



ACTUALITÉS tropicales

Des molécules antivirales qui pourraient être utiles pour le programme d'éradication de la poliomyélite

En 1988, l'Assemblée mondiale de la santé déclenchait le programme d'éradication de la poliomyélite basé sur l'utilisation intensive du vaccin polio oral (VPO). Contrairement au vaccin polio inactivé injectable, ce vaccin peu onéreux, constitué de souches atténuées des trois sérotypes de poliovirus, induit une forte immunité intestinale qui limite chez le vacciné les infections ultérieures par le virus et son excrétion dans les selles. Cette propriété a permis d'éliminer les cas de poliomyélite dus au virus sauvage dans la plupart des régions de la planète. Avec la disparition du poliovirus sauvage, l'instabilité génétique et phénotypique des souches vaccinales, connue depuis de nombreuses années, paraît maintenant plus problématique. Les souches vaccinales peuvent en effet acquérir des caractères pathogènes soit par réversion, soit par recombinaison en se multipliant dans l'intestin des individus vaccinés. Elles peuvent alors être impliquées dans de rares cas de poliomyélite paralytique associée à la vaccination. De plus, lorsqu'ils trouvent l'opportunité de circuler à cause d'une couverture vaccinale insuffisante, les poliovirus vaccinaux peuvent être à l'origine d'épidémies de poliomyélite. Par ailleurs certaines personnes atteintes d'immunodéficience peuvent excréter pendant plusieurs années des souches fortement pathogènes de poliovirus d'origine vaccinale. A l'heure actuelle, les stratégies employées pour stopper l'excrétion, y compris l'utilisation des antiviraux existants, se révèlent peu efficaces voire inopérantes. Il apparaît ainsi nécessaire d'envisager l'arrêt de la vaccination avec le VPO dès la disparition des souches sau-

vages et de mettre en place des stratégies visant à protéger les personnes contre la re-émergence possible d'un poliovirus pathogène qu'il soit sauvage ou d'origine vaccinale. L'emploi du vaccin polio inactivé qui protège efficacement les personnes contre la maladie semble une mesure souhaitable mais il est peu efficace pour induire l'immunité locale capable de limiter l'excrétion et la circulation de virus. Aussi le développement dans un but préventif et thérapeutique de molécules antivirales capables de limiter la diffusion du virus et de guérir les excréteurs chroniques compléterait la panoplie des outils permettant d'éviter tout recours au VPO en cas de crise dans la période de post éradication. Or, jusqu'à maintenant, malgré le développement de nombreux antiviraux, aucune molécule n'est agréée officiellement pour son activité spécifique anti-picornavirus ou anti-poliovirus chez l'homme. Un article récent (De Palma *et al.* Potential Use of Antiviral Agents in Polio Eradication. *Emerg Inf Dis* 2008; 14 : 545-51) présente les résultats d'une étude concernant l'effet sur la réplication des poliovirus de molécules connues pour limiter la réplication des virus à ARN positif. Ainsi, treize molécules différentes ont été testées pour leur capacité à inhiber la multiplication des trois sérotypes de poliovirus dans des cellules humaines en culture. En parallèle, la toxicité cellulaire de ces molécules a été déterminée. Le panel de molécules testées comporte des molécules agissant sur la plasticité de la capside virale (pirodavir, pleconaril), des inhibiteurs des protéases virales (rupintrivir, enviroxime) et des analogues de nucléosides (ribavirine, valo-

picitabine). Certaines molécules montrent une efficacité faible (ribavirine), voire nulle, ou très variables selon le sérotype viral (pleconaril, pirodavir). D'autres en revanche montrent un pouvoir inhibiteur prometteur. Ainsi, le rupintrivir et l'un de ses analogues ainsi que le pirodavir agissent en l'absence de toxicité cellulaire apparente pour inhiber fortement la réplication des trois sérotypes de poliovirus. La valopicitabine et le R78206, un analogue du pirodavir, paraissent également efficaces, bien que plus modérément, contre les trois sérotypes. Certaines de ces molécules comme le rupintrivir, le pirodavir ou la valopicitabine, ont déjà été évaluées chez l'Homme pour leurs activités antivirales. Certaines autres comme le pleconaril sont en passe d'être testées dans des essais cliniques. Les molécules présentées dans cette étude pourraient servir de base structurale et biochimique pour la conception d'analogues plus spécifiques et/ou plus actifs. En outre, le développement de molécules ciblant différentes activités enzymatiques virales et/ou différentes étapes du cycle de réplication du virus pourraient permettre le développement de combinaisons prophylactiques ou thérapeutiques limitant le risque d'apparition de virus résistants. Cet article, qui met en avant des données connues ou nouvelles sur ce type de drogues, contribue à encourager la recherche et le développement d'agents antiviraux contre les poliovirus, l'un des objectifs souhaités par l'OMS pour préparer la phase terminale du programme d'éradication de la poliomyélite ●

Delpeyroux F, Bessaud M

USUV : nouvel arbovirus émergent à surveiller de près.

Le virus USUTU (USUV) est un arbovirus peu connu appartenant au genre Flavivirus, Groupe des Virus de l'Encéphalite Japonaise (JEV). Il est transmis par un moustique (*Aedes* sp) et génétiquement proche des virus de la dengue, du West Nile (WNV) ou de l'encéphalite de St Louis. Isolé en 1959 en Afrique du Sud (Usutu est le nom d'une rivière du Swaziland), il sévit en zone intertropicale africaine. Il a été retrouvé jusqu'à présent chez son vecteur le moustique, et des oiseaux; de rares observations ayant été décrites chez les mammifères (dont un cas humain). En 2001, USUV a été isolé pour la première fois en Europe et si l'on considère les aspects de cette émergence, il semble promis à un bel avenir. En 2001, en Autriche (région de Vienne), l'observation d'une mortalité anormale chez des oiseaux (merle, hirondelle) fait suspecter une arbovirose aviaire (Emergence of Usutu virus an African Mosquito-Borne Flavivirus of the Japanese Encephalitis Virus Group, Central Europe. *EID* 2002, H. Weissenböck, J. Kolodziejek, A. Url *et al.*). A partir de fragments de tissus de 11 oiseaux morts, l'équipe de l'Institut de Virologie de l'Université de Médecine Vétérinaire de Vienne a isolé la souche virale. Différentes méthodes (immunomarquage sur tissus, culture cellulaire) ont été associées. Toutes évoquaient une infection par le WNV avec des signes d'encéphalite. Une RT-PCR a été validée grâce à des amorces universelles Flavivirus ciblant

des régions hautement conservées du génome qui ont permis après séquençage et alignement des produits amplifiés, d'obtenir une identité de 97 % avec USUV. L'analyse phylogénétique a montré qu'il s'agissait d'une souche d'Afrique du Sud. Fin 2007, est publié le résultat de 4 années de surveillance en Hongrie (2003-2006) mises en place suite à l'épisode Autrichien (Emergence of Usutu Virus in Hungary. *JCM* 2007, T. Bakonyi, K. Erdelyi, K. Ursu *et al.*) Au total, 332 oiseaux de 52 espèces différentes retrouvés morts ont été analysés. C'est à partir de 2005 que les premiers USUV ont été isolés (7 au total). Un séquençage successif avec parties chevauchantes a permis de décrire le génome complet du USUV-Budapest-2005 déposé dans Genbank. L'analyse des séquences du USUV-Vienne-2001 et Budapest a montré qu'il s'agissait du même virus (99,9 % d'identité), les lésions histologiques étant similaires. Outre les méthodes d'investigations épidémiologiques et virologiques employées, l'apparition de cet arbovirus en Europe ne doit pas nous laisser indifférent même si son potentiel en pathologie humaine reste inconnu. En effet, pour la première fois, un arbovirus décrit uniquement en Afrique Intertropicale est retrouvé dans un pays où la température est inférieure à -20°C pendant de longues périodes d'hiver. USUV-Budapest a été isolé chez différentes espèces d'oiseaux et différents endroits du pays. Cette variation d'espèces et géographique suggère déjà une adaptation à des

moustiques locaux. Cette émergence suit exactement l'épidémiologie du WNV qui est apparu à New York en 2000 et s'est étendu en quelques années à plus de 20 états, au Canada puis en Amérique du Sud, et est devenue endémique, avec de nombreux décès humains, après avoir débüté comme une pathologie aviaire. Un arbovirus introduit dans des régions éloignées de sa niche écologique habituelle, peut devenir hautement pathogène pour les animaux domestiques, de compagnie ou les humains. C'est déjà le cas pour des virus du Groupe JEV. L'émergence en Hongrie (2005), est liée à celle en Autriche (2001), sans apport extérieur d'Afrique ce qui prouve que la circulation virale est désormais établie. Ce virus a émergé en Hongrie alors que la mortalité des oiseaux en Autriche déclinait. Il ne serait donc pas surprenant qu'il émerge dans d'autres parties d'Europe. Il a d'ailleurs été isolé dernièrement en Suisse, Italie du Nord, et Laponie. Des études récentes (2006, 2007) ont révélé des séroconversions USUV en Grande Bretagne et en Allemagne, mais le virus n'a pas été isolé, et il n'y a pas de mortalité aviaire. Ces nouvelles données renforcent encore l'importance d'un programme Européen de surveillance pour les Arbovirus et de maintenir à leur plus haut niveau les compétences des Centres Nationaux de Référence dans le domaine du diagnostic. ●

Maslin J

Une cinquième espèce de *Plasmodium* chez l'homme : *Plasmodium knowlesi*

Si *Plasmodium knowlesi*, responsable du paludisme du singe, a été retrouvé comme infestation humaine possible depuis 1932, cette espèce a été utilisée à cette époque comme malaria thérapie dans le traitement de la paralysie générale (neurosyphilis). Mais à la suite de plusieurs décès, cette espèce de *Plasmodium* a été remplacée par *Plasmodium vivax*. En 1960 a été démontrée la possibilité de transmission expérimentale par un moustique d'un autre *Plasmodium* de singe (*P. cynomolgi*) et en 1967 la transmission de *P. knowlesi*, ce dernier étant essen-

tiellement le paludisme des macaques à longue queue. Mais des études récentes ont montré que les infestations par fièvre quarte à Bornéo, attribuées à *P. malariae*, étaient en fait dues à *P. knowlesi*, avec quelques évolutions fatales. L'homme s'infeste en vivant en forêt au contact des singes. (White NJ. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 172-173). Des études, entreprises en Malaisie par analyse de l'ADN par la PCR sur 960 échantillons, a permis de constater que 266 cas (soit 27%) étaient dus à *P. knowlesi*. Chez 4 patients décédés avec ce *Plasmodium* dans un tableau d'insuffisance

hépatique et rénale, la parasitémie était élevée (Cox-Singh J. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 165-171). Aussi, devant l'extension de *P. knowlesi* à toute la Malaisie, est-il important de bien vérifier l'espèce de *Plasmodium* des patients atteints, d'après une première lecture de la lame, de *P. malariae*, car si *P. malariae* est habituellement une forme bénigne, *P. knowlesi* semble potentiellement plus grave et nécessite alors de traiter les patients comme s'ils étaient atteints de *P. falciparum* ●

Bouree P

Filarioses lymphatiques : succès des campagnes de masse dans le Pacifique

En 1988, Lors du Centenaire de la Société de Pathologie Exotique, Suzanne Chanteau, Directrice de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, a présenté les résultats de la lutte contre la filariose lymphatique dans le Pacifique. La filariose lymphatique atteint environ 120 millions de personnes dans 80 pays, provoquant un handicap chez 40 millions de sujets et le coût socio-économique a été évalué à 3 milliards de dollars. La filariose de Bancroft (ou filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*) a été remarquée dans le Pacifique depuis l'arrivée des premiers navigateurs européens, sous la forme de « déformations monstrueuses » qui affligeaient certains autochtones. L'agent responsable a été identifié en 1863 par Demarquay (microfilarie dans le sang), puis en 1876 par Bancroft (filaires adultes dans les voies lymphatiques) et enfin en 1877 par Manson (rôle du moustique). Il n'y a aucun réservoir animal. Les filaires adultes, vivent environ 5 ans et pondent des embryons ou microfilaries. Longtemps asymptomatiques, les filaires peuvent provoquer des adénites, des lymphangites et des orchio-épididymites. Au bout de plusieurs années, les œdèmes dus au blocage de la circulation lymphatique par les filaires deviennent permanents et très importants, atteignant les membres supérieurs, inférieurs et le scrotum. L'Océanie est particulièrement infestée, avec 16 pays en zone endémique, avec une population à risque estimée à 7,9 millions de personnes. Dans cette zone, la filaire responsable est *W.*

bancrofti, variété *pacifica*, qui est apériodique. Les taux de prévalence sont assez élevés entre 30 et 60%, expliquant une fréquence importante des symptômes cliniques. Aussi, n'est-il pas étonnant que la Polynésie ait mis en place, dès 1950 et pendant 30 ans, un programme de lutte contre la filariose lymphatique, par la distribution de diéthylcarbamazine (médicament découvert en 1947) associée à la lutte entomologique. En 1997, l'Assemblée Mondiale de la Santé a décidé la création d'un programme d'élimination de la filariose lymphatique basé sur 3 axes, le but étant d'obtenir une couverture de 80% de la population et un taux de prévalence de microfilarémie inférieur à 1% (S. Chanteau. *Bull Soc Pathol Exot* 2008 ; 101 : 254-260) :

- cartographie de la situation, établie par des enquêtes de prévalence.
- administration de masse à la population à risque de l'association diéthylcarbamazine (ou Notézine®) (6 mg/kg) et albendazole (ou Zentel®) (400 mg), de façon annuelle, pendant 5 ans, aucune résistance à la Notézine n'ayant encore été observée.
- traitement médical et éventuellement chirurgical des lymphangites, des hydrocèles et des éléphantiasis.

Ce programme est très ambitieux, en raison de la très large dispersion des pays dans l'Océan Pacifique, de la grande capacité de transmission du vecteur *Aedes polynesiensis* dans cette région du monde et du taux élevé de prévalence (plus de 50%) dans la population de Papouasie-

Nouvelle Guinée (6 millions d'habitants disséminés sur 462 000 km² dans des lieux souvent inaccessibles). Le programme lancé en 2000 est prévu jusqu'en 2020, mais des résultats sont déjà obtenus : sur 83 pays, 44 ont déjà mis en route ces mesures : 2 millions de personnes étaient traitées en 2000 et 115 millions en 2006. Les outils de diagnostic de la filariose lymphatique sont classiquement le frottis sanguin et la goutte épaisse qui permet de visualiser les microfilaries et d'obtenir une numération. Mais cette technique, utilisée comme diagnostic d'une filariose évolutive est trop longue dans le cas de ces enquêtes de prévalence. Dans les enquêtes de masse, on préfère utiliser un test plus simple et fiable, à savoir le test ICT (test immunochromatographique) qui permet la détection des antigènes filariens et les études sérologiques pour étudier l'exposition des sujets aux piqûres infestantes, en particulier par un système de pool de sang en utilisant la PCR. Ainsi, le programme d'élimination de la filariose lymphatique dans le Pacifique a permis de réduire très considérablement la prévalence des microfilarémies. Mais il semble qu'il faille prévoir, pour améliorer le résultat et surtout le maintenir, une prolongation du programme au-delà de la date prévue de 2010. Ceci a bien montré qu'une politique de santé bien menée, a pu donner des résultats positifs sur la santé publique ●

Bouree P

Les morsures de *Bothrops* au Brésil

Les morsures de serpent sont fréquentes au Brésil, selon les statistiques du Ministère de la Santé : plus de 75 300 cas ont été répertoriés entre 2001 et 2004, dont 87% dues à la vipère à tête de lance (*Bothrops* sp). Ces morsures sont graves, puisque 0,37% d'entre elles sont fatales, en raison de la survenue d'un syndrome de choc, d'une défaillance respiratoire ou rénale. Les morsures à la tête sont rares (de 0,03 à 0,1%), la grande majorité des morsures survenant aux extrémités. Dans une série de 43 cas mortels dans la région de Sao Paulo, aucun n'avait eu de morsure au niveau de la face. Les auteurs rapportent le cas d'une jeune femme de 21 ans mordue dans la région occipitale par une vipère (*Bothrops jararaca*). Le serpent l'a mordu alors qu'elle ramassait un crayon sur le sol. Dans les 5 heures suivant la morsure, la patiente a présenté un œdème de la figure, qui s'est étendu vers le cou et le dos, avec une ecchymose bilatérale des paupières et des hémorragies gingivales. Mais la patiente ne se plaignait que de douleurs locales et de nausées.

Le bilan biologique a montré un effondrement des facteurs de coagulation, une thrombopénie intense (4000 plaquettes/μl), les constantes hydro électrolytiques étant normales. La patiente a été traitée par du sérum anti-*Bothrops*, de l'adrénaline sous-cutanée et de l'hydrocortisone IV et des concentrés plaquettaires. La jeune fille est sortie de l'hôpital au bout de 4 jours en conservant encore des ecchymoses palpébrales et des hémorragies conjonctivales, qui ont disparu sans séquelles (F. Bucarechi *et al. Ann Trop Med Parasit* 2007 ; 101 : 733-743). Les morsures de crotalidés au niveau de la tête et du cou sont assez rares. Parmi les cas répertoriés aux USA, la plupart des cas ont évolué sans séquelles et d'autres avec une énucléation, de multiples abcès voire le décès. *Bothrops atrox* et *Bothrops jararaca* qui peuvent monter sur les arbres et arbustes sont fréquents au Brésil. Les morsures au niveau des yeux ont souvent des conséquences graves (ecchymoses péri-orbitaires, œdème de la cornée, exophtalmie). Des surinfections sont fréquentes,

en particulier dues aux bacilles Gram négatif. A ce propos, une prévention par les antibiotiques dès la morsure n'a pas montré d'amélioration. Les quelques cas mortels sont survenus à la suite de morsures à la joue, la paupière, la lèvre ou encore la langue. L'administration de sérum antivenin est utile pour corriger les coagulopathies. Les traitements par les antagonistes de l'histamine recommandés par le Ministère Brésilien de la Santé n'ont pas montré d'efficacité dans la prévention des complications après morsure de crotalidés. En échange, l'administration sous-cutanée d'adrénaline a donné une bonne réponse. En conclusion, toute morsure de crotalidés doit être considérée comme potentiellement grave et traitée en milieu hospitalier. Aussi, les serpents étant le plus souvent cachés dans les hautes herbes, faut-il toujours être prudent en ramassant les bois dans les sols touffus ●

Bouree P