

PALUDISME : LE TRAITEMENT EST PEUT-ÊTRE DANS LA TISANE DE QUASSIA?

Deux milliards d'individus sont exposés au paludisme. La Guyane, au Nord-Est du continent sud-américain, a un climat tropical humide amazonien qui favorise la persistance de la maladie. Dans ce département, 5 000 cas sont recensés par an, dont les trois quarts dus à *Plasmodium falciparum*. Depuis 1990, toutes les souches sont devenues résistantes à la chloroquine. La tisane de Quassia est une médication traditionnelle répandue en Guyane, aussi bien en traitement préventif que curatif, notamment chez les Saramaka, les Créoles et les Amérindiens. Cette tisane est concoctée à partir des feuilles de *Quassia amara* L., arbuste forestier amazonien de 2 à 6 mètres de haut, de la famille des simaroubaceae, plus connu sous le nom de «quinquina de Cayenne», en référence à son goût amer et son utilisation contre les fièvres. Traditionnellement, 10 feuilles fraîches entières (20 g) sont mélangées à 1 l d'eau froide et bouillies pendant 10 minutes. L'évolution de la résistance du paludisme aux antipaludéens a rendu urgente le développement de traitements alternatifs, basés sur de nouveaux principes actifs. Dans cette optique, le CNRS, l'IRD, le Muséum national d'histoire naturelle et l'Université Paul-Sabatier de Toulouse ont mené, de 2003 à 2005, des recherches ethnopharmacologiques sur 35 remèdes traditionnels guyanais. Ces études ont permis d'isoler le principe actif responsable de l'activité antipaludique de la feuille de tisane de *Quassia amara* : la simalikalactone D, un quassinolide de PM 478,5 déjà décrit, notamment dans la sève de

Quassia amara sap, mais jamais dans les feuilles fraîches. Les résultats de ces travaux ont été publiés en novembre 2006 (Bertani S et Coll Simalikalactone D is responsible for the anti-malarial properties of an amazonian traditional remedy with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *J Ethnopharmacol* 2006 ; 108 : 155-7). Plusieurs quassinolides sont connus pour inhiber la croissance de *Plasmodium falciparum* tant en culture, à des concentrations de l'ordre du nanomolaire, qu'*in vivo*, par voie orale, chez le rongeur, à des doses comprises entre 0,7 et 18 mg/kg/jour. Les recherches menées sur la simalikalactone D mettent en évidence son activité antipaludique *in vitro* et *in vivo*. Cette activité, jugée très bonne, est comparable à celle de l'artémisinine. *In vitro*, la CI50 de cette molécule sur une souche de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistante est de 10 nM. La chloroquine est 12 fois moins active. *In vivo*, administrée par voie orale chez le rongeur, la simalikalactone D inhibe, à la dose de 3,7 mg/kg/jour, 50 % des souches de *Plasmodium yoelii yoelii*. Cette dose inhibitrice est similaire à celle de la chloroquine (2,6 mg/kg/jour). Enfin, la molécule ne semble pas montrer d'action létale sur d'autres cellules, y compris les lymphocytes sains. Cette découverte ouvre la porte à de nouvelles recherches thérapeutiques contre le paludisme dans les nombreuses zones où le parasite a développé une résistance aux traitements habituels ■

M TANTI

L'OMS RELANCE L'UTILISATION DU DDT À L'INTÉRIEUR DES HABITATIONS POUR LUTTER CONTRE LE PALUDISME

Jusqu'au début des années 80, l'OMS a activement encouragé le recours à la pulvérisation intra-domiciliaire, à grande échelle, de DDT et d'autres insecticides, pour lutter contre le paludisme. Cette méthode a progressivement été abandonnée au profit d'autres moyens de prévention du fait de ses effets sur la santé et l'environnement. Depuis, de nombreux tests et travaux de recherche ont montré que ce type de pulvérisation dans le cadre de programmes correctement gérés n'est dangereuse ni pour l'homme, ni pour la faune, ni pour la flore. Ces nouvelles données scientifiques ont justifié la réévaluation de son emploi. L'OMS a donc estimé que l'utilisation du DDT par cette méthode pouvait de nouveau jouer un rôle important dans son combat contre le paludisme. Dans un communiqué de presse datant du 15 septembre 2006, elle recommande désormais la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, non seulement dans les zones d'épidémie palustre, mais aussi, dans celles où la transmission de la maladie est constamment élevée, notamment l'Afrique. La méthode consiste à appliquer des insecticides rémanents sur les murs et le toit des maisons et des abris pour animaux domestiques afin de tuer les moustiques porteurs qui se posent sur ces surfaces. Sur la douzaine d'insecticides jugée sans danger par l'OMS, le DDT a prouvé qu'il était le plus efficace. Cette méthode est d'un aussi bon rapport coût/efficacité que les autres mesures de prévention du paludisme. Si elle est effectuée correctement et en temps voulu, elle réduit la transmission du paludisme dans une proportion pouvant atteindre 90 %. Par ce procédé, l'Inde est par-

venue à en diminuer considérablement la morbidité et la mortalité liées. L'Afrique du Sud, en réinstaurant la pulvérisation de DDT, est arrivée à maintenir cette morbidité et cette mortalité à des taux les plus bas jamais enregistrés et progresse vers l'élimination de la maladie. Aujourd'hui, 14 pays d'Afrique subsaharienne pratiquent la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent dans les habitations et 10 d'entre eux utilisent du DDT. Le Environmental Defense Fund, qui avait lancé la campagne contre le DDT dans les années 60, approuve maintenant son usage à l'intérieur des habitations, tout comme le Sierra Club et le Endangered Wildlife Trust. L'OMS a lancé un appel à tous les responsables de programmes de lutte antipaludique et à tous les pays d'endémie pour qu'ils agissent, conformément à leur position, pour la pulvérisation des insecticides à effet longue durée dans les habitations. Ceux-ci devront indiquer où et quand seront effectuées les pulvérisations et quels moyens seront mis en oeuvre pour accélérer et gérer cette intervention. L'OMS a recommandé différentes mesures pour combattre et éliminer le paludisme dans le monde. Elle demande, notamment, d'interdire l'utilisation des monothérapies pour éviter la résistance aux antipaludiques. L'utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées est depuis longtemps conseillée. La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations est, aujourd'hui, la troisième mesure qu'elle préconise pour lutter contre ce fléau ■

M TANTI

LA LÈPRE ET LE BURULI

La lèpre est une infection à tropisme neuro-dermatologique, dont la particularité est la transmission strictement interhumaine. Elle demeure non éradiquée et de physiopathologie toujours aussi mystérieuse. Les facteurs génétiques interviennent non seulement dans l'expression immuno-clinique de la maladie lépreuse mais aussi dans la susceptibilité à contracter l'infection mycobactérienne. Ainsi, par des comparaisons génétiques entre des familles particulièrement touchées par cette endémie et des individus exposés, 2 gènes PARK2 et PACRG ont été identifiés comme marqueur de risque d'infection lépreuse. Le premier était déjà impliqué dans la maladie de Parkinson juvénile. Il code la ligase E3 intervenant dans la réponse cellulaire aux anti-oxydants et notamment dans l'apoptose des cellules de Schwann et des macrophages, cellules directement impliquées dans l'infection au bacille de Hansen (Schurr E, Alcais A, De Leseleuc L, Abel L - Genetic predisposition to leprosy: a major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. *Semin Immunol* 2006; **18** : 404-10).

L'ulcération à *Mycobacterium ulcerans* est, quant à elle, une infection émergente, prioritaire pour l'OMS, qui entraîne des troubles trophiques majeurs dont les thérapeutiques sont difficiles à appliquer dans les pays en développement. Initialement décrit en Australie (Bairnsdale), l'ulcère dit de Buruli (région d'Ouganda) comporte des ulcérations typiquement à bords décollés, pouvant aboutir à des délabrements majeurs (une enzyme mycobactérienne, la mycolactone, détruit l'hypoderme), une atteinte osseuse pouvant imposer l'amputation. L'infection concerne tout particulièrement les enfants qui se contaminent durant la baignade après piquûre de punaises d'eau. Une conférence d'experts a été organisée en Australie afin d'établir des recommandations pour lutter contre cette endémie (Johnson PD, Hayman JA, Quek TY *et Coll* - Consensus recommandations for the diagnosis, treatment and

control of *Mycobacterium ulcerans* infection (Bairnsdale or Buruli ulcer) in Victoria, Australia. *Med J Aust* 2007; **186** : 64-8). L'antisepsie des blessures cutanées (ainsi que la protection contre les piquûres d'arthropodes notamment de moustiques favorisant le prurigo ou des lésions de type ecthyma qui constituent des portes d'entrée de l'infection), le port de vêtements protecteurs, l'éviction des bains en eaux infestées constituent les principales mesures préventives. Le diagnostic précoce au stade de nodule est fondamental et peut être facilité par l'information de la population et des agents de santé primaire ainsi que par la technique d'amplification génique (PCR) ; l'exérèse chirurgicale s'impose et est suffisante lorsque l'atteinte est bien limitée. Au stade évolué, il n'y a pas de consensus thérapeutique même si la rifampicine (10 à 20 mg/kg/j ; < 600mg/j), les aminosides (amikacine 15mg/kg/j durant 4 à 8 semaines par voie intra-veineuse, réservée aux formes sévères ou osseuses), les fluoroquinolones (ciprofloxacine 20 mg/kg/j en 2 prises ou moxifloxacine pour l'adulte uniquement), les macrolides de nouvelle génération (clarithromycine 15 à 30 mg/kg/j sans excéder 500 mg x 2/j) ont fait la preuve de leur efficacité en association et sur une durée prolongée (3 mois), en complément d'une chirurgie large. En effet, une publication (Rondini S, Mensah-Quainoo E, Junghans T, Pluschke G - What does detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in the margin of an excised Buruli ulcer lesion tell us? *J Clin Microbiol* 2006; **44** : 4273-5) objective par PCR la présence de mycobactéries de façon dégressive largement à distance de l'ulcération centrale, expliquant les récurrences locales. Il est fondamental de pratiquer l'exérèse au-delà de la peau présumée malade qui a un aspect pigmenté et/ou oedématisé. L'association à une antibiothérapie pré ou post-opératoire permet de limiter le risque de récurrence ⁿ

J.J. MORAND

LA TUBERCULOSE AU ZIMBABWE

La fréquence de l'association entre tuberculose et infection à VIH est bien connue aujourd'hui, singulièrement en Afrique subsaharienne. Mais la situation semble plus préoccupante encore en Afrique australe. C'est ce qui ressort d'une étude de S. S. Munyati *et Coll* (*Clinical Infectious Diseases* 2005; **40** : 1818-27) qui se proposait d'évaluer la stratégie de diagnostic de la tuberculose pulmonaire : orientation syndromique sélectionnant les patients souffrant de toux depuis plus de trois semaines puis examen microscopique direct des expectorations. La performance de la bacilloscopie apparaissait comme très bonne (70 à 74%) dans cette étude qui utilisait la coloration par l'auramine et la lecture en fluorescence pratiquée par deux techniciens. Les résultats étaient encore meilleurs combinés à la radiographie pulmonaire. Mais outre le fait que presque 3 patients sur 4 pouvaient être considérés comme contagieux, l'étude montre que 83% de ces malades étaient aussi infectés par le VIH. Dans de telles conditions, les personnels de santé se trouvent exposés à un risque élevé d'infection. C'est ce que vient confirmer une deuxième étude (E.L. Corbett *et Coll* - *Clinical Infectious Diseases* 2007; **44** : 317-23) qui a suivi la conversion des intradermoréactions à la tuberculine chez des étudiants en soins infirmiers et l'a comparée

à celle d'une autre population d'étudiants d'une filière non paramédicale. Ils ont ainsi montré une incidence des conversions de 19,3/100 personnes/année, trois fois plus élevée chez ces étudiants infirmiers que chez les autres (6/100 personnes/année). Dans la mesure où ces étudiants ne passent que 40% de leur temps de travail « au lit du malade », on peut spéculer sur une exposition plus intense encore des personnels permanents. Cette étude ne précise pas la proportion de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes. Par contre, elle montre une séroprévalence de l'infection à VIH de 7,8% chez ces étudiants... A titre de comparaison, la conversion des tests tuberculiniques est observée chez moins de 1/100 personnes/an aux USA, 9 en Thaïlande et 12,8 au Brésil. On serait dès lors tenté de faire porter l'effort sur les mesures de dépistage, d'isolement et de renouvellement de l'air autour de ces patients. Une telle tentative a déjà été menée au Malawi, pays également très touché. Les résultats ont été décevants, probablement en raison d'une trop faible motivation du personnel. Il semble en tous cas indispensable que tous les professionnels de santé amenés à travailler dans cette région soient informés du risque ⁿ

M. MORILLON