DES NOUVELLES DE L'ONCHOCERCOSE

En 2007, on estime que 123 millions de personnes sont encore exposées à l'onchocercose en Afrique, en Amérique du Sud-Est et en Asie. Une importante mise au point sur cette infection parasitaire est parue récemment : Udal D.N. - *Clinical Infectious Diseases* 2007 ; **44** : 53-60. Non seulement les 17,7 millions de personnes atteintes risquent d'importantes conséquences fonctionnelles (270 000 cécités et 500 000 handicaps fonctionnels) mais leur espérance de vie est aussi réduite. Un lien a pu être établi entre la charge parasitaire et la mortalité toutes causes confondues. Par contre, aucune relation n'apparaît de façon significative lorsque l'on ajuste la charge parasitaire sur le taux de cécité. Certains auteurs ont par ailleurs évoqué une fréquence plus élevée de l'onchocercose chez les glaucomateux. La découverte en 1990 d'une bactérie, *Wolbachia rickettsies*, symbiotique de l'utérus des onchocerques a des conséquences à la fois sur le diagnostic et la thérapeutique. L'isolement des antigènes spécifiques de la bactérie permettra la mise au point de tests plus modernes que ceux faisant appel à des antigènes extraits du broyat filaire + bactérie. Pour plusieurs auteurs, les Wolbachia interviendraient dans la genèse des atteintes oculaires, alors que les réactions dermatologiques seraient liées aux antigènes de *Onchocerca volvulus*. Il y aurait par ailleurs au cours des infections itératives, une adaptation immunologique de l'hôte, alors que celui-ci reste très sensible aux formes larvaires L3 introduites par de nouvelles piqûres de simulies. L'ivermectine reste la molécule de référence par son action microfilaricide. Des médicaments actifs sur les vers adultes et moins toxiques sont attendus. En ajoutant au protocole thérapeutique la doxycycline active sur les Wolbachia, on rend stérile les femelles, ce qui permet de prolonger l'absence de microfilarémie de plus d'un an. Aucun cas de résistance à l'Ivermectine n'a encore été formellement rapporté. Cependant, les mutations que l'on observe aujourd'hui dans le génome d'*Onchocerca volvulus* suggère que cet évènement pourrait survenir n

R. LAWANI

PALUDISME : LA CHIMIOPROPHYLAXIE VIENDRA PEUT-ÊTRE D'UNE PLANTE TRADITIONNELLE DE MADAGASCAR ?

De 1984 à 1988, Madagascar a connu une flambée de paludisme dans ses hautes terres, entraînant plus de 30 000 décès. Cette remontée endémique, particulièrement grave, à cause de l'inaccessibilité aux médicaments conventionnels, a conduit la population locale à avoir recours à la médecine traditionnelle pour traiter et prévenir la maladie. Les malgaches ont, notamment, fait appel à une décoction de l'écorce de plante, *Strychnopsis thouarsii* (Menisperemaceae), une médication utilisée ancestralement en prévention du paludisme sur l'île. Des études *in vitro*, sur *P. falciparum*, ont montré une faible activité de *Strychnopsis* en phase d'infection érythrocytaire. Ces résultats suggérant un effet de la plante en phase hépatique, des recherches ont été menées pour en déterminer les composés actifs et les mécanismes d'action (Carraz M. *et Coll - PLoS Med* 2006 ; **3** : 2392-3401). Un nouvel alcaloïde de type morphène, la tazopsine (« tazo », en malgache, signifie paludisme), a ainsi été isolé par fractionnement bioguidé des extraits de la plante. Testé sur culture d'hépatocytes murins infectés par *P. yoelii,* ce composé inhibe totalement le développement du parasite avec une CI50 de 3,1 µm et un Index Thérapeutique (IT = CT50/CI50) de 14. Un effet similaire est obtenu sur culture d'hépatocytes humains infectés par *P. falciparum* (CI50 = 4,2 µM et IT = 7). *In vivo,* chez la souris infectée expérimentalement par des sporozoïtes de *P. yoelii,* cette molécule se révèle efficace, en prévention, chez 70 % des animaux. Dans les deux modèles, les capacités inhibitrices de la tazopsine sont les plus importantes aux stades précoces de développement de l'infection. L'optimisation pharmacochimique de la tazopsine a conduit à l'identification d'un nouveau dérivé hémisynthétique, la N-cyclopentyl-tazopsine (NCP-tazopsine). *In vitro*, ce composé cinq fois moins toxique, permet une inhibition du développement hépatique de *P. yoelii* aux mêmes concentrations que la tazopsine (CI50 = 3,3 _M et IT = 46). Le même effet est obtenu sur *P. falciparum* (CI50 = 42,4 µM et IT = 60). *In vivo*, chez la souris, la NCP-tazopsine prévient à 100 % l'infection par des sporozoïtes de *P. yoelii* et agit de façon préférentielle sur les formes intrahépatiques du parasite. Actuellement, la plupart des drogues utilisées dans la lutte contre le paludisme (quinine, chloroquine, méfloquine et artémisine) agissent de façon presque exclusive sur la multiplication parasitaire au sein des globules rouges. Le seul traitement reconnu du stade hépatique de la maladie reste la primaquine. Toutefois, sa toxicité expose les sujets porteurs d'un déficit en G6PD à une hémolyse massive. Parmi les nouveaux médicaments utilisés pour lutter contre le paludisme à un stade érythrocytaire, antifolates et atovaquone sont dotés d'une activité contre la multiplication hépatique du parasite. Cependant, l'émergence rapide de résistances, en particulier à l'atovaquone, ne permet pas d'envisager une utilisation prophylactique de cette molécule. A contrario, la tazopsine et son dérivé n'exerceraient qu'une pression de sélection marginale. Une piqûre infectante conduit généralement au développement de quelques douzaines de parasites intra-hépatiques, persistant dans l'organisme pendant deux semaines et ne se multipliant qu'une fois dans le foie. La pression de sélection exercée et le risque d'apparition de résistances seraient donc limités. Pour ces raisons, la tazopsine et la NCP-tazopsine pourraient être envisagées en prophylaxie du paludisme, notamment dans les zones d'endémie saisonnière et chez les voyageurs n

M TANTI