de qualité

- notamment en terme de chronologie d'introduction - ni de quantité et était globalement impropre à assurer l'équilibre nutritionnel dont témoignaient les taux de prévalence élevés de malnutrition et de lithiasse vésicale infantiles, significativement plus marqués dans la zone la plus isolée.

Prévalence de l'épilepsie d'une population rurale au centre du Laos

TRAN DUC SI, P. ODERMATT, LE THI OANH, EANG HOR IEANG*, P. HUC, P.-M. PREUX & M. STROBEL
*eanghor@yahoo.com

Objectif

Evaluer la prévalence de l'épilepsie dans une zone rurale du Laos et décrire les profils clinique et épidémiologique de la maladie.

Lieu d'étude

Zone rurale de Hinheub, province de Vientiane (120 kilomètres au nord de la ville capitale).

Méthodes

Dépistage porte-à-porte de toute la population de 8 villages aléatoirement choisis de la zone, en utilisant un questionnaire internationalement validé et standardisé. Les sujets identifiés comme cas possibles de l'épilepsie ont été revisités et examinés par un neurologue expérimenté. Des cas additionnels, détectés par des informateurs clés des villages (professeurs, personnels de santé volontaires) ont été acceptés. La confirmation de l'épilepsie a été basée sur des résultats cliniques. Un EEG a été exécuté au centre de santé de la zone, sur 24 cas confirmés.

Résultats

Deux cent soixante-dix-sept cas possibles d'épilepsie ont été identifiés parmi 4310 sujets interviewés, 194 parmi eux (70 %) ont subi un examen clinique par le neurologue, avec comme conséquence 25 cas confirmés d'épilepsie. Six cas additionnels d'épilepsie ont été diagnostiqués chez les patients qui sont venus d'eux-mêmes consulter l'équipe d'enquête. Une prévalence brute de 7,2 cas d'épilepsie pour mille populations a été trouvée. Le taux de prévalence estimé était de 9,7 pour mille. Le calcul a été basé sur l'hypothèse d'un taux semblable d'épilepsie chez les sujets réexaminés (ceux qui ont été atteints par le questionnaire) et non-complice. Les crises tonique-cloniques généralisées étaient la présentation principale (19 cas, 61 %). L'EEG était anormal dans la moitié des cas.

Conclusion

C'est le premier essai d'évaluation de la prévalence d'épilepsie au Laos. Cette prévalence apparaît inférieure à celle d'un pays en voie de développement avec un fardeau élevé d'infections parasites telles que le ténia ou la paragonimose. Les dernières infections paraissent ne pas contribuer intensément

au taux global de la maladie. D'autres études sont justifiées pour confirmer la validité de la méthode et des résultats pour tout le pays.

Epidémiologie de l'opistorchiase dans un district rural au sud du Laos (District de Saravane, Province de Saravane)

U. PONHA*, S. SAYASONE, N. PHOUMINDR, L. SAKHONE, S. SALEUMPHONE, X. VONGSARAVANE, V. SENESOMBATH, H. TRUONG, M. SROBEL & P. ODERMATT
*uk_ponha@yahoo.com

L'opistorchiase est présente dans toutes les provinces du Laos. Cette étude avait pour but de décrire l'épidémiologie de l'opistorchiase dans un district rural au sud du Laos (district de Saravane, province de Saravane).

Un échantillon aléatoire de villages (13) et de maisons dans chaque village (10-15) a été identifié. Tous les membres de famille (> 6 mois) ont été inclus. Chaque participant a subi un court examen clinique et a été interviewé sur les facteurs de risques ménagers, comportementaux et nutritionnels. Les infestations parasitaires ont été diagnostiquées par un examen de selles (Kato-Katz). Des poissons disponibles au village ont été disséqués pour la recherche des métacercaires.

Un total de 818 personnes ont été inclus dont 52 % de femmes. Parmi elles, 48 % personnes étaient âgées de moins de 16 ans (extrêmes : 6 et 90 ans ; âge moyen : 23 ans). L'examen des selles a montré une très haute prévalence de *O. viverrini* de 58 %. Le taux d'infection augmentait par âge de 15 % à 80 %, du groupe d'âge des moins de 5 ans à celui des plus de 40 ans. L'infestation par ankylostome (46 %), *Ascaris* sp. (16%), *Trichuris* sp. (11 %) et *Taenia* sp. (5 %) était répandue. L'hépatomégalie (0,4 %), sub-ictère (0,3 %) et urticaire (2,1 %) étaient rares. Parmi les ménages, 95 % ne possédaient pas de latrines. Parmi les personnes interrogées, 90 % ont rapporté qu'elles déféquaient en brousse autour du village. L'habitude de consommer régulièrement de la nourriture crue (ou mal cuite) était de 89 %. La consommation de poissons et de porc crus a été rapportée respectivement par 75 % et 47 % des participants de l'étude. Vingt trois espèces de poissons de genre cyproïde ont été identifiées. Chez 20 espèces, les infestations par méta-cercaire ont été détectées.

L'étude a montré le degré élevé de l'infestation et la transmission de l'opistorchiase, combiné à une prévalence élevée des facteurs nutritionnels (manger cru) et comportementaux (défécation). Les efforts de contrôle devraient viser tous ces aspects afin de maximiser l'efficacité des interventions communautaires.