



Septembre 2023

NEWSLETTER N°32

ACCÉLÉRER L'ÉLIMINATION DES FILARIOSES ET PRÉVENIR « L'APOCALYPSE FONGIQUE »

Edito

L'UMI TransVIHMI comprend depuis 2009 un groupe travaillant sur les maladies tropicales négligées (MTN). Ce terme regroupe un ensemble de maladies infectieuses pour lesquelles les investissements de recherche, notamment pharmaceutique, sont bien moindres que ceux dévolus aux Big Three (SIDA-paludisme-tuberculose). Cet état de fait est d'autant plus déplorable que certaines MTN peuvent être combattues efficacement par le traitement annuel de toute la population exposée par des médicaments qui, aujourd'hui, font l'objet de donations.

Les recherches du groupe MTN concernent surtout sur les filarioses, maladies vectorielles dues à des nématodes parasites : onchocercose, filariose lymphatique et loase. Ces travaux portent sur les complications de ces maladies, le développement d'outils diagnostiques, l'épidémiologie et l'évaluation de médicaments ou de nouvelles stratégies de traitement. Depuis 2018, nous avons pu, avec nos partenaires du Cameroun et du Congo, démontrer par des études de cohorte l'association forte entre densité microfilarienne à *Onchocerca volvulus* et incidence de l'épilepsie et la relation entre microfilarémie à *Loa* et surmortalité. Les travaux sur la loase se poursuivent (voir section **Morbidité associée à la loase**).

Concernant les traitements, nos travaux portent notamment sur la

prévention des effets secondaires graves auxquels sont exposés les sujets fortement infectés par *Loa* lors des traitements de masse par ivermectine. Nous avons été les premiers à évaluer la sécurité et l'efficacité du lévamisole et de la moxidectine chez des personnes infectées par *Loa* et d'autres essais sont en cours (voir section **Exploration des nouveaux traitements de l'onchocercose**).

Elles aussi souvent négligées, les infections fongiques connaissent un regain d'intérêt. Les processus d'émergence de ces nouveaux pathogènes restent flous. Depuis 2022, les levures des genres *Cryptococcus* et *Candida* occupent les premiers rangs dans la liste OMS des pathogènes fongiques d'intérêts prioritaires en recherche et santé publique. Tom Chiller, responsable du CDC's *Mycotic Diseases Branch*, annonce en 2023 l'avènement d'une « apocalypse fongique ». Depuis plus de 25 ans, le groupe « Infections parasitaires et fongiques » explore l'épidémiologie moléculaire, la résistance et l'émergence de ces levures. Par une approche *One Health*, nous étudions les effets de l'anthropisation sur cette émergence (voir section **Mycologie**).

Sebastien Bertout .
Michel Boussinesq



AU SOMMAIRE

page 1
Edito

page 2

Morbidité associée à la loase

Exploration des Nouveaux Traitements de l'Onchocercose

page 3

Pesticides agricoles et acquisition de résistance chez *Cryptococcus*

Zoom sur les gènes de *Loa loa*

page 4

Références

Liens sur la toile

Gardons le contact



MORBIDITÉ ASSOCIÉE À LA LOASE

Présente uniquement en Afrique centrale, la loase est considérée comme une source de « gêne » par la population locale, comme « exotique » par les médecins exerçant hors d'Afrique, et comme relativement bénigne par les autorités sanitaires. Cependant, nous avons mis en évidence au Cameroun et en République du Congo une corrélation entre la densité des stades larvaires (microfilaires) de *Loa loa* dans le sang et un excès de mortalité. Le projet MorLo (financement ERC) vise à mesurer la fréquence et la sévérité des complications associées à la loase pouvant expliquer ce résultat.

En 2022, une cohorte en population générale a été mise en place au Congo pour évaluer, notamment, si les sujets souffrant de loase ont une rate bien fonctionnelle. Les sujets souffrant d'hyposplénisme étant prédisposés à développer des infections sévères à germes encapsulés, l'existence d'un lien pourrait conduire à la mise en place de recommandations vaccinales spécifiques.

Les multiples examens menés sur cette cohorte ont déjà permis de démontrer une relation forte entre densité microfilarienne à *Loa* et intensité de la protéinurie, suggérant une altération rénale potentiellement sévère. On estime que 30 % des cas de protéinurie seraient attribuables à la loase. Par ailleurs, les participants les plus fortement parasités ont un score neurocognitif significativement altéré. Enfin, l'impact potentiel de la loase sur le système cardiovasculaire a été évalué par la mesure de la rigidité vasculaire. Les premiers résultats semblent en faveur d'un impact négatif. S'ils sont confirmés, la loase pourrait alors être considérée comme un authentique facteur de risque cardiovasculaire.



© Cohorte Congo-Philippes CX50-Dr Valentin Dupasquier - Echographie transthoracique

Par ailleurs, une étude transversale est réalisée au Cameroun. Celle-ci permettra d'évaluer les taux de prévalence de nombreuses affections (cardiovasculaires dont fibrose endomyocardique, rénale, splénique et parasitaire) associées ou non à la loase, et d'affiner nos hypothèses concernant le rôle des microfilaires de *Loa* sur les complications cliniques.

Les résultats issus de ce projet permettront d'étayer un dossier plaidant pour la reconnaissance par l'OMS de la loase comme MTN.

Contact : Cedric Chesnais cedric.chesnais@ird.fr

EXPLORATION DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'ONCHOCERCOSE



© IRD - Parasite de l'onchocercose

La lutte contre l'onchocercose s'appuie essentiellement sur l'administration annuelle d'ivermectine à tous les individus de 5 ans et plus vivant en zone d'endémie. La coexistence de la loase dans certaines de ces zones entraîne des problèmes particuliers. En effet, les personnes fortement parasitées par *L. loa* peuvent développer des effets secondaires graves (ESG) lorsqu'elles reçoivent de l'ivermectine. Diverses alternatives au traitement de masse par ivermectine sont explorées pour lutter contre l'onchocercose, dont le traitement sélectif, l'utilisation d'autres molécules que l'ivermectine ou encore la lutte antivectorielle. Une approche consisterait à administrer à l'ensemble de la population un « pré-traitement » avec un médicament réduisant progressivement la microfilarémie à *L. loa* en dessous du seuil de risque associé aux ESG post-ivermectine. Le lévamisole, actif sur les géohelminthiases, est sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS mais n'est guère utilisé du fait de son efficacité moindre comparée aux benzimidazolés. En 2021, nous avons démontré, lors d'un essai, la très bonne tolérance du lévamisole en prise unique chez des individus fortement infectés par *L. loa*. Cependant, l'efficacité des doses testées étant insuffisante pour réduire suffisamment les densités sanguines de *L. loa*, un deuxième essai est en préparation pour évaluer l'effet de cures de lévamisole étalées sur 3 et 5 jours.



© Département de la Lékoumou - Réunion avec les acteurs impliqués

Parallèlement, deux autres projets sont en cours. L'un vise à évaluer l'efficacité prophylactique de traitements trimestriels par ivermectine, moxidectine ou albendazole sur l'onchocercose et la loase chez des individus non infectés vivant en zone endémique. Ce protocole pourrait réduire les nouvelles infections et protéger partiellement les visiteurs temporaires des zones endémiques. L'autre projet examine l'efficacité d'une cure de trois semaines par albendazole sur des sujets présentant une forte microfilarémie à *L. loa*. Ces projets visent à élaborer des solutions pour résoudre la problématique des zones de coendémie onchocercose-loase.

Contact : *Jeremy Campillo* jeremy.campillo@ird.fr

PESTICIDES AGRICOLES ET ACQUISITION DE RÉSISTANCE CHEZ *CRYPTOCOCCUS*

La cryptococcose neuroméningée est une maladie grave des PvVIH occasionnée par des levures environnementales appartenant à deux complexes d'espèces, *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*. Mal connue, elle est pourtant responsable de 110 000 décès annuels à travers le monde dont 90% en Afrique Subsaharienne. Sa prise en charge est rendue compliquée par un accès limité aux antifongiques nécessaires à sa prise en charge, à l'exception du fluconazole (FCZ). Les échecs thérapeutiques sont fréquents et le nombre de souches résistantes au FCZ est en augmentation, y compris chez des patients naïfs pour cette molécule. Cette résistance, souvent acquise lors du traitement, pourrait également avoir comme origine l'exposition des levures dans l'environnement à des pesticides agricoles de la même famille chimique que le FCZ. L'équipe « Infections parasitaires et fongiques » vise à clarifier cette hypothèse.

Une première étude in vitro a permis de montrer que l'exposition de colonies de *C. neoformans* à 7 fongicides azolés communément utilisés en agriculture induit l'acquisition d'une résistance au FCZ chez cette levure. Des résistances croisées aux autres azolés médicaux comme le voriconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'isavuconazole sont également observées.

Ces résultats ont été confirmés secondairement sur les levures du complexe d'espèces *C. gattii*. Des prélèvements effectués sur des cultures d'exportations en Côte d'Ivoire (banane et cacao) traitées avec des fongicides et comparées à des cultures non traitées confirment cette observation (étude sur financement MOPGA4).

C'est encore une fois la démonstration que des activités anthropiques peuvent avoir une influence sur la santé des patients et la distribution/acquisition de résistances chez des pathogènes fongiques. Ceci est d'autant plus important pour les pays du Sud, à forte proportion de PvVIH et hautement dépendants d'une agriculture de rente.

Contacts : *Virginie Bellet* virginie.bellet@umontpellier.fr
Pascal Drakulovski pascal.drakulovski@umontpellier.fr

ZOOM SUR... ZOOM SUR LES GÈNES DE *LOA* POUR MIEUX COMPRENDRE SON CYCLE DE VIE ET SA DISPERSION EN AFRIQUE

En complément des études cliniques et thérapeutiques sur la loase (voir blocs précédents), notre équipe étudie également la diversité génétique de *L. loa*. Bien que ce parasite ait été décrit dès la fin du 18ème siècle, de nombreux aspects de son cycle de vie et de transmission demeurent méconnus. Ainsi, à l'heure actuelle, nous ne sommes pas en mesure de quantifier le nombre de vers adultes (qui mesurent de 3 à 7 cm et peuvent vivre jusqu'à 20 ans) hébergés par un individu parasité. En étudiant la variabilité génétique des stades embryonnaires (microfilaires) facilement échantillonnables dans la circulation sanguine, et notamment leur degré de consanguinité, nous pourrions estimer le nombre de vers adultes ayant contribué à produire cette descendance.

Cette approche de génétique des populations sera également appliquée à l'échelle du continent africain afin de mieux définir ses zones de transmission. En effet, la filaire *Loa* est présente dans une dizaine de pays d'Afrique centrale formant une bande traversant le continent d'est en ouest et délimitée par le Sahara au nord et la Zambie au sud. En comparant des échantillons provenant de différentes zones géographiques, nous chercherons à savoir si ce parasite est génétiquement homogène sur toute son aire de distribution ou bien si des phénomènes d'isolation géographique ou écologique ont eu lieu. Ces aspects sont importants si nous voulons pouvoir définir des méthodes de lutte appropriées. Il sera par exemple plus aisé de s'attaquer à des petits foyers isolés qu'à une immense zone de transmission.

Enfin, nous saisissons l'opportunité des essais cliniques menés par l'équipe MTN sur ce parasite pour tenter d'identifier des gènes ou des complexes génétiques associés à la sensibilité aux différents médicaments testés (ivermectine, moxidectine, albendazole et lévamisole).

Ce projet LoaGen, financé par l'ANR, est mené en collaboration avec l'unité de recherche DIADE et nos partenaires de la République du Congo et du Cameroun.

Contact : *Sebastien Pion* sebastien.pion@ird.fr

POINTS SUR LES TRAITEMENTS

Stratégies alternatives de traitement contre l'onchocercose en zone de coendémicité pour la loase :

- **Projet EOLoa (ANR)** : Evaluations de l'efficacité et de la sécurité deux molécules (lévamisole et moxidectine) sur la loase ; et évaluation d'un outil diagnostique non invasif pour l'onchocercose (patch cutané à base de diéthylcarbamazine).

Contact : cedric.chesnais@ird.fr

- **Projet STOP-FiLAR (ANR)** : Seeking Therapeutic Options to Prevent Filarial infections and post-Ivermectin Loa-related Adverse Reactions.

Contact : jeremy.campillo@ird.fr

Vers la reconnaissance de la loase comme Maladie Tropicale Négligée :

- **Projet MorLo (ERC)** : Evaluations de la mortalité et de la morbidité associées à la loase.

Contact : cedric.chesnais@ird.fr

RÉFÉRENCES

Campillo JT, Hemilembolo MC, Pion SDS, Lebredonchel E, Dupasquier V, Boullé C, Rancé LG, Boussinesq M, Missamou F, Chesnais CB. Association between blood *Loa loa* microfilarial density and proteinuria levels in a rural area of the Republic of Congo (MorLo): a population-based cross-sectional study. *Lancet Microbe*. 2023 e704-e710. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00142-8.

Checkouri T, Missamou F, **Pion SDS, Bikita P, Hemilembolo MC, Boussinesq M, Chesnais CB, Campillo JT.** Association between altered cognition and *Loa loa* microfilaremia: First evidence from a cross-sectional study in a rural area of the Republic of Congo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17: e0011430.

Drakulovski P, Krasteva D, Bellet V, Randazzo S, Roger F, Pottier C, Bertout S. Exposure of *Cryptococcus neoformans* to Seven Commonly Used Agricultural Azole Fungicides Induces Resistance to Fluconazole as Well as Cross-Resistance to Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole and Isavuconazole. *Pathogens*. 2023;12: 662

LIENS SUR LA TOILE

<https://espen.afro.who.int/>

<https://www.ntd-researchgroup.com/>

<https://twitter.com/MycoMed34>

Voir toutes nos publications sur :

<https://transvihmi.ird.fr/articles-scientifiques/>

GARDONS LE CONTACT

CAMEROUN

Centre de recherche sur les maladies émergentes et réémergentes (Cremer)
/Institut médical de recherches Médicales et Etude des Plantes Médicinales (IMPM)
Dr. Charles KOUANFACK
Dr. Ahidjo AYOUBA
charleskouanfack@yahoo.fr
ahidjo.ayouba@ird.fr

Site ANRS-MIE

Pr. Eric DELAPORTE
eric.delaporte@ird.fr
Pr. Anne-Cécile ZOUNG-ZANYI
BISSEK annezkbissek@yahoo.fr

FRANCE

IRD UMI233 - INSERM U1175 - UM
Pr. Eric DELAPORTE
eric.delaporte@ird.fr

GUINEE

Centre de recherche et de formation en infectiologie de Guinée (CERFIG)
Plateforme Internationale de Recherche en Santé Globale (PRISME)
Dr. Touré ABDOULAYE
abdoulaye.toure@insp-guinee.org

REP. DEMOCRA. DU CONGO

Institut National de Recherche

Biomédicales (INRB)/ Université de Kinshasa/ PRISME

Dr. Steve AHUKA-MUNDEKE
amsteve04@yahoo.fr
SENEGAL
Centre regional de Recherche et de Prise en Charge Clinique de Fann (CRCF)/Site ANRS-MIE
Dr. Ibra NDOYE
ibra.ndoye@yahoo.fr
Dr. Bernard TAVERNE
bernard.taverne@ird.fr



www.transvihmi.ird.fr



www.facebook.com/umi233transvihmi



www.twitter.com/transvihmi



www.linkedin.com/in/umi-transvihmi

