

LE MAUVAIS GENIE DU VIRUS POLIO CONFIRME

Au cours des années 2000 et 2001, une recrudescence de cas de poliomyélite a été constatée sur les deux parties d'Hispanolia, la République Dominicaine et Haïti. Comme indiqué dans le bulletin de la *Pan American Health Organization* daté du 1^{er} décembre 2000, et déjà mentionné dans nos colonnes, l'origine de ces cas a été rapidement rapportée à la mise en circulation de virus du sérotype 1, descendant du virus vaccinal correspondant. L'étude récemment publiée dans *Science* (O. Kew et Coll., *Science* 2002 ; **296** : 356-359) rapporte l'analyse fine, virologique et épidémiologique, de plusieurs dizaines de cas de paralysie flasque survenus sur les deux territoires au cours des deux années écoulées. Les virus isolés sur ces cas ou chez des proches ont été en partie séquencés et comparés. Ce travail permet aux auteurs de conclure que tous les virus responsables des cas étudiés sont issus d'un parent commun. Ce parent est, à n'en pas douter, un virus vaccinal, redevenu virulent par un double processus de mutation et de recombinaison avec

d'autres entérovirus endémiques. Ce résultat démontre la remarquable capacité du virus polio à évoluer par sélection de propriétés qui favorisent sa transmission inter-humaine et le rendent à nouveau pathogène. Il illustre le potentiel du mécanisme de recombinaison entre virus diférents, connu de longue date chez les entérovirus et maintenant mis en évidence chez de nombreux autres virus, dont ceux de la dengue. L'enquête épidémiologique rétrospective indique que l'insuffisance de la couverture vaccinale dans la population des deux îles a permis la propagation du virus administré aux sujets vaccinés à d'autres sujets réceptifs, favorisant son évolution puis la rencontre de sujets sensibles. Il est toutefois signalé que l'un des malades aurait été correctement vacciné. Les auteurs insistent enfin sur la nécessité de tenir compte du constat qu'ils effectuent dans la conduite de la phase finale de la campagne d'éradication de la poliomyélite, sans toutefois proposer le recours au vaccin tué injectable.

H. TOLOU

LA COUVERTURE VACCINALE EN GUYANE EN L'AN 2000

Une adaptation régulière des programmes de vaccination est rendue nécessaire en Guyane française par la forte poussée démographique qui est encore la règle dans ce département français d'outre-mer (la population guyanaise a plus que doublée depuis le recensement de 1982, pour dépasser 157 000 habitants en 1999). Cette évolution est certes liée à un taux de natalité particulièrement élevé, mais surtout à l'importance de l'immigration. Une enquête de couverture vaccinale vient d'être réalisée (CIRE Antilles-Guyane), sous la direction du Conseil général et la Direction de la solidarité et de la prévention (Anonyme, La couverture vaccinale en Guyane en 2000, *Institut de veille sanitaire*, mars 2002). Dans l'ensemble de ce département, 60 % des vaccinations sont assurées par le secteur public, dans les 16 centres de la DSP, le reste l'étant par le secteur privé. Le territoire guyanais est en pratique scindé en 2 zones, la zone littorale, d'accès facile et la zone intérieure, d'accès plus difficile. La couverture vaccinale par le BCG est bonne sur l'ensemble du territoire, elle s'est nettement améliorée au cours des 10 dernières années, elle est actuellement comprise entre 60 et

100 %, suivant l'âge et la zone. Par contre, la couverture vaccinale DT-Coq-Polio a peu progressée et doit être améliorée : elle reste inférieure à 80 % dans l'ensemble du département. On note, par ailleurs, qu'il existe une grande disparité géographique. En revanche, les couvertures vaccinales contre l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole et contre *Haemophilus influenza* sont notoirement insuffisantes, au regard de la forte prévalence de ces affections dans ce département. La couverture vaccinale contre la fièvre jaune est très variable, bonne dans la zone littorale, où elle dépasse 90 %, elle est moyenne ou même mauvaise dans la zone intérieure où elle est comprise entre 75 et 90 %. Diverses mesures sont envisagées pour remédier aux manques constatés, comme, en particulier la généralisation de la vaccination plus précoce par le BCG et de la première injection du DT-Coq-Polio. Mais aussi la surveillance de l'injection de la seconde dose vaccinale de ce vaccin, dont la réalisation est notoirement insuffisante, avec mise en place de campagnes de rattrapage chez les enfants et les adolescents.

D. MALOSSE

DES TOMATES CONTRE LE PALUDISME

De nombreux travaux ont recherché le rôle des micronutriments dans les maladies infectieuses tropicales (S.M. Filteau et Coll., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ; **88** : 1-3). Cependant, peu de données sont disponibles dans le paludisme. A.H. Shankar et Coll. ont observé en Papouasie Nouvelle-Guinée une réduction de la morbidité palustre après supplémentation en vitamine A (*Lancet* 1999 ; **354** : 205-209) ou en zinc (*Am J Trop Med Hyg* 2000 ; **62** : 663-669). L'anémie grave du paludisme est associée à une production élevée de radicaux oxygénés chez des enfants gabonais (P.G. Kremser et Coll., *Lancet* 2000 ; **355** : 40-41), suggérant un effet bénéfique potentiel de l'administration d'antioxydants. Cette approche nutritionnelle de la physiopathologie du paludisme a motivé un autre travail récent en Ouganda (A. Metzger et Coll., *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 115-119). Chez 273 enfants admis pour paludisme non compliqué, plusieurs molécules antioxydantes ont

été dosées à l'admission et à J7, et leurs corrélations avec la clairance parasitaire et avec le statut nutritionnel ont été recherchées. Les taux sériques de tous les antioxydants dosés (rétinol, a et b carotène, lycopène, lutéine / zéaxanthine, a et g-tocophérol) étaient abaissés à l'admission et s'élevaient à J7. En analyse multivariée, seuls les taux initiaux élevés de lycopène étaient significativement associés à la disparition de la parasitémie à J3 (odds ratio = 1,46 ; IC₉₅ % 1,07-2,06). Or le lycopène, présent essentiellement dans les tomates, stimule la synthèse d'IL-2 et d'IL-4 et serait le meilleur fixateur de radicaux oxygénés libres. Au Soudan, la consommation de tomates est associée à une réduction de la morbidité et de la mortalité infantiles (W.W. Fawsi et Coll., *J Nutr* 2000 ; **130** : 2537-2542). Ainsi, ce travail fournit de nouveaux arguments pour une approche nutritionnelle de la prévention du paludisme.

P. IMBERT

FACTEURS PREDICTIFS DE L'ATTEINTE CARDIAQUE DANS LA MALADIE DE CHAGAS

La maladie de Chagas demeure une source importante de cardiomyopathies en Amérique du Sud. Son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique occasionnent une charge économique significative dans les zones d'endémie. Le diagnostic de cardiomyopathie liée à la maladie de Chagas à la phase chronique est actuellement porté sur des arguments échocardiographiques : la dilatation et/ou l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche (VG), ainsi que la présence d'un anévrisme apical du VG, sont des facteurs de pronostic défavorable, déterminant le risque de mortalité, et de mort subite en particulier. Cet examen n'est malheureusement pas disponible dans beaucoup de régions reculées, et sa réalisation nécessite le transfert des patients vers des structures hospitalières tertiaires. Dans cette série rétrospective de 74 patients avec test de fixation du complément positif pour la maladie de Chagas et recrutés en milieu hospitalier, R.B. Bestetti (*Trop Med Intern Health* 2001 ; 6 : 476-483) tente d'évaluer la valeur prédictive des critères cliniques, confrontés aux données échocardiographiques. La prévalence de la dysfonction ventriculaire gauche, de la dilatation ventriculaire gauche et des anévrismes apicaux en échographie était respectivement de 59, 55 et 20 % dans la population de l'étude. L'analyse statistique montre que la pression artérielle systolique (PAS) et le sexe masculin sont des facteurs indépendants liés à la dilatation du VG ; une PAS inférieure à 120 mm Hg permet de prédire la dilatation avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 63 %. De même, PAS et stade fonctionnel NYHA sont indépendamment liés à la dysfonction systolique du VG ; la PAS inférieure à 120 mm Hg permet de prédire la dilatation avec une sensibilité de 72 %

et une spécificité de 59 %. Enfin, l'anévrisme apical était seulement statistiquement lié à la présence d'une onde Q de nécrose à l'ECG, mais avec une très faible sensibilité (20 %). L'auteur conclut à la bonne valeur du simple examen clinique pour prédire la présence des principaux marqueurs échocardiographiques de mauvais pronostic dans la maladie de Chagas, et ainsi réaliser une stratification du risque chez les patients porteurs d'une sérologie parasitaire positive. Il souligne la faible sensibilité de l'ECG pour le diagnostic des anévrismes apicaux. Il propose sur la base de ces résultats de référer pour évaluation dans des centres tertiaires les patients dont la PAS est inférieure à 120 mm Hg, d'autant plus qu'ils sont de sexe masculin et présentent une symptomatologie fonctionnelle à l'effort. Toutefois, ces conclusions paraissent devoir être tempérées au regard de différents arguments. Tout d'abord l'origine exclusivement hospitalière des patients étudiés et la petite taille de l'échantillon ne permettent pas de généraliser les conclusions de ce travail à une population non sélectionnée. D'autre part, chacun connaît la valeur relative que peut revêtir une mesure isolée de la pression artérielle à un moment donné (effet blouse blanche...), la faible sensibilité et la faible spécificité de cette mesure pour le diagnostic de cardiomyopathie. Le choix d'une valeur seuil de PAS à 120 mm Hg, détermine une valeur prédictive négative de 64 % pour ce critère. Ceci implique que l'on accepte de ne pas reconnaître plus du tiers des patients porteurs des anomalies échocardiographiques. Cet aspect est-il compatible avec une bonne politique de dépistage des patients à haut risque ? Comme toujours, tout est une question de moyens.

L. FOURCADE

EFFICACITE DE L'ASSOCIATION D'UN ANTI-TNF AUX ANTIMONIES DANS LE TRAITEMENT DES LEISHMANIOSES MUQUEUSES REFRACTAIRES

La leishmaniose cutanéomuqueuse ou *espundia* n'est décrite qu'en Amérique latine et du Sud, même si des cas sporadiques ont été rapportés dans l'Ancien Monde à *L. aethiopica* et *L. donovani*. Les espèces en cause appartiennent au complexe *braziliensis* (*L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. b. peuviana*). Plusieurs mois ou années après une atteinte cutanée au visage (délais inférieurs à 2 ans dans 50 % des cas et à 10 ans dans 90 % des cas, quelquefois déclenchement 40 années plus tard), l'atteinte muqueuse va débiter à la partie antérieure de la doison nasale, aboutir parfois à sa destruction totale en *nez de tapir* et toucher ensuite la cavité buccale (voire même la région pharyngo-laryngée) causant perforations du palais et mutilations faciales. Devant le fort pourcentage d'échecs et de rechutes après les cures de Glucantime à la dose de 20 mg SbV/kg/j/30j (traitement de référence, l'amphotéricine B liposomale étant recommandée en cas d'échec) et les effets secondaires de ces molécules, l'alternative thérapeutique semble constituée par l'adjonction d'un inhibiteur de la production de TNF α telle la pentoxifylline (Torental®), très séduisante sur le plan physiopathologique (lésions granulomateuses inflammatoires avec rareté des parasites, hyperactivité immunologique mixte Th1-Th2 avec relargage de cytokines pro-inflammatoires, taux sériques de

TNF α élevés. Dans un essai ouvert, 10 patients brésiliens présentant une leishmaniose muqueuse (uniquement nasale) réfractaire (échec d'au moins 2 cures classiques de Glucantime dont une avait été supervisée par la même équipe) à *L. (V) braziliensis braziliensis* (identification positive pour 5 malades sur 10) ont bénéficié d'une nouvelle cure associée cette fois-ci à une prise de pentoxifylline (400 mg 3 fois par jour pendant 30 jours) avec une très bonne tolérance et un seul échec : 8 patients guéris au 60^e jour, 1 patient guéri au 90^e jour, 1 patient incomplètement amélioré mais particulièrement réfractaire car il avait déjà bénéficié de 8 cures antérieures (*Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 : 87-89). Parallèlement à la guérison clinique, les auteurs ont pu observer une diminution significative des taux sériques de TNF α ainsi que du nombre de cellules et du pourcentage de polynucléaires neutrophiles sur le lavage nasal, critères habituels de bonne réponse au traitement. Pour valider l'indication de cette association antimoniale de méglumine-pentoxifylline (AM-P) après un premier échec d'un traitement classique, les résultats de l'essai randomisé en double aveugle contre placebo (AM-P *vs* AM-placebo) actuellement conduit dans la région de Bahia seront déterminants.

E. LIGHTBURN, J.-J. MORAND

EXISTE-T'IL UNE PLACE POUR LA PAROMOMYCINE DANS LE TRAITEMENT DES LEISHMANIOSES TEGUMENTAIRES DU NOUVEAU MONDE ?

Longtemps, un dogme a été formulé comme principe incontournable du traitement des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde : « pas de place pour les traitements locaux en première intention ». L'utilisation, par exemple, du Glucantime *in situ* est réservée à des lésions résiduelles sans parasite visualisable sur le frot-tis et persistant après 1 ou 2 cures d'un traitement antimonie classique. Cette attitude est sous-tendue essentiellement par la possibilité de survenue de formes cutanéomuqueuses secondaires en particulier avec *L. braziliensis braziliensis*, plus rarement de formes cutanées diffuses avec *L. mexicana amazonensis* mais également par la propension des différentes espèces présentes dans le Nouveau Monde à une dissémination intradermique, lymphatique et hémato-gène des parasites, contrairement, à de rares exceptions près, aux espèces sévissant dans l'Ancien Monde. Les effets secondaires des traitements systémiques classiques que sont les antimonies et les sels de pentamidine sont nombreux et assez fréquents et leur efficacité n'est pas totale pour autant, nécessitant le plus souvent une répétition de la cure initiale. Une résurgence locale dans les 6 mois n'est pas rare et une forme cutanéomuqueuse 15 à 30 ans plus tard est même possible bien qu'exceptionnelle. On sait par ailleurs depuis peu que les cures d'iséthionate de pentamidine sont moins efficaces lorsqu'existe déjà une dissémination intradermique ; ceci est un argument pour traiter le plus précocement possible (Nacher M. et Coll., *Ann Trop Med Parasitol* 2001 ; **95** : 331-336.). La paromomycine (PR) associée au chlorure de méthyle benzethonium (CMB) semble être un traitement efficace, bien toléré, facilement réalisable de façon précoce et de coût bien inférieur aux traitements systémiques. Un essai randomisé en double aveugle et contre placebo a inclus 35 patients traités par une pommade formulée à base de 15 % de PR et 12% de CMB pour une leishmaniose cutanée parasitologiquement prouvée (sur frot-tis et/ou culture, mais sans identification parasitaire) et remplissant certains critères d'exclusion (nombre de lésions supérieur à 4, taille supérieure à 5 cm, existence d'un traitement

antimonie antérieur, atteinte muqueuse) (B.A. A rana et Coll., *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 466-470. Après lavage préalable à l'eau et au savon, la pommade était appliquée 2 fois par jour pendant 20 jours avec une tolérance correcte en dehors de quelques effets indésirables n'entraînant aucun arrêt du traitement (prurit local : 46,7 %, sensation de brûlure : 30 %, douleur : 20 %). Les auteurs rapportent une réponse rapide avec guérison de 50 % des cas à 1 mois, 91,4 % à 3 mois. Le taux final de guérison à 1 an était de 85,7 % (31/35) contre 39,4 % (13/33) dans le groupe placebo (p = 0.001). L'analyse de la bibliographie rappelle que la PR est un aminoglycoside actif sur les leishmanies mais les pommades obtenues avec 15 % de PR et 10 % d'urée se sont révélées totalement inefficaces dans des essais randomisés contrôlés contre placebo en Tunisie, Iran et Honduras. Les propriétés antileishmaniennes du CMB et la synergie PR-CMB, démontrées expérimentalement depuis presque 15 ans sur *L. major* puis *L. mexicana* (J. El-On et Coll., *J Invest Dermatol* 1986 ; **87** : 2484-2488), avaient motivé un des auteurs à tester la formulation à base de 15 % de PR et 12 % de chlorure de méthyle benzethonium dans un essai comparé en Equateur où *L. braziliensis panamensis* est prévalent. Des taux de guérison analogues (85 %) avaient été retrouvés mais l'essai n'était pas randomisé et le groupe témoin non traité ne bénéficiait pas d'un placebo. L'essai commenté ici, d'une grande rigueur scientifique, prouve l'efficacité de cette formulation, tout au moins au Guatemala où prévalent les espèces *L. braziliensis panamensis* (75 %) et *L. mexicana* (25 %) et où les formes cutanéomuqueuses restent rares de l'avis même des auteurs. Une nouvelle stratégie de traitement sera-t-elle à l'origine dans 15 ou 20 ans d'une augmentation de ces formes sévères ? En accord avec les auteurs, il faut bien avouer que ce traitement topique efficace et bien toléré est très attractif de par sa simplicité d'application et son faible coût, 40 fois moindre comparé à celui de l'antimoniate de méglumine.

E. LIGHTBURN, J-J. MORAND

PLASMODIUM FALCIPARUM 20 FOIS PLUS DE PIQURES ET UN RISQUE D'INFECTION EQUIVALENT ?

Dans une étude visant à évaluer la faisabilité d'essais vaccinaux contre le paludisme chez des adultes vivant dans une zone de mésoendémie du Sénégal et exposés annuellement à environ 12 piqûres infectées d'anophèles, C. Sokhna et Coll. (*Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 167-170) ont montré que pendant la saison de transmission, le délai médian de ré-infection après une cure radicale était de 28 jours chez les moins de 40 ans. Chez ces personnes, le risque était estimé à une ré-infection par 0,8 piqûre infectée. Il était inférieur chez les individus plus âgés mais ne variait pas en fonction de l'infection par *Plasmodium falciparum* avant le traitement. Dans une étude antérieure analogue menée dans le village de Dielmo (holoendémie, Sénégal) où le niveau de transmission est d'environ 200 piqûres infectées par personne

et par an, les mêmes auteurs (*Am J Trop Med Hyg* 2000 ; **62** : 266-270) rapportaient que le délai médian de ré-infection était de 48 jours chez les adultes âgés de moins de 40 ans. Dans ces conditions, le risque était de l'ordre d'une ré-infection par 20 piqûres infectées. Ces travaux montrent l'intérêt des suivis de cohorte intensifs pour évaluer rapidement et au moindre coût l'immunité antipalustre et l'efficacité de vaccins. Ils montrent aussi que la résultante de l'immunité acquise naturellement contre *Plasmodium falciparum* et de l'exposition aux piqûres d'anophèles sur le risque d'être réinfecté est globalement équivalente malgré une variation d'un facteur 20 du niveau de transmission !

C. ROGIER