

SOMMAIRE

Revue de la documentation pertinente sur le virus simien 40 (SV40) publiée entre juillet 2000 et novembre 2002 : Mise à jour de l'article sur le virus simien 40 de juillet 2000, en présentant les plus récentes découvertes sur les aspects zoonotiques du SV40 et toute relation relevée par rapport à la sécurité du sang.

En juillet 2000, un article examinant le virus du singe rhésus, le virus simien 40 (SV40) et sa relation au vaccin antipoliomyélitique au Canada entre 1955 et 1962 a été préparé pour Santé Canada. Le SV40 est un membre de la famille des virus nommée polyomavirus. Cet article faisait une revue de la documentation publiée à ce jour et examinait le SV40 et un lien possible au développement de certains types rares de cancer. Au début de 2002, une étude fournissant de nouveaux renseignements a été publiée dans le journal britannique 'The Lancet'. Cette étude indiquait que le SV40 était associé à un type de cancer nommé lymphome non hodgkinien (Vilchez RA, et al. 2002). Santé Canada a déterminé qu'une revue de mise à jour de la documentation publiée après juillet 2000 était requise.

La recherche dans la documentation publiée visait à s'assurer que les documents trouvés fourniraient des articles et des communications offrant des renseignements utiles et convaincants pour éclairer tout futur processus de prise de décisions. Le présent sommaire, bien qu'il ne touche pas tous les aspects des résultats, décrit les grandes lignes des résultats de cette recherche qui sont d'intérêt général.

Le SV40 continue à se manifester dans les populations mondiales, à des taux d'incidence variables. Il est difficile d'extrapoler à la population en général en raison de la taille des échantillons et des groupes de population utilisés dans les études à ce jour. Il est difficile également de faire des conjectures d'une partie du monde à l'autre en raison des différences régionales, qui peuvent affecter l'interprétation des résultats. Il en est ainsi dans certains cas en raison de la disponibilité limitée de spécimens, de facteurs territoriaux ou d'autres facteurs inconnus. Ainsi, le mésothéliome pleural malin (MM) est un des types de cancer historiquement associé à la présence du SV40. Plusieurs études publiées pendant la période de la revue ont examiné la présence du SV40 dans les tumeurs MM. En Italie, on a trouvé le SV40 dans 53 % d'un type de MM examiné (Procopio A, et al. 2000), tandis qu'en Belgique, aucune des douze études de spécimens n'indiquait la présence du SV40 (Hubner et al, 2002).

Aujourd'hui, on sait que le SV40 est présent chez des enfants trop jeunes pour avoir été exposés aux vaccins antipoliomyélitiques, bien que les sources de ces infections au SV40 sont inconnues. On suppose que le virus est transmis entre humains. Plusieurs études ont détecté des signes dans des tumeurs humaines, y compris dans des tumeurs cérébrales, des mésothéliomes (MM) et des ostéosarcomes chez des enfants et des adultes (Butel JS. 2000).

Des préoccupations au sujet de la possibilité d'une contamination environnementale ont motivé l'étude des échantillons des eaux usées provenant de l'Espagne, de la France, de l'Afrique du Sud et de la Suède. Aucun des échantillons examinés ne contenait de SV40 (Boffil-Mas S, et al.

2000). Dans un bref rapport d'une présentation faite en juillet 2002, le même groupe a ensuite étudié trois régions dans le nord de l'Inde. Les régions choisies étaient des habitats de singes dans l'arrière-pays, des villes où il y avait des singes en liberté et Calcutta, ville à l'extérieur de leur habitat. Les échantillons d'eaux usées des trois régions ont testé positifs pour le SV40. Les chercheurs croient que le taux élevé de SV40 dans les eaux usées de Calcutta suggère que le SV40 est transmis entre les humains (Vastag B. 2002).

La découverte du SV40 dans des tumeurs autres que les mésothéliomes malins a aussi été examinée. Ainsi, la découverte de fragments d'ADN SV40 dans des tumeurs a provoqué une étude de suivi d'un groupe de 1073 personnes aux États-Unis, que l'on sait avoir reçu le vaccin antipoliomyélitique contaminé au SV40. Quarante-quatre décès s'étaient produits dans ce groupe au cours de la période en question. De ces décès, quatre étaient attribuables au cancer. Deux décès attribuables au cancer des testicules étaient plus élevés que prévu (Carroll-Pankhurst C, et al. 2001). Plus particulièrement, des échantillons de tumeurs épépendymaires (membrane autour du cerveau et de la moelle épinière) ont été étudiés en Allemagne. Trois tumeurs sur 62 comprenaient des séquences du SV40. Ici encore, des différences régionales d'exposition au SV40 peuvent expliquer la prévalence relativement peu élevée des tumeurs associées aux séquences du SV40 trouvées, par rapport à celles trouvées dans des études précédentes effectuées aux É.-U., en Italie et en Suisse (Reuther FJ, et al. 2001).

Les études du lymphome non hodgkinien (cancer des tissus lymphoïdes) (Shivapurkar N, et al. 2002. Vilchez RA, et al. Lancet, 2002) soulignent l'importance de continuer à étudier et à examiner d'autres types de cancers avec lesquels le SV40 peut être associé. Le lymphome non hodgkinien (LNH) est une malignité commune chez les patients infectés au VIH (sida). Des échantillons de personnes séropositives pour le VIH et séronégatives pour le VIH ont été testés. Le SV40 a été détecté dans 23 % des spécimens LNH associés au sida seulement (Vilchez RA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002). Dans l'étude publiée dans le Lancet, Vilchez RA, et al (2002) a aussi examiné des spécimens du lymphome non hodgkinien (LNH) systémique et des spécimens lymphoïdes non malins provenant de patients séropositifs pour le VIH et de patients non infectés par le VIH. Des échantillons de cancer du colon et du sein ont été utilisés comme contrôles. Des séquences d'antigène du SV40 associés aux tumeurs ont été trouvées dans 64 des 154 lymphomes non hodgkiniens et les taux étaient semblables pour les patients séropositifs pour le VIH et séronégatifs pour le VIH. Aucun des autres échantillons ne montrait la présence du SV40. Shivapurkar N, et al (2002) étaient d'avis que le SV40 pourrait être un cofacteur dans le LNH. Leur étude a examiné l'association du SV40 dans les lymphomes non hodgkiniens et d'autres tumeurs chez les humains dans le nord du Texas, aux États-Unis. Quarante-trois pour cent des lymphomes non hodgkiniens étaient positifs pour le SV40. Trois des huit cas de lymphome non hodgkinien se sont produits chez des patients nés après 1963, la dernière année connue de la contamination au SV40 des vaccins antipoliomyélitiques aux États-Unis.

Un antigène est une substance qui, lorsqu'elle est introduite dans le corps, stimule la production d'un anticorps. L'antigénicité du SV40 est une question intéressante. S'il est faiblement antigénique (incapable de stimuler une réaction), les personnes infectées pourraient ne pas produire des niveaux détectables d'anticorps. Il est aussi possible que le SV40 soit transmis peu

efficacement entre humains ou il se peut qu'il n'y ait que des expositions accidentelles (Lednický JA, et al. 2001). Ils ont décrit les caractéristiques d'un antigène associé à une tumeur (petits et gros antigènes 'T' du SV40) qui peuvent faire en sorte que les cellules normales se transforment en cellules cancéreuses. Un antigène associé aux tumeurs, l'oncoprotéine SV40, a été observé dans certaines tumeurs (Butel JS. 2000).

Des séquences d'antigène du SV40 associé aux tumeurs ont été trouvées dans 29 % de la couche leuco-plaquettaire des échantillons de sang de donneurs (Martini F et al. 2002). De la même façon, des anticorps neutralisant du SV40 et de l'ADN du SV40 ont été trouvés dans des patients, adultes et enfants respectivement, ayant subi une transplantation du rein (Kwak EJ, et al. 2002). L'ADN SV40 a aussi été trouvé dans l'urine, le sang et les reins d'adultes atteints de hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique (maladie des reins). De plus, la présence du SV40 chez les enfants augmente avec l'âge et était fortement associée à la transplantation du rein. On ne comprend pas très bien l'effet de la présence de séquences d'antigène du SV40 associé aux tumeurs et d'anticorps dans le sang et les tissus des donneurs.

Plusieurs auteurs décrivent les limites des diagnostics présentement disponibles, y compris les limitations de la sensibilité (la capacité d'un test de détecter une infection lorsqu'une infection existe vraiment), l'incapacité à distinguer facilement entre trois polyomavirus (SV40 et deux polyomavirus humains semblables) et le potentiel de confusion avec d'autres infections virales (p. ex. le cytomégalovirus). Le besoin de développer des thérapies antivirales particulières est aussi discuté brièvement (Kwak EJ, et al. 2002; Carbone M. 2001; Stratton K, et al. 2002). L'élaboration de tests sensibles et particuliers permettrait des études plus poussées pour déterminer la véritable prévalence d'infections du SV40 et de déterminer si le SV40 peut être transmis de personne à personne.

La précision des essais exécutés par neuf laboratoires a été étudiée par Strickler HD (2001). L'enquête visait à évaluer la sensibilité, la spécificité (la capacité d'un test de détecter une absence d'infection lorsqu'il n'y a pas d'infection) et la reproductibilité (jusqu'à quel point les résultats du test peuvent être reproduits) des tests actuels pour la détection du SV40. Chaque laboratoire a reçu des positifs connus, des négatifs connus, des échantillons de mésothéliome humain et de poumon humain normal. L'ensemble des résultats indique que la plupart des essais en laboratoire du SV40 utilisés étaient sensibles, précis et reproductibles, mais aucun des essais ne montrait, d'une manière reproductible, la présence d'ADN SV40 dans le mésothéliome humain ou les spécimens pulmonaires normaux. Les auteurs recommandent d'autres études pour déterminer les divergences entre les résultats de cette étude et d'autres.

Il existe encore des limitations dans les méthodes d'essai en laboratoire présentement utilisées. Plusieurs des études et des revues soulignent que c'est un problème important et suggèrent qu'il faut de meilleurs tests dont la sensibilité et la spécificité sont fiables. La recommandation par le Comité de l'Institut de médecine (Stratton K, et al. 2002) de ne pas exécuter d'autres études de population de personnes potentiellement exposées au vaccin antipoliomyélitique avant de résoudre certains des problèmes techniques est intéressante, compte tenu de la suggestion dans certains documents revus au sujet de la nécessité d'autres études épidémiologiques (Nelson NJ.

2001. Klein G, et al. 2002).

Pour conclure, aucun lien solide n'a établi le SV40 comme une cause de cancer chez les humains, bien que des séquences d'un antigène du SV40 ont été associées avec plusieurs types de tumeurs. À l'instar du rapport de juillet 2000, des études publiées plus récemment continuent à ne montrer aucune preuve d'une augmentation significative des taux de cancer. Le rapport précédent fait remarquer que chez les hamsters, on peut voir des différences en raison des routes d'infection, de la dose du virus, de l'âge lors de l'infection et des influences d'autres facteurs chimiques, physiques, environnementaux ou d'autres éléments viraux. Les répercussions de ces effets sur les humains ne sont pas encore claires.

Il demeure important de continuer la recherche sur le SV40, puisqu'il pourrait encore se révéler être un cofacteur dans le développement de certains types de cancers.

On suppose que le virus est transmis entre humains, mais on ne sait pas si cette transmission avait lieu avant l'utilisation du vaccin antipoliomyélitique à la fin des années 1950 et au début des années 1960 ou si elle résulte de son utilisation. Aucune étude n'a confirmé de manière satisfaisante si le SV40 que l'on trouve dans la population humaine provient d'un vaccin antipoliomyélitique contaminé ou d'une autre source et les études épidémiologiques à ce jour n'ont pas déterminé si le vaccin antipoliomyélitique contaminé par le SV40 a causé ou n'a pas causé de cancer chez ceux qui l'ont reçu.

Références :

Bofill-Mas S, Pina S, Girones R.

Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage. [Documenter les modèles épidémiologiques des polyomavirus dans les populations humaines en étudiant leur présence dans les eaux usées des milieux urbains.]
Appl Environ Microbiol. 2000 Jan;66(1):238-45.

Butel JS.

Simian virus 40, poliovirus vaccines, and human cancer: research progress versus media and public interests. [Le virus simien 40, les vaccins antipoliomyélitiques et le cancer chez les humains : progrès de la recherche comparé à l'intérêt des médias et du public.]
Bull World Health Organ. 2000;78(2):195-8.

Carbone M.

Introduction.
Semin Cancer Biol. 2001 Feb;11(1):1-3.

Carroll-Pankhurst C, Engels EA, Strickler HD, Goedert JJ, Wagner J, Mortimer EA Jr.

Thirty-five year mortality following receipt of SV40- contaminated polio vaccine during the neonatal period. [Les mortalités sur trente-cinq ans à la suite de la réception du vaccin antipoliomyélitique contaminé du SV40 au cours de la période néonatale.]
Br J Cancer. 2001 Nov 2;85(9):1295-7.

Hubner R, Van ME.

Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). [Nouvelle évaluation de la forte association entre le virus simien 40 et le mésothéliome pleura malin.]
Cancer Causes Control. 2002 Mar;13(2):121-9.

Klein G, Powers A, Croce C.

Association of SV40 with human tumors. [Association du SV40 aux tumeurs chez les humains.]
Oncogene. 2002 Feb 14;21(8):1141-9.

Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S.

Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. [Pathogenèse et gestion d'une infection du polyomavirus chez les transplantés.]
Clin Infect Dis. 2002 Nov 1;35(9):1081-7.

Lednicky JA, Butel JS.

Simian virus 40 regulatory region structural diversity and the association of viral archetypal regulatory regions with human brain tumors. [Diversité structurelle de la région réglementaire du virus simien 40 et l'association des régions réglementaires d'archétype viral avec les tumeurs cérébrales chez les humains.]
Semin Cancer Biol. 2001 Feb;11(1):39-47.

Martini F, Lazzarin L, Iaccheri L, Vignocchi B, Finocchiaro G, Magnani I, Serra M, Scotlandi K, Barbanti-Brodano G, Tognon M.

Different simian virus 40 genomic regions and sequences homologous with SV40 large T antigen in DNA of human brain and bone tumors and of leukocytes from blood donors. [Différentes régions et séquences génomiques du virus simien 40 homologue à l'antigène SV40 à gros T dans l'ADN des tumeurs cérébrales et osseuses chez les humains et aux leucocytes des donneurs de sang.]
Cancer. 2002 Feb 15;94(4):1037-48.

Nelson NJ.

Debate on the link between SV40 and human cancer continues. [Le débat sur le lien entre le SV40 et le cancer chez les humains continue.]

J Natl Cancer Inst. 2001 Sep 5;93(17):1284-6.

Procopio A, Strizzi L, Vianale G, Betta P, Puntoni R, Fontana V, Tassi G, Gareri F, Mutti L.

Simian virus-40 sequences are a negative prognostic cofactor in patients with malignant pleural mesothelioma. [Les séquences du virus simien 40 sont un cofacteur de pronostic négatif chez les patients atteints d'un mésothéliome pleura malin.]

Genes Chromosomes Cancer. 2000 Oct;29(2):173-9.

Reuther FJ, Lohler J, Herms J, Hugo HH, Schindler C, Leithauser F, Melzner I, Moller P, Scheil S.

Low incidence of SV40-like sequences in ependymal tumours. [Faible incidence des séquences semblables au SV40 dans les tumeurs épandymaires.]

J Pathol. 2001 Dec;195(5):580-5.

Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, Scheuermann RH, Xu Y, McKenna RW, Milchgrub S, Kroft SH, Feng Z, Gazdar AF.

Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. [La présence de séquences d'ADN du virus simien 40 dans les lymphomes chez les humains.]

Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):851-2.

Stratton K, Almario DA, McCormick MC, Eds.

Immunization Safety Review: SV40 Contamination of Polio Vaccine and Cancer. [Revue de l'innocuité de l'immunisation : La contamination du vaccin antipoliomyélitique par le SV40 et le cancer.]

Pub: National Academies Press, Washington, DC. Institute of Medicine. Immunization Safety Review Committee. Octobre 2002.

Strickler HD.

A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. [Une évaluation des essais de laboratoire pour la détection de l'ADN du SV40 dans plusieurs centres et les résultats dans des spécimens de mésothéliome masqués.]

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 May;10(5):523-32.

Vastag B.

Sewage yields clues to SV40 transmission. [Les eaux usées donnent des indices sur la transmission du SV40.]

JAMA 2002 Sep 18;288(11):1337-8.

Vilchez RA, Madden CR, Kozinetz CA, Halvorson SJ, White ZS, Jorgensen JL, Finch CJ, Butel JS.

Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. [L'association entre le virus simien 40 et le lymphome non hodgkinien.]

Lancet. 2002 mar 9;359(9309):817-23.

Vilchez RA, Lednicka JA, Halvorson SJ, White ZS, Kozinetz CA, Butel JS.

Detection of polyomavirus simian virus 40 tumor antigen DNA in AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma. [La détection d'ADN de l'antigène du polyomavirus du virus simien 40 dans une tumeur d'un lymphome non hodgkinien systémique associé au sida.]

J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Feb 1;29(2):109-16.