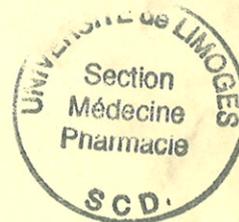


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2002-2003

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 114083 5

ESE N° 330 / 1 / 1

LE TRAITEMENT DES HELMINTHOSES EN FRANCE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le : 15 Septembre 2003

PAR

. Aurélie, FABRE

. née le 29/01/1980 à SETE (34)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur G. DREYFUSS

- président

Mme. le Professeur M-L. DARDE (Directeur de thèse)

- juge

M. le Professeur J. BUXERAUD

- juge

Je remercie le professeur Marie-Laure Dardé ; l'intérêt d'un stage effectué dans son service m'a convaincu de choisir la parasitologie comme matière de thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude pour le soutien qu'elle m'a apporté tout au long de ce travail.

Je remercie également le professeur Gilles Dreyfuss d'avoir accepté la présidence de mon jury et de m'avoir proposé son aide pour mon exposé. La clarté de son enseignement m'a permis d'aborder cette matière avec agrément.

Je remercie le professeur Jacques Buxeraud d'avoir bien voulu m'accorder du temps pour faire partie de mon jury. La chimie thérapeutique faisant partie intégrante de cette thèse, sa présence était nécessaire.

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELABASSE Sylvie	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE

LIAGRE Bertrand
LOTFI Hayat
MOREAU Jeanne
PARTOUCHE Christian
ROUSSEAU Annick
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
VIANA Marylène
VIGNOLES Philippe

SCIENCES BIOLOGIQUES
TOXICOLOGIE
IMMUNOLOGIE
PHYSIOLOGIE
BIOMATHEMATIQUES
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique

PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER

POUGET Christelle
RIAHI DEHKORDI Homayoun
TALLET Dominique

CHIMIE THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE - PARASITOLOGIE
PHARMACOLOGIE

PLAN

INTRODUCTION

CLASSIFICATION DES MOLECULES ANTIHELMINTHIQUES SELON LEUR MODE D'ACTION

Les molécules agissant sur le système neurologique des helminthes

Ivermectine

Pipérazine

Diéthylcarbamazine

Pamoate de pyrantel

Les inhibiteurs du système microtubulaire

Benzimidazolés (albendazole, flubendazole, triclabendazole)

Les molécules inclassables

Praziquantel

Niclosamide

Pamoate de pyrvinium

LE TRAITEMENT DES HELMINTHOSES

Distomatoses

Bilharzioses

Cestodoses

Nématodoses intestinales

Filarioses

LES MOLECULES ANTIHELMINTHIQUES RETIREES DU MARCHE FRANÇAIS

Benzimidazolés

Oxamniquine

Déhydroémétine

Lévamisole

Sels de pipérazine

CONCLUSION

TABLEAU RECAPITULATIF

INTRODUCTION

Fréquence et diversité des helminthoses

Les helminthoses posent un problème majeur de santé publique au niveau mondial.

Quelques chiffres pourront nous démontrer l'importance de leur fréquence et leur diversité :

- A l'heure actuelle, environ 10 % de la population mondiale est atteinte d'une helminthose (Crompton, 1999).
 - par exemple, selon l'OMS, en 1997, les trématodes transmis par voie orale auraient causé la mort de 10 000 personnes à travers le monde.
 - en 1997 toujours, 20 000 des 200 millions de malades atteints de bilharziose sont décédés de cette maladie.
 - en 1995 et 1997, sur 18 millions de personnes infectées par *Onchocercus volvulus*, 45 000 en sont morts.

- Il existe 342 espèces d'helminthes pouvant affecter l'Homme, cependant, un grand nombre d'entre elles sont des exemples de pseudo-parasitisme, et n'ont pas de réel impact sur la santé publique (Crompton, 1999).

Des gravités diverses

Si les helminthoses sont fréquentes et très variées, on peut dire que ces parasitoses n'ont pas toutes le même impact sur la santé individuelle ou sur la santé publique :

- Certaines helminthoses posent de réels problèmes du fait de leur gravité directe. C'est le cas de l'onchocercose, qui cause la cécité de milliers de personnes en Afrique sub-saharienne, en Amérique centrale et en Amérique du sud ; des filarioses responsables d'éléphantiasis...
- D'autres sont théoriquement nettement plus bénignes, comme les taeniasis, les ankylostomoses, mais méritent toutefois d'être prises en compte, car la présence de ces parasites chez l'Homme peut être responsable d'effets délétères indirects :
 - détournement des nutriments (taenias), et donc affaiblissement des malades.
 - anémie, due aux repas sanguins (notamment des ankylostomes). Ce type d'anémie sera d'autant plus grave chez les enfants car il peut entraîner un retard de leur croissance et de leur développement intellectuel.
- Certaines, enfin, peuvent se révéler bénignes dans certains cas, mais graves dans d'autres. C'est le cas de l'ascaridiose. Cette infection peut être asymptomatique si le nombre de parasites est faible. Elle peut générer des obstructions intestinales et ainsi mettre en jeu la vie des patients, si le nombre de parasites est plus élevé.

Répartition géographique des helminthoses

Bien que les helminthoses soient ubiquitaires, leur fréquence et leur diversité sont plus importantes dans les zones tropicales et sub-tropicales, où elles constituent un problème majeur, à la fois sur le plan économique, et sur celui de la santé :

- D'une part, le climat, avec des températures élevées ainsi qu'un fort taux d'humidité, est très favorable à la prolifération des helminthes.
- D'autre part, ces régions où sévissent les helminthoses coïncident la plupart du temps avec le tiers monde, concerné par l'hygiène précaire (logements insalubres, eau « sale », absence de sanitaires), la malnutrition, le manque d'accès aux soins et à l'éducation, ainsi que par l'inexistence d'un personnel adéquat.

Tout cela favorise le développement de nombreuses maladies, dont les helminthoses.

La pauvreté va souvent de pair avec les problèmes de santé. Dans le monde, c'est sans doute l'Afrique sub-saharienne qui est la plus touchée par les helminthoses.

Méthodes de contrôle

Pour enrayer le problème des helminthoses, comme celui de toutes les parasitoses en général, on dispose de différentes méthodes de contrôle (James et Gilles, 1985), l'idéal serait bien entendu de jouer sur tous les tableaux à la fois, ce qui est malheureusement très rarement possible :

- Le contrôle des vecteurs.
- Le contrôle des réservoirs d'hôtes intermédiaires.
- L'éducation des populations.
- L'utilisation des molécules chimiques : traitement et prophylaxie.

Depuis quelques années, beaucoup d'efforts ont été faits pour diminuer la morbidité due aux helminthoses. Des programmes de traitement de masse dans les populations exposées à certaines helminthoses ont été lancés ou sont au moins recommandés par l'OMS :

- On peut citer par exemple le programme de lutte contre l'onchocercose, dans lequel l'ivermectine est incluse depuis 1987. Celle-ci permet à la fois de diminuer les charges parasitaires d'un sujet atteint, et de limiter la transmission de la maladie par les simuliés (Goa et coll., 1991). Grâce à ce programme, les 9 millions d'enfants estimés être nés depuis le début de l'opération ne sont pas, et ne seront jamais, exposés au risque de cécité onchocerquienne. De plus, 1,25 millions de personnes, qui étaient gravement touchées par ce parasite au début du programme ne sont plus exposées à ce risque (Samba, 1995).
- D'autres programmes existent : une dose par an de diéthylcarbamazine (DEC) et d'albendazole est préconisée pour le contrôle de filaires lymphatiques dans plusieurs régions d'endémies (Ravindran, 2002).
- Des programmes de lutte contre *Schistosoma haematobium* ont également été mis en place.
- Le Japon a lancé un programme national après la seconde guerre mondiale en vue de lutter contre l'ascaridiose. Suite au précédent programme, des campagnes intégrées, portant à la fois sur la nutrition et le contrôle des parasites ont été menées avec succès par la JOICFP (Japanese Organisation for International Coopération in Family Planning) (Crompton, 1999).
- Des efforts ont aussi été réalisés pour traiter les enfants, plus fragiles que les adultes, et souvent plus concernés par la mortalité causée par les helminthoses. Des programmes de traitement antihelminthique se sont développés pour les enfants scolarisés dans les années 1990. On peut citer par exemple, l'action menée en Inde en 1996, pendant laquelle 3 millions d'enfants ont reçu un traitement par albendazole (Crompton, 1999).

Evolution des traitements

Depuis une quarantaine d'années, des progrès concernant les traitements eux-mêmes ont été faits. Les nouvelles molécules sont plus efficaces et souvent plus sûres que les précédentes :

- L'ivermectine qui remplace la DEC dans le traitement de l'onchocercose a beaucoup moins d'effets secondaires que celle-ci.
- De même, dans le groupe des benzimidazolés, les molécules les plus récentes ont supplanté les anciennes comme le thiabendazole, souvent à cause de leur plus grande sûreté.

Cependant, ce développement ne suffit pas :

- On voit apparaître de plus en plus de résistances chez les fasciolicides (Fairweather et Boray, 1999), et notamment au triclabendazole, seule molécule utilisée en France dans le traitement de *Fasciola hepatica*.
- De même, certains schistosomes ne seraient plus aussi sensibles au praziquantel qu'avant, seul produit disponible pour traiter les bilharzioses en France.

En France, le nombre de molécules antihelminthiques commercialisées ne cesse de diminuer. Les molécules sont retirées du marché pour des raisons de rentabilité, aussi bien que pour de trop grands effets nocifs.

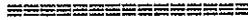
Ce phénomène laisse même parfois des vides dans les possibilités thérapeutiques. Par exemple, le retrait de la déhydroémétine dans le traitement de *F. hepatica*, qui a eu lieu avant l'apparition du triclabendazole, seule molécule aujourd'hui utilisée dans cette indication.

Nous devons donc compter sur les molécules existantes et rechercher leur meilleure utilisation possible.

Les helminthoses en France

Les helminthoses, en France, sont loin de poser les mêmes problèmes que dans les zones tropicales :

- Elles y sont moins nombreuses en terme de diversité et de prévalence : les helminthoses autochtones sont dues essentiellement à des tænia, des oxyures, moins souvent à *Fasciola hepatica*, beaucoup plus rarement encore à des ascaris, des anguillules ou encore des trichines... Les autres helminthoses ne sont observées que chez des sujets ayant séjourné dans les pays d'endémie.
- Elles y sont également souvent moins graves en raison d'un faible parasitisme, de la rareté du polyparasitisme et d'un accès aux soins facile.



Dans les lignes qui suivent, nous allons tout d'abord développer les modes d'action des différentes molécules antihelminthiques utilisées actuellement en France, de façon à les classer.

Par la suite, nous verrons les traitements à employer pour traiter les différentes helminthoses, ainsi que les problèmes qui se posent, en matière d'innocuité et de résistance.

Et enfin, nous rappellerons certains traitements antihelminthiques qui ne sont plus utilisés en France, à l'heure actuelle.

CLASSIFICATION DES

MOLECULES

ANTHELMINTHIQUES

SELON LEUR MODE

D'ACTION

LES MOLECULES AGISSANT SUR LE SYSTEME NEUROLOGIQUE DES HELMINTHES

Cette action est retrouvée principalement chez les molécules utilisées contre les nématodes, aussi bien chez les nématodes intestinaux que chez les filaires.

On développera ici :

- L'ivermectine, la pipérazine, et la DEC, qui ont en commun un mécanisme d'action GABAergique.
- Le pamoate de pyrantel, qui a une action cholinomimétique opposée à celle de la pipérazine.

Toutes ces molécules entraînent une paralysie du ver par blocage neuromusculaire.

Pour comprendre ce type de mécanisme d'action, il est nécessaire d'apporter quelques précisions sur le système neuromusculaire des nématodes, par opposition à celui des vertébrés. Pour cela nous allons développer l'action des neurotransmetteurs concernés : l'acétylcholine, le GABA et le glutamate.

Acétylcholine

Tout d'abord, l'acétylcholine est un neurotransmetteur excitateur, responsable de la contraction musculaire chez le nématode, tout comme chez l'Homme. Cependant, chez l'Homme, il existe différents récepteurs à l'acétylcholine, qui ont des rôles et des lieux d'implantation tout à fait différents. Chez les nématodes, l'acétylcholine n'a qu'un rôle dans la contraction musculaire.

Les récepteurs cholinergiques des helminthes sont similaires aux récepteurs cholinergiques ganglionnaires des vertébrés, ils sont de type nicotinique, mais les détails pharmacologiques sont différents (Pax et coll., 1996).

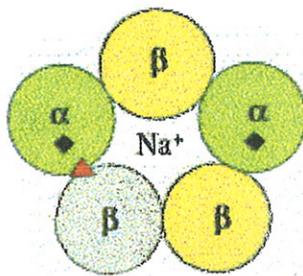
Détail des récepteurs :

Chez les vertébrés, les récepteurs à l'acétylcholine de type nicotinique sont des canaux cationiques de structure pentamérique. Ils sont formés de sous-unités α et non α .

Le site de liaison à l'acétylcholine se situe sur les sous-unités α . Les antihelminthiques ne se lient pas au même niveau. Il semble que le lévamisole se lie à ce récepteur à l'interface des unités α et non α .

Suivant les différents types de récepteurs que l'on retrouve chez les vertébrés, la composition des sous-unités varie.

Chez les nématodes, les sous-unités sont codées par trois gènes : un qui code pour les sous-unités α , qui est spécifique des nématodes, et deux qui codent pour les autres sous-unités, et qui sont homologues de ceux codant pour les sous-unités neuronales des vertébrés (Köhler, 2001).



▲ Site de liaison des antihelminthiques agonistes nicotiniques.
◆ Site de liaison de l'acétylcholine, situé sur les sous-unités α , homologues de celles des vertébrés.
Les cercles représentent les sous-unités protéiques.
Au centre se trouve le canal perméable au sodium.

Fig. 1. Récepteur nicotinique acétylcholinergique chez les nématodes. D'après Köhler, 2001.

Les sous-unités vertes sont homologues des sous-unités α des vertébrés, les jaunes et la grise sont homologues des sous-unités β des vertébrés, mais codées par deux gènes différents.

Fonctionnement de la synapse cholinergique :

L'influx nerveux arrive au niveau d'une synapse cholinergique et déclenche l'ouverture de canaux calciques. Le calcium entre alors dans la cellule et l'acétylcholine est évacuée des vésicules de la membrane pré-synaptique (étape 1 sur le schéma ci-dessous). Elle va se fixer au niveau de son récepteur post-synaptique, déclenchant l'ouverture du canal lié au récepteur, ce qui provoque la sortie de potassium et l'entrée de sodium (2). Ces échanges ioniques créent une dépolarisation, la sortie de calcium (4 ; 5) et une contraction musculaire.

Après son action, l'acétylcholine est captée et dégradée par les acétylcholinésterases, ou recaptée par la membrane pré-synaptique.

SYNAPSE NEURO-MUSCULAIRE : CONTRÔLE SEQUENTIEL DE L'OUVERTURE DES CANAUX IONIQUES

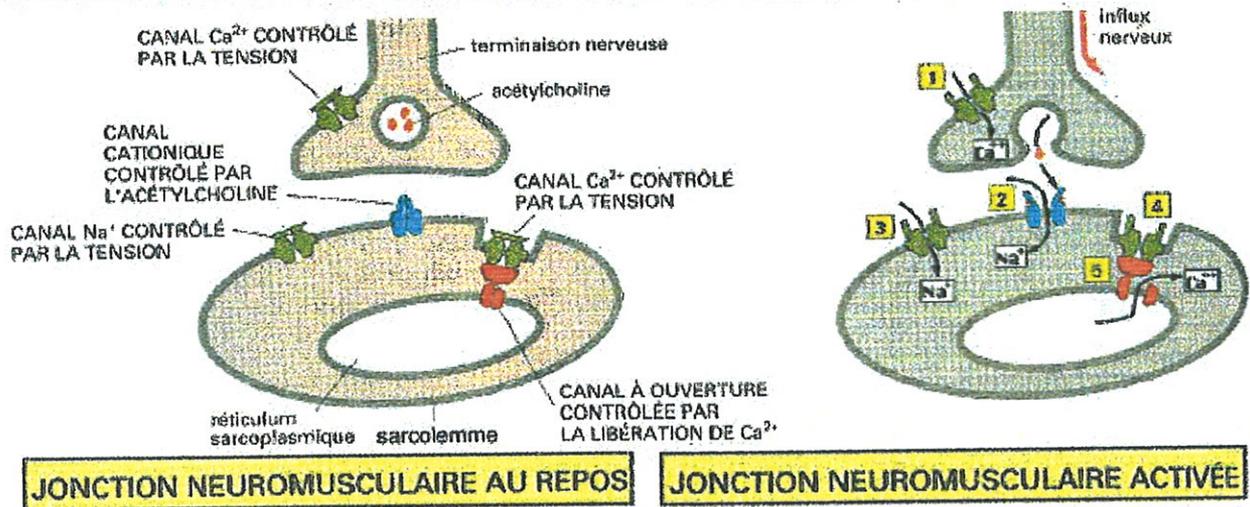


Fig. 2. Fonctionnement de la jonction neuromusculaire chez l'Homme.

<http://homepage.mac.com/danielbalas/canaux/canaux1/canaux.html>

GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)

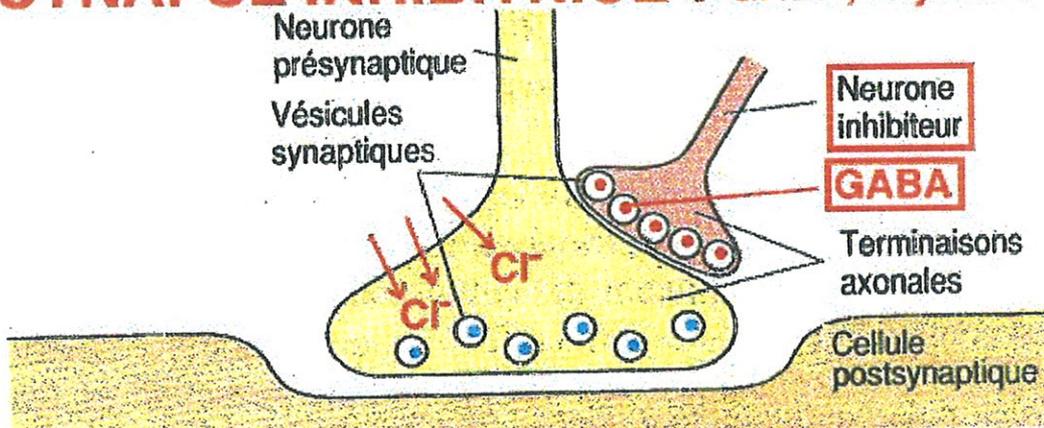
Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur. Son action entraîne l'ouverture de canaux chlorures : les ions chlorures entrent, créant une hyperpolarisation, et ainsi, l'impossibilité de stimuler la fibre nerveuse, et donc de déclencher la contraction musculaire.

Chez l'Homme, ce type de neurone se situe dans le système nerveux central.

Chez les nématodes, les récepteurs gabaergiques sont extrasynaptiques et se situent sur les muscles.

Ils sont similaires aux récepteurs GABA A, que l'on retrouve chez l'Homme, mais sont pharmacologiquement différents: les antagonistes des récepteurs GABA A sont inactifs sur ceux des helminthes, et les dérivés du GABA donnent des réponses différentes sur les deux types de récepteurs (Pax et coll., 1996).

SYNAPSE INHIBITRICE : GABA, Glycine



- 1 - SYNAPSE A GABA : OUVERTURE DES CANAUX CHLORE
- 2 - HYPERPOLARISATION RELATIVE DE LA MEMB. POST-SYNAPTIQUE
- 3 - NECESSITÉ D'UN RECRUTEMENT PLUS IMPORTANT DES CANAUX SODIUM POUR OBTENIR LA DÉPOLARISATION
- 4 - REPOÑSE LENTE ET INHIBÉE DU NEURONE PRÉSYPNAPTIQUE

Fig 3. Fonctionnement d'une synapse GABAergique chez l'Homme.

<http://homepage.mac.com/danielbalas/canaux/canaux1/canaux.html>

Glutamate

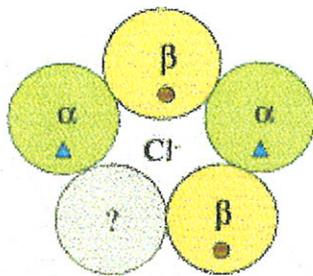
Chez l'Homme, le glutamate est un neurotransmetteur excitateur, et il n'existe que des récepteurs canaux glutamate-dépendant liés à des cations.

Chez les invertébrés, et donc les helminthes, il existe des canaux glutamate-dépendant liés à des anions : les ions chlorures. Leur fonctionnement est sensiblement le même que celui des canaux chlorure GABA-dépendant. Ils sont phylogénétiquement reliés aux récepteurs de type GABA A des vertébrés.

Les récepteurs au glutamate des helminthes sont donc des canaux chlorure-dépendant, formés de différentes sous-unités, dont des sous-unités α .

L'ivermectine agit au niveau de ces récepteurs : elle se lie aux sous-unités α , tandis que le glutamate, lui, se lie aux sous-unités β (toutefois, un deuxième site pourrait exister sur la partie α) (Köhler, 2001).

Le glutamate a donc un effet inhibiteur. Il peut inhiber la contraction musculaire.



● Sites de liaison du glutamate.
▲ Sites de liaison de l'ivermectine.
Les cercles représentent les sous-unités protéiques.
Au centre se situe le canal perméable aux ions chlorures .

Fig 4. Structure supposée d'un récepteur canal glutamate-dépendant chez les helminthes.

D'après Köhler, 2001.

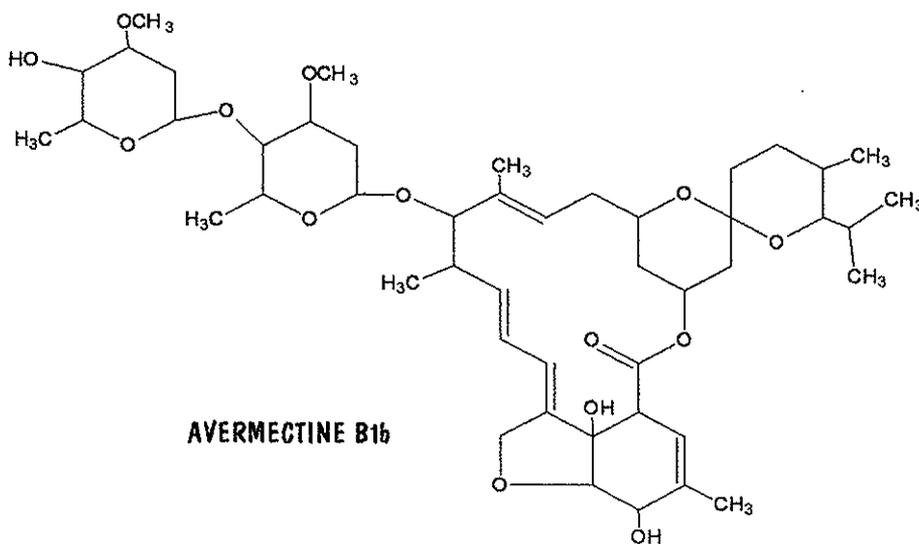
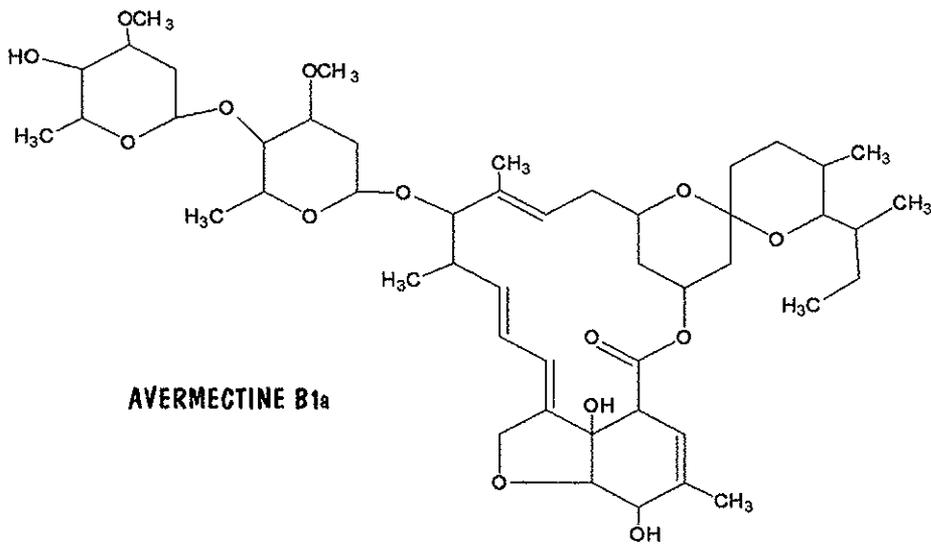
Ce récepteur est un homologue du récepteur type GABA A des vertébrés, chez qui les sites de liaison au GABA et aux benzodiazépines se situent à l'interface des sous-unités. On ne sait pas si cela est identique pour les sites de liaison au glutamate et à l'ivermectine, ni si la dernière sous-unité est une α , une β ou une sous-unité inconnue.

Ivermectine

Molécule :

L'ivermectine est la seule molécule naturelle utilisée comme antihelminthique. Elle est isolée à partir de la fermentation d'un bouillon d'actinomycètes : *Streptomyces avermitilis*.

C'est un mélange de deux avermectines : 80 % d'ivermectine β 1a, et 20 % d'ivermectine β 1b.



IVERMECTINE

Spectre d'activité :

Elle est active contre certains nématodes :

- Intestinaux : *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides* (hors AMM).
- Tissulaires : *Onchocerca volvulus* et d'autres filaires telles que *Wuchereria bancrofti* et *Loa loa* (hors AMM).

Elle est aussi active contre le sarcopte de la gale. Cela ne sera pas développé ici, ce parasite n'étant pas un helminthe.

Mode d'action :

L'action de l'ivermectine se situe principalement à deux niveaux :

- Sur les récepteurs canaux chlorures GABA-dépendant.
- Sur les récepteurs canaux chlorures glutamate-dépendant.

L'ivermectine est un agoniste du GABA. Elle se fixe sur un site des canaux chlorures GABA-dépendant différent de celui du GABA lui-même, cela provoque l'ouverture des canaux, et l'entrée massive d'ions chlorures dans les cellules, ce qui entraîne une hyperpolarisation. Le flux nerveux ne peut donc plus se propager, la contraction musculaire ne peut plus avoir lieu, ce qui entraîne la paralysie molle des parasites (notamment mis en évidence sur les microfilaires).

L'ivermectine possède également une action modulatrice sur la fixation du GABA et des benzodiazépines sur le complexe GABA récepteur (Goa et coll., 1991).

Le fait que l'ivermectine ait cet effet toxique uniquement chez les nématodes, et pas chez l'Homme s'explique par le fait que nos synapses GABAergiques se situent dans le système nerveux central (SNC). Or, l'ivermectine, en temps normal, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Cependant chez des personnes déficientes en certaines enzymes (la protéine Mdr1a), l'ivermectine pourrait entrer dans le cerveau et donc avoir une action toxique chez l'Homme. Ce cas reste heureusement très rare (Köhler, 2001).

L'ivermectine n'agit pas seulement sur les canaux chlorure GABA-dépendant, mais aussi sur les canaux chlorure glutamate-dépendant. Ces récepteurs, une fois activés par l'ivermectine, se comportent de la même façon que les récepteurs au GABA, c'est-à-dire, entrée de chlore, hyperpolarisation, et paralysie flasque des vers. A faible concentration, l'ivermectine ne fait que potentialiser le neurotransmetteur naturel. A plus forte concentration, elle ouvre directement les canaux. Ces récepteurs n'existent pas chez l'Homme, ce qui explique, là encore, la faible toxicité de cette molécule.

L'ivermectine paralyse également les muscles pharyngés et extrapharyngés des nématodes, inhibant leur capacité à se nourrir. Ceci se produit à des doses plus faibles que celles nécessaires pour inhiber la motilité des helminthes. A ce niveau, on retrouve des canaux chlorures glutamate-dépendant, mais l'action directe de l'ivermectine n'est pas la seule en cause dans l'action sur ces organes : un des mécanismes d'action de l'ivermectine serait dû à la propagation de l'hyperpolarisation des nerfs extrapharyngés au pharynx, par l'intermédiaire de gap-jonctions situées entre le système nerveux pharyngé, et le système nerveux extrapharyngé (Köhler, 2001).

Dans le cas des nématodes intestinaux, la paralysie est généralement suffisante, et permet l'expulsion des vers, grâce au péristaltisme gastro-intestinal de l'Homme.

Le fait qu'une dose d'ivermectine protège un individu pendant plusieurs mois est dû à un effet indirect de la molécule, sans doute généré par une stimulation du système immunitaire de l'hôte.

Pharmacocinétique :

Absorption :

La concentration plasmatique maximale mesurée chez 12 hommes sains est obtenue en 3,5 à 4 heures environ, pour des doses ingérées allant de 6 à 15 mg, quelle que soit la forme galénique absorbée (Goa et coll., 1991 ; Datry et coll., 2002).

Les concentrations maximales après ingestion d'une dose unique de 12 mg d'ivermectine sont de : pour les comprimés ou les gélules, 46 µg/l et 50 µg/l, soit sensiblement la même chose. Par contre la concentration obtenue avec une solution hydro-alcoolique d'ivermectine est de 81 µg/l, soit presque deux fois plus qu'avec les formes solides (Goa et coll., 1991). La biodisponibilité du comprimé par rapport à la solution est de 60 %.

Distribution :

Il existe une large distribution tissulaire, notamment dans la peau.

L'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). En effet, on a constaté que des personnes ayant une BHE altérée développaient des effets secondaires importants au niveau du système nerveux central, et il en a été de même lors d'essais sur les chiens colleys, qui n'ont pas de BHE (James et Gilles, 1985).

L'ivermectine se lie fortement aux protéines plasmatiques : 93 %.

Le volume de distribution est relativement étendu : il est de 46,9 litres (Goa et coll., 1991).

Métabolisme :

La molécule se métabolise dans l'organisme en monosaccharides ayant une activité plus faible que la molécule mère. Des tests avec des molécules d'ivermectine radioactives, réalisés sur des sujets sains ont montré qu'un de ces monosaccharides est évacué dans les selles, et un autre dans les urines (Goa et coll., 1991).

Elimination :

L'ivermectine est presque exclusivement éliminée par la bile, dans les selles. On retrouve 0,5 à 2 % de la dose administrée dans les urines, et ce, quelle que soit la voie d'administration (Gustafsson et coll., 1987).

La demi-vie plasmatique est de 28 heures pour l'ivermectine et 3 jours pour ses métabolites.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

Il n'existe pas de contre-indication absolue à la prise d'ivermectine, en dehors de l'hypersensibilité à l'un des composants des spécialités.

Précautions d'emploi :

- L'intensité et la sévérité des effets indésirables après administration d'ivermectine semblent corrélées à l'importance de la charge sanguine en microfilaires avant le traitement. Les effets indésirables sont dus à une réaction immunitaire aux microfilaires mortes la plupart du temps. L'ivermectine elle-même n'est que peu toxique (Goa et coll., 1991). Les précautions d'emploi sont donc principalement fonction de la charge en microfilaires.
- En cas d'infestation par *Loa loa*, la charge microfilarienne sanguine souvent très élevée prédispose les sujets traités à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables graves ; notamment apparition d'encéphalopathie. Ce phénomène reste tout de même rare.
⇒ Il faudra prendre des précautions particulières avant de traiter par ivermectine en zone d'endémie à *Loa loa* (notamment, l'utilisation concomitante de corticoïdes).
- L'utilisation de diéthylcarbazine (DEC) (à action microfilaricide rapide) et d'ivermectine risque d'entraîner la survenue de réactions cutanées et/ou systémiques, de type Mazzotti, ainsi que des réactions oculaires. Ces réactions sont dues à un processus inflammatoire déclenché suite à la mort massive des microfilaires, et à la libération de produits de dégradation.
- Les patients présentant une dermatite onchocerquienne hyper-réactive semblent développer plus fréquemment des réactions cutanées sévères (œdèmes, aggravation de la dermatite...) après un traitement microfilaricide.

- Grossesse et allaitement : - **grossesse** : aux doses utilisées, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu. Cependant, les prises répétées à doses maternotoxiques sont responsables de malformations fœtales chez l'animal de laboratoire. Mais aucun effet tératogène n'a été relevé chez le rat du coton, à des doses deux fois plus fortes que celles utilisées en thérapeutique, et ce, par trois fois durant la gestation (Gustafsson et coll., 1987).

D'autre part, on a remarqué lors de traitements effectués en 1991 dans un même groupe, que 200 femmes enceintes traitées par inadvertance n'ont pas eu plus de risque foetal que les femmes enceintes au même moment, et qui, elles, n'avaient pas reçu de traitement (Goa et coll., 1991).

Malgré tout on conseille de ne pas utiliser l'ivermectine pendant la grossesse.

- **allaitement** : moins de 2 % de la dose administrée passe dans le lait maternel. L'ivermectine peut être donnée aux femmes allaitant seulement si le bénéfice est supérieur au risque encouru par le nourrisson. Dans tous les cas, le traitement des mères allaitant ne peut se faire qu'à partir d'une semaine après la naissance de l'enfant.

Interactions médicamenteuses :

Aucune n'a été démontrée à ce jour. Cependant, l'ivermectine potentialise les effets des autres agonistes des récepteurs GABA, tels que les benzodiazépines et le valproate de sodium (Gustafsson et coll., 1987).

Effets indésirables :

Ces effets sont rarement graves. Ils sont liés à la charge parasitaire et peuvent être plus graves chez les sujets polyparasités. L'ivermectine est bien tolérée en général. Les effets sont surtout dus à la réaction de l'organisme de l'hôte aux microfilaires mortes.

Les effets secondaires dépendent également du type de parasite traité. Ils pourraient en effet être plus graves en cas de polyparasitisme, notamment avec *L. loa*, et *O. volvulus*, avec un risque d'apparition d'encéphalite grave.

Dans le cas de *W. bancrofti*, par contre, ces effets sont représentés par un syndrome pseudo-grippal, transitoire, et généralement bénin (Datry et coll., 2002).

Durant les études cliniques, les principaux effets observés ont été des vertiges, des oedèmes de la face et des membres inférieurs (Gustafsson et coll., 1987). Parmi les effets les plus fréquents, on peut également citer : myalgies, fièvre, céphalées, adénopathies douloureuses, et un peu moins souvent, des hypotensions orthostatiques (Goa et coll., 1991 ; Datry et coll., 2002).

Ces symptômes sont le plus souvent bénins, et, si nécessaire, on peut les traiter par des antihistaminiques ou des analgésiques.

Ils ont habituellement une faible incidence. Lors d'un traitement de masse en Afrique occidentale sur 50 000 patients, 9 % ont présentés des effets secondaires trois jours après le traitement, et 0,24 % seulement ont présenté des effets secondaires graves (Goa et coll., 1991).

L'incidence et la gravité semblent toutefois être plus importantes lorsqu'il s'agit de traiter des personnes expatriées, vivant en zone d'endémie. On peut voir des réactions faibles à modérées de type Mazzotti, plus importantes chez les patients traités par des doses supérieures à 100 µg/kg. De telles réactions sont apparues chez quelques sujets traités par ivermectine, et atteints de dermatites réactionnelles à l'onchocercose. Mais ce type de réaction grave reste beaucoup plus rare qu'avec la diéthylcarbamazine (Goa et coll., 1991).

Une aggravation oculaire a été constatée chez certains patients ayant reçu une dose supérieure à 200 µg/kg (Gustafsson et coll., 1987). Mais l'administration de doses comprises entre 100 et 200 µg/kg, chez des sujets ayant des atteintes oculaires graves ne semble pas provoquer d'aggravation des problèmes oculaires (Goa et coll.1991). Des inflammations oculaires peu importantes ont toutefois été observées lors de traitements en 1991.

Des effets sur le SNC ont été observés uniquement chez les personnes possédant une barrière hémato-encéphalique altérée (Gustafsson et coll., 1987).

En résumé, l'ivermectine reste un produit relativement sûr d'utilisation, surtout en comparaison de la diéthylcarbazine, aujourd'hui totalement substituée par l'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose et aux benzimidazolés dans le traitement de l'anguillulose.

Spécialités :

Deux spécialités sont disponibles sur le marché français :

STROMEKTOL[®] : Présenté sous forme de comprimés dosés à 3 mg d'ivermectine; il existe en boîte de 4 ou 20 comprimés.

Seule la boîte de 4 comprimés est prise en charge par la sécurité sociale, à hauteur de 65 %. Son prix est de 20,14 € TTC.

La boîte de 20 comprimés, non remboursée, est disponible au prix hors taxes conseillé de 82,26 €. (La TVA est de 2,1 % pour ce produit).

MECTIZAN[®] : comprimés à 3 mg ; boîte de 4 ou 500 comprimés.

Mode d'obtention :

STROMECTOL[®] : il est disponible en officine de ville et à l'hôpital. Ce produit n'est pas listé.

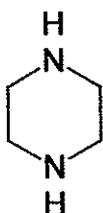
MECTIZAN[®] : il est réservé à l'usage exclusif des patients atteints d'onchocercose, délivré gratuitement par le laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET dans le cadre d'un programme de donation par l'intermédiaire de l'OMS.

Il est possible de l'obtenir pour traiter un cas d'onchocercose en France. Dans ce cas le médecin souhaitant l'utiliser doit s'adresser au Directeur Médical Afrique.

Pipérazine

Molécule :

La pipérazine est une molécule ancienne. Sa première utilisation, en 1891, était le traitement de la goutte. Elle est utilisée depuis longtemps déjà comme antihelminthique, sous forme de différents sels.



PIPERAZINE

Spectre d'activité :

La pipérazine est utilisée pour le traitement de certains nématodes intestinaux, comme les ascaris et les oxyures.

Mode d'action :

Son action est GABAergique tout comme l'ivermectine : elle se fixe aux récepteurs des canaux chlorure GABA-dépendant, entraîne leur ouverture, ce qui provoque l'entrée d'ions chlorures dans les cellules, l'hyperpolarisation, l'impossibilité de déclencher la contraction musculaire par réponse à l'acétylcholine, et donc une paralysie molle (Köhler, 2001). Le parasite ne peut plus lutter contre le péristaltisme intestinal de l'hôte et sera éliminé par voie fécale.

La pipérazine et le GABA agissent sur le même récepteur, car chez les helminthes, le récepteur GABA est moins sensible que chez l'Homme, et réagit aussi bien à une molécule qu'à l'autre (Mouveroux, 1993).

La pipérazine diminuerait aussi la production d'acide succinique.

Elle aurait aussi d'autres modalités d'action, mises en évidence sur *Ascaris lumbicoides*. Elle stimulerait la phospholipase C, qui est une enzyme catabolique, et inhiberait la choline kinase, qui est une enzyme anabolique, favorisant ainsi la destruction de ce parasite.

Pharmacocinétique :

Absorption :

La pipérazine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal après absorption par voie orale. Il n'existe pas de grande différence entre l'absorption des différents sels de pipérazine utilisés (citrate, phosphate...) (Davis, 1974).

Métabolisme :

Il a lieu dans le foie, sur une faible partie de la dose administrée. Mais la plus grande partie de la quantité absorbée reste inchangée.

Excrétion :

La pipérazine, sous forme originale pour la plus grande part, est excrétée dans les urines, environ 6 heures après l'ingestion. La quantité retrouvée dans les urines peut varier de 15 à 70 % selon les individus (Gustafsson et coll., 1987).

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

- L'insuffisance hépatique, un ictère récent ou actuel. La pipérazine étant métabolisée par le foie, cette pathologie peut être responsable d'un surdosage.
- L'insuffisance rénale chronique. Dans certains cas, on utilise tout de même la pipérazine, il est alors nécessaire d'ajuster la dose administrée, afin d'éviter le risque de surdosage (la pipérazine étant éliminée par les urines).
- Les troubles neurologiques (épilepsie, vertiges), car la pipérazine peut provoquer des troubles similaires.
- L'hypersensibilité à la pipérazine.

(Gustafsson et coll., 1987 ; Davis, 1974).

Précautions d'emploi :

- La pipérazine doit être évitée en cas de grossesse par précaution, car il n'a pas été démontré d'effet tératogène sur l'animal.
- A éviter lors de l'allaitement car aucune étude sur la lactation n'a été réalisée.

(Gustafsson et coll., 1987 ; Davis, 1974).

Interactions médicamenteuses :

On considère que la pipérazine n'en a pas. On a constaté, lors d'essais chez le rat, qu'elle potentialisait les effets de la chlorpromazine, mais les doses utilisées étaient supérieures à 1 g/kg, soit plus de 150 fois la dose thérapeutique maximale utilisée chez l'Homme (Gustafsson et coll., 1987).

Effets indésirables :

La pipérazine est un produit assez sûr en général. Les effets graves observés sont rares et dose-dépendants.

- Des troubles digestifs bénins arrivent occasionnellement : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- On a observé des troubles allergiques de type variable, à différentes reprises. Le plus souvent, ce phénomène se manifeste par des réactions cutanées et/ou respiratoire, à type de rash cutanés, urticaire, eczéma, mais aussi toux, rhinorrhée, spasmes bronchiques.

Quelques cas de dermatites de contact chez des personnes manipulant la pipérazine ont été rapportés.

La fréquence et la sensibilisation à la pipérazine restent tout de même rares (Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987).

- Exceptionnellement (en cas de doses excessives ou de défaut d'élimination), on a pu observer des troubles neurologiques tels que : vertiges, épilepsie, céphalées, hypotonie, convulsions... Et même parfois des troubles psychiques avec hallucinations, paranoïa, dépersonnalisation. Ces effets, très rares, apparaissent principalement chez des enfants prédisposés ayant des symptômes neurologiques, des problèmes rénaux qui interfèrent avec le métabolisme de la pipérazine, ou chez lesquels on a utilisé des doses excessives de pipérazine (Gustafsson et coll., 1987).
- Des troubles visuels ont aussi été constatés : cataractes, opacités lenticulaires se stabilisant à l'arrêt du traitement, après l'administration de fortes doses (Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987).

Spécialités :

Il n'en existe plus qu'une actuellement. Mais d'autres spécialités, à base de différents sels de pipérazine ont été disponibles en France.

VERMIFUGE SORIN 10 %[®] : c'est une solution dosée à 100 mg/ml d'hydrate de pipérazine. Le flacon a une contenance de 200 ml, présenté avec une cuillère mesure de 5 ml. C'est un produit non remboursé, proposé au prix de 6,08 €.

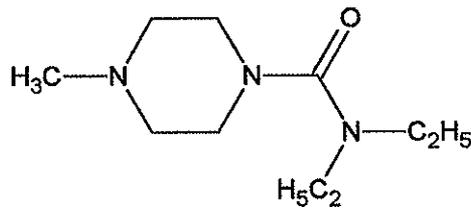
Mode d'obtention :

Cette spécialité est disponible en officine de ville, sans ordonnance (produit non listé).

Diéthylcarbamazine (DEC)

Molécule :

La DEC est une molécule dérivée de la pipérazine. On a découvert un de ses métabolites, la monoéthylcarbamazine, dès 1947. La DEC est utilisée comme antihelminthique depuis 1957.



N,N-diethyl-4-methylpiperazine-1-carboxamide

DIETHYLCARBAMAZINE

Spectre d'activité :

Au départ, elle était employée pour traiter l'anguillulose, l'onchocercose, la loase et autres filaires lymphatiques.

A l'heure actuelle, ses indications sont plus limitées. Elle est remplacée par l'ivermectine dans le traitement de l'anguillulose et de l'onchocercose, ainsi que pour d'autres filaires, car l'ivermectine provoque beaucoup moins d'effets secondaires et est utilisable à des doses plus faibles. Elle reste utilisée dans la prophylaxie des filarioses lymphatiques dans les régions où ne coexiste pas de loase. Elle est préconisée par certains dans la toxocarose.

Mode d'action :

La DEC possède différents modes d'actions :

En tant que dérivé de la pipérazine, elle possède la même action GABAergique qu'elle, responsable de paralysie molle. Cette action entraîne l'immobilisation des vers grâce à l'effet d'hyperpolarisation dû à sa ressemblance avec la pipérazine, et permet la résorption des parasites grâce au système immunitaire de l'hôte. Les microfilaires seront évacuées vers le foie, où elles seront lysées (<http://csi.micromedex.com>).

Cependant, la DEC possède d'autres actions qui lui sont propres, et qui permettent d'expliquer, notamment, l'importance de ses effets secondaires.

La DEC bloque les enzymes responsables du métabolisme de l'acide arachidonique des filaires, et de l'hôte. Cela provoque la production de certains produits : la prostaglandine PGE₂, la PGE₁₂, ainsi que le thromboxane.

Elle active les plaquettes, qui produisent alors des radicaux libres, responsables de la destruction des microfilaires. L'effet de destruction des microfilaires est indépendant des anticorps, mais due à la participation des radicaux libres (Magnaval et coll., 2001).

La DEC agit sur le système immunitaire de l'hôte : Elle stimule le mécanisme de défense immunitaire de l'hôte, elle augmente l'adhérence et la cytotoxicité des neutrophiles et des éosinophiles (Magnaval et coll., 2001).

De plus, elle modifierait le tégument des microfilaires et les exposerait à la lyse cellulaire.

Les modes d'actions à retenir sont l'action sur l'acide arachidonique et l'action sur les plaquettes. Sa capacité à provoquer la destruction des microfilaires est responsable d'une forte libération d'antigènes dans le corps de l'hôte, ce qui déclenche des effets secondaires pouvant être graves pour l'Homme.

Pharmacocinétique :

Absorption :

- Elle est rapide et totale. Elle a lieu au niveau intestinal.
- La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 3 heures. Elle est de 100 à 150 ng/ml après prise orale d'une dose de 0,5 mg/kg (Gustafsson et coll., 1987).
- Les filarioses auraient une incidence au niveau gastrique, ce qui augmenterait de façon significative l'absorption de la DEC chez les personnes infestées, ainsi que la rapidité d'action (Gayral, 1997).

Distribution :

Elle se fait dans presque tous les tissus : foie, rein, muscles, tractus gastro-intestinal, glandes surrénales, cerveau (la DEC passe la barrière hémato-encéphalique).

Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Il est très rapide. Il se fait au niveau du foie et aboutit à différents métabolites. Ce sont, pour la plupart, des dérivés de la pipérazine.

Excrétion :

- La DEC est principalement éliminée par les urines. Moins de 10 % de la dose administrée est retrouvée dans les selles (Gustafsson et coll., 1987).
- L'élimination est influencée par le pH urinaire : Si les urines sont acides (pH 5), 50 à 70 % de la DEC administrée sera excrétée inchangée au bout de 48 h. Si les urines sont alcalines (pH 8), moins de 10 % de la dose de DEC administrée sera excrétée.
- La DEC ne passe pas dans le lait maternel.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

- L'hypersensibilité à la DEC.
- Une atteinte oculaire grave dans le cadre de l'onchocercose, car l'utilisation de la DEC pourrait l'aggraver.

Précautions d'emploi :

- Pour les patients atteints d'onchocercose et/ou de loase : les effets secondaires suivant la destruction des microfilaires pouvant être très importants chez ces patients, on conseille de commencer le traitement à des doses faibles et de les augmenter progressivement. D'autre part, dans le traitement de ces pathologies, on associe la DEC à un corticoïde, ou à un antihistaminique H 1, pour limiter l'apparition d'effets secondaires graves.
- La toxicité est augmentée chez les patients ayant des urines très alcalines (notamment dans certaines régions comme le Ghana, à cause du régime principalement végétarien qui favorise l'alcalinisation des urines) et chez les insuffisants rénaux. Il faut adapter les posologies dans ces cas (<http://csi.micromedex.com>).
- La DEC est déconseillée chez les femmes enceintes (aucun effet tératogène n'a été noté chez l'animal, mais il n'existe pas de données sur un effet foetotoxique pendant la grossesse chez la femme) et chez les femmes allaitant, la DEC passant dans le lait maternel..

Effets indésirables :

Il y a deux causes d'effets secondaires :

- La molécule de DEC elle-même.
- Les produits résultant de la destruction des parasites.

En général, les effets sont moins graves lors de traitement de filaires lymphatiques. Les filarioses qui donnent le plus d'effets secondaires graves étant la loase et l'onchocercose. La gravité est également importante lors du traitement par DEC de personnes polyparasitées.

Une étude sur la tolérance de la DEC dans le traitement de *W. bancrofti* au Brésil a permis de mieux comprendre les effets secondaires dus au traitement par DEC (Dreyer et coll., 1994). Lors de cette étude, on a administré de la DEC à 3 types de patients :

- 138 patients asymptomatiques mais présentant une microfilarémie.
- 30 patients atteints de filariose, mais sans microfilarémie.
- 25 résidents, vivant depuis plusieurs années en zone d'endémie, sans être atteints par cette filariose.

Grâce à ce schéma, on a pu déduire quels étaient les effets dus à l'utilisation de la DEC dans le cas de la bancroftose, et ceux qui étaient dus uniquement à la prise de DEC elle-même.

Les effets dus à la molécule :

On observe des effets gastro-intestinaux : nausées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales. Mais aussi : une faiblesse générale, une fatigue, des douleurs articulaires, ou encore des maux de tête. Ces effets sont dose-dépendant. L'administration de la DEC après un repas semble diminuer leur apparition (James et Gilles, 1985 ; Gustafsson et coll., 1987 ; Dreyer et coll., 1994).

Lors de l'étude de Dreyer et coll. (1994), ces effets ont été retrouvés aussi bien chez des patients présentant une microfilarémie, que chez ceux qui n'en avait pas. De plus, l'incidence de ces effets varie avec la quantité de DEC absorbée en une seule fois.

Ces constatations ont permis de déduire que ces effets semblent dus à la prise de la DEC elle-même.

Les effets dus aux parasites traités :

La lyse massive des parasites, entraîne parfois une forte réaction de la part du système immunitaire de l'hôte. Il en découle différents symptômes qui correspondent à ceux observés par Dreyer et coll. uniquement chez les patients présentant une microfilarémie. Ces effets

peuvent apparaître dans les 2 à 48 heures suivant la prise de DEC, et disparaissent au bout de quelques jours.

Effets sur le système nerveux central :

Céphalées, fatigue, vertiges, faiblesse, somnolence.

Rarement, on pourra observer des réactions psychotiques.

Il arrive qu'il apparaisse parfois une encéphalopathie pouvant être grave, due à une réponse inflammatoire aux antigènes relargués après la destruction des microfilaires. Cela se produit chez les patients traités pour *Loa loa*.

Effets oculaires :

Ils peuvent apparaître lors d'une infestation à *Onchocercus volvulus* ou à *Loa loa*. Ce sont des réactions inflammatoires pouvant être graves, dues à la destruction des microfilaires. On peut rencontrer des uvéites, une atrophie des pigments rétiens, une photophobie, une kératite, une chorioretinite (<http://csi.micromedex.com>).

Phénomène allergique dû au relarguage d'antigènes suivant la destruction rapide des microfilaires : réaction de Mazzoti

Elle sera plus grave chez les patients atteints de loase ou d'onchocercose.

Elle débute par un prurit intense, au niveau des zones où la concentration des microfilaires est la plus élevée, moins d'une heure après l'administration de la DEC.

Quelques heures plus tard, on observe des œdèmes et une tuméfaction de la peau, des érythèmes, la formation de papules et vésicules, une lymphadénopathie, de la fièvre, l'augmentation des éosinophiles, une tachycardie, une hypotension, des myalgies, arthralgies, une splénomégalie.

Dans le cas de l'onchocercose, on observe des micro-abcès du derme, de l'épiderme, de la cornée, et du foie, dus à la dégénérescence des microfilaires dans les tissus.

Les réactions oculaires et systémiques persistent 3 à 7 jours, puis elles disparaissent, après quoi on peut continuer la thérapie.

Pour diminuer la réponse inflammatoire, on administre des corticoïdes avec la DEC, notamment chez les patients atteints de loase et d'onchocercose. Cependant, les corticoïdes peuvent diminuer l'efficacité de la DEC.

Il y a moins d'effets secondaires lors du traitement des filaires autres que *O. volvulus* et *L. loa*. Cependant, des réactions de Mazzoti ont été décrites chez des patients traités lors de toxocarose (Magnaval, 1995).

Du fait de ces effets indésirables, on conseille :

- D'évaluer la charge parasitaire avant toute mise en route du traitement, en particulier en cas de loase ;
- D'effectuer des analyses urinaires (détermination du pH), surtout les deux premières semaines de la thérapie ;
- De réaliser un examen ophtalmologique chez les patients atteints d'onchocercose ou de loase ;
- D'arrêter ou diminuer le traitement en cas de réaction inflammatoire sévère.

Effets divers :

On peut parfois observer de la fièvre, une hématurie, ou un malaise général. Des effets locaux, à type de lymphangite, sont dus à une action sur les filaires adultes.

Spécialité :

NOTEZINE® : disponible en boîte de 20 comprimés à 100 mg de DEC-base, sous forme de citrate, soit 196,4 mg de citrate de DEC par comprimé.

Ce produit n'est pas remboursé. Son prix conseillé est de 2,25 € TTC.

Mode d'obtention :

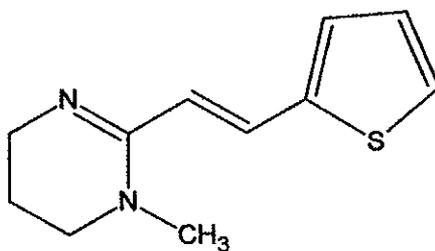
NOTEZINE® est délivrée uniquement par la pharmacie centrale des hôpitaux sur prescription de ville ou hospitalière (ce produit n'est pas listé).

Pamoate de pyrantel

Molécule :

Le Pamoate de pyrantel fait partie de la famille des tétrahydropyrimidines.

C'est un cholinomimétique. Il a donc un effet opposé à celui de la pipérazine. C'est pourquoi il est contre-indiqué de les utiliser ensemble.



1-methyl-2-[(E)-2-thien-2-ylvinyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

PYRANTEL

Spectre d'activité :

Le pamoate de pyrantel est actif contre certains nématodes intestinaux, comme les oxyures, les ascaris.

Mode d'action :

Son mode d'action est comparable à celui du lévamisole, molécule qui n'est plus utilisée chez l'Homme en France à l'heure actuelle.

La surface des cellules des muscles somatiques des nématodes possède des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Le pyrantel se fixe sur les récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine, ce qui entraîne l'entrée de sodium dans la cellule, ainsi que la sortie de potassium. Il s'ensuit une dépolarisation de la fibre musculaire et la provocation de la contraction musculaire, débouchant sur une paralysie spastique par contracture lente. Le parasite intestinal, ne pouvant résister à l'action du péristaltisme, sera alors expulsé.

Le pyrantel inhibe également la cholinestérase, et donc la destruction de l'acétylcholine, qui pourra agir plus longtemps sur ses récepteurs nicotiniques.

La toxicité sélective du pyrantel sur les nématodes semble s'expliquer par le fait que les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine des nématodes sont pharmacologiquement distincts de leurs équivalents chez l'Homme (Köhler, 2001).

Pharmacocinétique :

Absorption :

Le pyrantel est peu absorbé aux doses usuelles.

Le pic sérique est obtenu 1 à 3 heures après l'administration. Les concentrations sanguines ne dépassent pas le $\mu\text{g/ml}$ (Davis, 1974).

Métabolisme :

La fraction absorbée est métabolisée dans le foie.

Excrétion :

50 à 70 % de la dose administrée est éliminée inchangée dans les selles, et 7 à 15 % dans les urines (sous forme inchangée ou métabolisée) (James et Gilles, 1985 ; Gustafsson et coll., 1987).

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

On ne note que l'hypersensibilité au pamoate de pyrantel. Il semble aussi bien toléré par les adultes que par les enfants.

Précautions d'emploi :

- Chez les insuffisants hépatiques, il faut diminuer la dose pour éviter le surdosage, le pyrantel étant métabolisé par le foie.
- Chez les patients déshydratés, souffrant de malnutrition et/ou d'anémie.
- A n'utiliser qu'en cas de nécessité lors de la grossesse. Il peut être utilisé chez la femme enceinte dans le traitement de l'ascaris car celui-ci ne dure qu'un jour (aucun effet tératogène n'a été retrouvé lors des essais sur les animaux) (Urbani et Albonico, 2003).
- Arrêter l'allaitement lors de la prise de ce médicament.

Interactions médicamenteuses :

Le pyrantel ne doit pas être utilisé avec la pipérazine, leurs modes d'actions étant antagonistes.

Le pamoate de pyrantel augmente la toxicité du lévamisole chez les cochons, selon Gustafsson (1987).

Effets indésirables :

Les principaux effets secondaires du pamoate de pyrantel sont digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements.

On a parfois observé une augmentation transitoire des transaminases. (Urbani et Albonico, 2003).

Spécialités :

COMBANTRIN[®] : Disponible sous forme de boîte de 6 comprimés à 125 mg de pamoate de pyrantel. Remboursé à 65 %. Au prix de 2,58 €.

COMBANTRIN[®] suspension buvable : flacon de 15 ml, dosé à 125 mg/ 2,5 ml. Au prix de 2,90 €. Remboursé à 65 %.

HELMINTOX[®] : il existe sous les mêmes formes que le **COMBANTRIN[®]**, dont il est le générique. Les 6 comprimés coûtent 2 €. La suspension buvable, 2,26 €. Les deux spécialités étant remboursées à 65 %.

Mode d'obtention :

COMBANTRIN[®] et **HELMINTOX[®]** : Produits non listés, disponibles sans ordonnance.

LES INHIBITEURS DU SYSTEME MICROTUBULAIRE

Les microtubules sont des organites présents dans toutes les cellules. Ils sont formés d'un assemblage de molécules de tubuline, stabilisées par la présence de différentes protéines.

Les microtubules se forment à partir d'unités de tubuline α et de tubuline β . Ces unités se regroupent en hétérodimères qui peuvent s'empiler et s'associer latéralement pour se réunir en une structure cylindrique comprenant 13 protofilaments (chez l'Homme). Des protéines, les PAMS (ou MAPS microtubule associated proteins), s'intègrent à cette structure et occupent les sillons présents entre les protofilaments et les hétérodimères.

Les microtubules ne sont pas identiques chez toutes les espèces animales. Chez les helminthes, seulement 11 protofilaments s'associent. De plus, les molécules de tubuline ne sont pas codées par le même nombre de gènes.

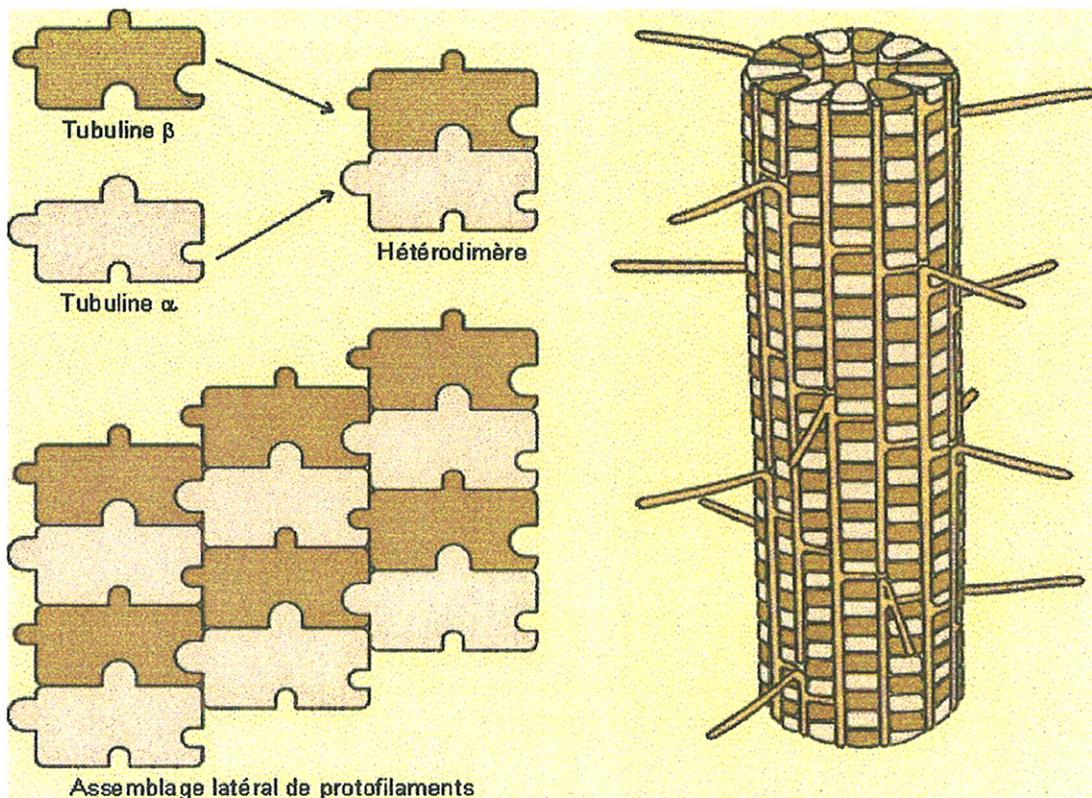


Fig 5. Schéma de l'assemblage d'une microtubule chez l'Homme.

Les microtubules ont plusieurs rôles au sein des cellules, ils sont responsables de :

- La formation du fuseau mitotique lors de la division cellulaire ;
- La maintenance de la conformation cellulaire ;
- Le transport cytoplasmique de vésicules et de matériel protéique (apport de nutriments, sécrétions) ;
- Les mouvements des cils et flagelles.

(Mouveroux, 1993)

Les inhibiteurs de ces microtubules font partie de la famille des benzimidazolés, la seule dont on utilise plusieurs représentants comme antihelminthiques en France.

Benzimidazolés (albendazole, flubendazole, triclabendazole)

Molécules :

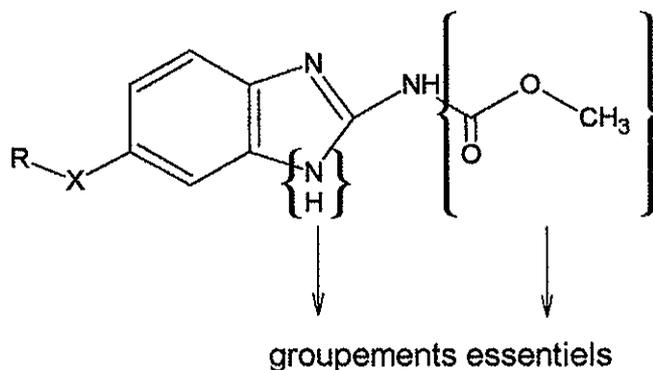
Ils sont utilisés comme antihelminthiques depuis 1961. Le premier qui a été découvert est le thiabendazole, retiré depuis peu du marché français.

Depuis, une recherche active, principalement dans les années 1960-1970, a permis la découverte d'autres molécules benzimidazolées, ayant souvent moins d'effets secondaires et une meilleure efficacité.

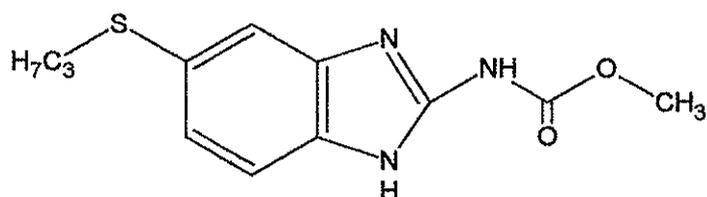
En France, d'autres produits de cette catégorie ne sont utilisés que chez les animaux, comme le fenbendazole, l'oxfendazole...

Actuellement, on n'utilise chez l'Homme, en France, que trois molécules de cette famille : l'albendazole, utilisé chez l'Homme depuis 1982, le flubendazole, et le triclabendazole, qui a obtenu une AMM très récemment.

Les benzimidazolés dérivent tous de la structure suivante :

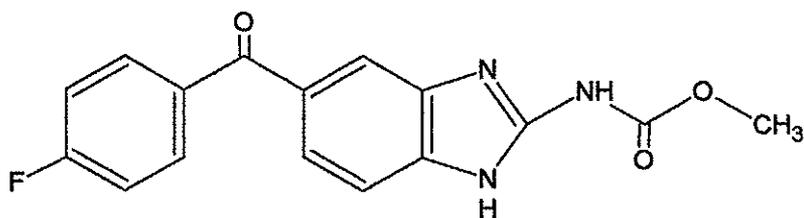


Le groupe NH et le groupement COOCH₃ sont essentiels à l'activité inhibitrice des microtubules. On les retrouve sur la molécule d'albendazole et de flubendazole.



carbamate de methyl 5-(propylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl

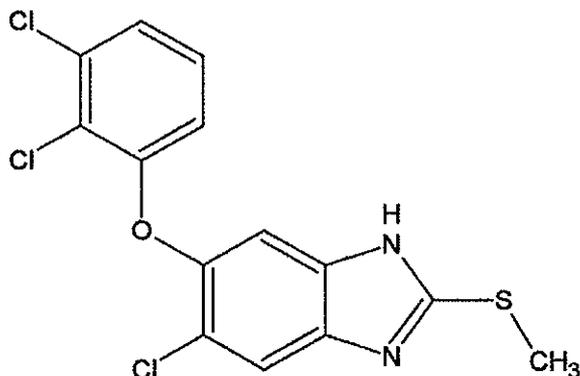
ALBENDAZOLE



carbamate de (methyl 5-(4-fluorobenzoyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl)

FLUBENDAZOLE

Le triclabendazole, quant à lui, ne possède pas le groupement COOCH_3 , mais il comporte, à la différence des autres, un groupement thiométhyle et deux atomes de chlore, ce qui explique que son mode d'action et son spectre d'action soient différents de ceux des autres benzimidazolés (Fairweather et Boray, 1999).



5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylthio)-1H-benzimidazole

TRICLABENDAZOLE

Spectre d'activité :

L'albendazole et le flubendazole sont tous deux actifs sur une partie des nématodes intestinaux. L'albendazole est, d'autre part, efficace contre certaines filarioses et certaines cestodoses larvaires.

Le triclabendazole possède un spectre différent : il est actif uniquement contre certains trématodes (*Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Paragonimus westermani* (hors AMM)).

Mode d'action :

On retrouve les actions suivantes chez les trois molécules, albendazole, flubendazole, et triclabendazole :

L'inhibition microtubulaire est obtenue par fixation des molécules benzimidazolées sur le site de liaison à la colchicine présent au niveau de la tubuline.

Le site de liaison à la colchicine est en réalité un régulateur. Des molécules endogènes existant chez le parasite à l'état normal se lient à ce site, ce qui permet de réguler les mitoses (Mouveroux, 1993).

La liaison d'un benzimidazolé à la tubuline empêche la polymérisation des molécules de tubuline, et donc, la formation des microtubules.

De cette action découle un dysfonctionnement cellulaire, avec altération de la prolifération et de la différenciation des cellules, ce qui provoque l'inhibition :

- Des sécrétions ;
- De l'assimilation ;
- De l'absorption par les cellules épithéliales digestives des helminthes.

Pour être plus précis, les effets cités génèrent principalement :

- L'inhibition de l'absorption du glucose : le métabolisme glucidique est donc perturbé, le ver utilise alors le glycogène pour fabriquer l'ATP qui lui est nécessaire jusqu'à épuisement total des réserves énergétiques, ce qui provoque sa mort ;
- L'inhibition de la sécrétion d'acétylcholinestérase, enzyme dégradant l'acétylcholine : le parasite accumule alors cette molécule, qui provoque la paralysie spastique du ver ;
- L'altération du tégument des parasites, par désorganisation cytoplasmique, et par accumulation des substances sécrétées (notamment des protéines) ;
- On remarque aussi l'inhibition des mitoses dans les spermatozoïdes et les glandes vitellines, ce qui empêche la formation normale des œufs ;
- Enfin, on constate l'inhibition de la fumarate réductase, enzyme participant au métabolisme des hydrates de carbones chez les helminthes.

Le triclabendazole possède, en plus de celles vues précédemment, des caractéristiques qui lui sont propres :

- D'une part, ses métabolites sont actifs et ont une activité antihelminthique non négligeable. Le principal métabolite actif étant le sulfoxide de triclabendazole. Celui-ci est capable d'inhiber la synthèse protéique de part son action sur les microtubules.
- D'autre part, sur la tubuline, il n'agit pas toujours au même niveau que l'albendazole et le flubendazole. Le triclabendazole peut se lier, sur la molécule de tubuline, en alternance sur le site de la colchicine, et sur celui du tubulozole-c. Cela lui confère des propriétés particulières : son action est très proche de celle du tubulozole-c. Ainsi, l'inhibition de la synthèse protéique est identique à celle constatée par effet du tubulozole-c. De plus, le triclabendazole entraîne une perte totale du tégument des douves en 24 heures, toujours selon ce mode d'action (Fairweather et Boray, 1999).
- Et enfin, le triclabendazole semble avoir la possibilité d'agir de façon totalement différente, sans avoir recours au système microtubulaire. L'inhibition de la synthèse protéique semble pouvoir s'opérer de deux manières différentes : soit par action sur les microtubules, soit par action directe supprimant la synthèse d'ARN.

Cependant, le mode d'action du triclabendazole est complexe et n'est pas encore totalement élucidé.

La spécificité d'action des benzimidazolés sur les helminthes peut s'expliquer de différentes façons. On peut penser qu'ils ont moins d'affinité pour la tubuline des humains que pour celle des helminthes. Mais certaines études ont montré que l'affinité pourrait être identique dans les deux cas. La seconde explication possible est d'ordre pharmacocinétique. Les benzimidazolés forment, avec la tubuline humaine, un complexe trop instable pour pouvoir interagir avec elle et l'altérer. Par contre, elle forme un complexe beaucoup plus stable lorsqu'elle est associée à la tubuline des helminthes. Cela expliquerait aussi que le spectre d'action des benzimidazolés ne s'étende pas à tous les helminthes, puisqu'ils n'ont pas tous exactement la même tubuline.

Enfin, une dernière hypothèse conforte la précédente : lors de tests in-vitro, on a remarqué que l'affinité des benzimidazolés pour les différents types de tubuline variaient avec la température. Ainsi, à 37°C, l'affinité pour la tubuline humaine est très faible (Elard, 1998).

Pharmacocinétique :

Albendazole :

Absorption :

Elle est très faible. Moins de 5 % de la dose administrée est absorbée. L'albendazole n'est pas soluble dans l'eau. Pour améliorer son absorption, on conseille de l'administrer lors d'un repas, car l'albendazole est soluble dans les lipides.

L'albendazole est très rapidement métabolisé, et il n'est pas détectable dans le sang par les méthodes d'HPLC (chromatographie liquide haute performance). On mesure donc les concentrations de son métabolite principal qui est un sulfoxyde.

La concentration plasmatique maximale du métabolite sulfoxyde est obtenue en 2 à 4 heures après l'administration (Gustafsson et coll., 1987 ; Dayan, 2003).

Pour une dose absorbée de 400 mg, elle sera de 0,24 µg/ml. Cette concentration peut cependant varier d'une personne à l'autre du fait du premier passage hépatique.

Métabolisme :

La faible proportion absorbée est métabolisée rapidement, lors du premier passage hépatique, en métabolites sulfoxyde et sulfone. Le sulfoxyde est apparemment le métabolite actif. Il est retrouvé au sein des kystes dans le traitement des échinococcoses.

Élimination :

Elle se fait principalement par voie biliaire.

La demi-vie du métabolite sulfoxyde est de 8 heures et demie.

Flubendazole :

Absorption :

Le taux d'absorption est faible, les concentrations plasmatiques seront donc faibles aux posologies utilisées.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (inférieure à 20 %).

Elimination :

Elle se fait principalement par les selles, durant les trois jours suivant la prise.

Triclabendazole :

Absorption :

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour le triclabendazole et son métabolite sulfoxide est obtenue en 2 heures, après absorption orale de 10 mg/kg.

La C_{max} pour le triclabendazole est d'environ 0,34 µmol/L, et celle du sulfoxide est d'environ 15,8 µmol/L.

Distribution :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 99 %. Il est surtout lié à l'albumine.

Les concentrations circulantes de composé libre (actif) sont donc très faibles.

Métabolisme :

Le triclabendazole est oxydé dans le foie, en métabolite sulfoxide, puis en métabolite sulfone.

Le métabolite sulfoxide est prédominant dans le plasma. L'action de ce produit lui est principalement due. C'est un métabolite de premier passage hépatique.

La demi-vie plasmatique du métabolite sulfoxide est d'environ 11 heures.

Excrétion :

Elle a lieu pour 90 % de la dose administrée dans les selles (via le tractus biliaire), sous forme initiale et transformée.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Albendazole :

Contre-indications :

- L'hypersensibilité à l'albendazole ;
- Le premier trimestre de la grossesse : il existe une activité tératogène et embryotoxique chez l'animal notamment le rat et le lapin (Dayan, 2003). L'albendazole est déconseillé lors de la grossesse en général ;
- L'albendazole est déconseillé à fortes posologies chez l'enfant de moins de 6 ans.

Précautions d'emploi :

Pour la trichinellose et l'échinococcose (traitement long), un suivi médico-chirurgical de l'évolution de la maladie en milieu hospitalier est nécessaire.

NFS (numération et formule sanguine) avant et pendant le traitement : toutes les 2 semaines le premier mois, puis une fois par mois. Pour les traitements très longs, on l'effectue une fois tous les 3 mois après le premier trimestre de traitement.

On a pu observer une diminution de la lignée blanche lors d'essais avec des prises répétées d'albendazole à la dose de 10 mg/kg et par jour (Gustafsson et coll., 1987).

Bilan hépatique et surveillance des transaminases avant le traitement, puis toutes les 2 semaines le premier mois. On espacera ensuite cette surveillance pour les traitements très longs, de manière identique aux NFS.

En effet, lors des essais cités précédemment, on a constaté chez plusieurs patients, une élévation sévère des transaminases, de la bilirubine, et de la phosphatase alcaline.

Flubendazole :

Contre-indications :

- L'hypersensibilité au flubendazole.
- **Grossesse :** on a découvert une activité tératogène chez l'animal, notamment chez le rat : une dose de 160 mg/kg et par jour, administrée du huitième au quinzième jour s'est révélée embryocide. Des doses plus faibles restent embryotoxiques (malformations, diminution du poids...) (Yoshimura, 1987 et 2003). Il n'y a pas eu assez de grossesses humaines exposées pour conclure. Il est donc préférable de suspendre l'administration de flubendazole durant la grossesse.

Précautions d'emploi :

Chez les femmes allaitant, l'utilisation de ce produit est déconseillée, à cause du manque de données sur le passage du flubendazole dans le lait.

Triclabendazole :

Contre-indications :

- L'hypersensibilité au triclabendazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.
- **Grossesse :** à n'utiliser que si les bénéfices sont supérieurs aux risques de ce traitement.
- **Allaitement :** en l'absence d'études, on conseille d'arrêter l'allaitement le jour du traitement et les 72 heures suivantes.

Précautions d'emploi :

- chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (aucune donnée n'étant disponible dans ce cas).
- chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique, car le triclabendazole peut entraîner une augmentation transitoire des ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, et bilirubine totale.
- chez les patients ayant un déficit en G6PDH lié au risque d'induction d'une hémolyse.

Interactions médicamenteuses :

Albendazole :

- Alcool.
- Disulfirame.
- Carbamazépine : c'est un inducteur enzymatique ; pris avec l'albendazole, il augmente son métabolisme, et donc, diminue son efficacité.
- Dexaméthasone, cimétidine, praziquantel : ce sont des inhibiteurs enzymatiques. Ils sont responsables d'une augmentation de la concentration plasmatique du sulfoxide d'albendazole, ce qui entraîne un risque de surdosage.

(Visent et coll., 1998, Nash, 2003)

Flubendazole :

- Disulfirame : association responsable de bouffées délirantes ou d'état confusionnel.
- Alcool : apparition possible d'un effet antabuse.
- Précaution d'emploi avec les anticoagulants oraux : risque hémorragique.

(Visent et coll., 1998)

Triclabendazole :

Le triclabendazole majore le risque de survenue de troubles du rythme cardiaque avec le cisapride, le pimozide et la quinidine, car il semble diminuer le métabolisme de ces produits.

Il est également conseillé d'espacer la prise de triclabendazole de celle de l'ergotamine et de la dihydroergotamine. Le triclabendazole inhibe, ici encore, le métabolisme de ces molécules, ce qui crée un risque d'ergotisme.

Effets indésirables :

Albendazole :

en traitements courts :

- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées).

Après la prise d'une dose unique de 400 mg/kg, ces effets ne se sont pas révélés plus fréquents qu'après la prise d'un placebo (Gustafsson et coll., 1987). Il semble que 1 % des personnes traitées par albendazole dans le cas d'helminthoses intestinales soit sujettes à ces troubles (Urbani et Albanico, 2003).

- Céphalées, vertiges.

Ces troubles sont mineurs et peu fréquents.

en traitements longs :

- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausée, vomissements).
- Céphalées, vertiges.
- Fièvre (lors des premiers jours de traitement). Cet effet a notamment été observé sur 4 personnes, lors d'une étude sur 32 patients (Gustafsson et coll., 1987).
- Alopécie (rare) ; réversible à l'arrêt du traitement.
- Rashs cutanés (rares).
- De rares leucopénies ; exceptionnellement, des pancytopenies pouvant être sévères peuvent apparaître. Lors de l'essai cité ci-dessus, un des patients traité a subi une diminution du taux de cellules blanches.

Chez l'animal, des leucopénies et des anémies réversibles ont été rapportées (Dayan, 2003).

- Augmentation des enzymes hépatiques, le plus souvent isolés, modérées, transitoires ou réversibles à l'arrêt du traitement.

Flubendazole :

- Rares troubles digestifs (dans 5 à 10 % des cas) : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, modification du goût, anorexie, épigastralgies, glossites, stomatites et muguet buccal.
- Leucopénie modérée réversible à l'arrêt du traitement.
- Plus rarement : urticaire, troubles neurologiques (vertiges, céphalées, ataxie, paresthésies, polyneuropathies sensitivomotrices), bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique.

Triclabendazole :

Les effets indésirables peuvent être dus aux parasites mourants et/ou à l'élimination du parasite du système hépato-biliaire en cas de fasciolose, et au médicament lui-même.

Ces effets pourront être plus fréquents et/ou plus sévères chez les patients ayant une charge parasitaire élevée.

Les effets secondaires pouvant être observés sont de nature très différentes. On peut citer notamment, une sudation importante, de la fièvre, des vertiges, un urticaire, des nausées et des vomissements, une diarrhée...

Les effets le plus souvent rapportés sur les patients traités par triclabendazole sont des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, qui semblent céder le plus souvent à l'administration de spasmolytiques (Lecaillon et coll., 1998).

Ce type de symptôme semble fréquent chez les enfants : lors d'études réalisées chez des enfants atteints de *F. hepatica*, on a remarqué que les enfants traités ont souvent souffert de douleurs abdominales (<http://csi.micromedex.com>).

Le laboratoire NOVARTIS préconise, pour les enfants âgés de 6 ans et plus, de toujours accompagner le traitement d'antispasmodiques.

On observe parfois une colique biliaire dans le traitement de *F. hepatica*, due à l'élimination des douves (Nozais et coll., 1998 ; Richter et coll., 1999).

Dans le cas de la fasciolose, la douve peut être responsable, avant le traitement, d'une augmentation des ASAT, ALAT, de la phosphatase alcaline, et de la bilirubine totale.

Après le traitement, on peut également observer une augmentation de la phosphatase alcaline transitoire due à une cholestase fonctionnelle, accompagnée parfois d'une augmentation des ASAT, ALAT, et de la bilirubine totale. Cela étant probablement dû à l'expulsion des douves au travers du tractus biliaire. Cet effet a notamment été observé lors d'un essai effectué à Cuba, durant lequel 32 des 70 patients traités par albendazole ont eu une élévation transitoire de la phosphatase alcaline (Richter et coll., 1999).

Spécialités :

Albendazole :

ZENTEL® : il est disponible sous deux galéniques différentes. En boîte d'un seul comprimé pelliculé à 400 mg d'albendazole. Remboursé à 65 % sur un prix de 3,63 €.

En suspension buvable à 400 mg/10 ml, sous forme d'un flacon de 10 ml. Remboursé aussi à 65 %, pour un prix de 4,22 €.

ESKAZOLE® : comprimés pelliculés à 400 mg d'albendazole. Boîte de 56 comprimés. La boîte coûte 123,76 €. Produit non remboursé.

Flubendazole :

FLUVERMAL® : il existe sous forme de comprimés, en boîte de 6 comprimés à 600 mg. Et sous forme de suspension buvable dosée à 100 mg/5 ml. Le flacon étant de 30 ml. Ces produits coûtent respectivement 3,20 et 3,52 €. Ils sont remboursés à 65 %.

Triclabendazole :

EGATEN® : présenté sous forme de boîte de 4 comprimés dosés à 250 mg. Non remboursé.

Mode d'obtention :

Albendazole :

ESKAZOLE[®] est disponible sur ordonnance (liste II), uniquement à l'hôpital.

ZENTEL[®] (comprimés et suspension buvable) est disponible sur ordonnance (liste II).

Flubendazole :

FLUVERMAL[®] sous ses deux formes est disponible sans ordonnance (produit non listé), en officine.

Triclabendazole :

EGATEN[®], et disponible sur ordonnance (liste I), en officine de ville ou à l'hôpital.

LES MOLECULES INCLASSABLES

Dans ce chapitre nous allons développer les molécules ayant un mode d'action particulier, et que nous n'avons pu intégrer dans aucun groupe de molécules antihelminthiques.

Nous allons retrouver le praziquantel, molécule particulière dont le mécanisme d'action n'est pas encore tout à fait résolu, qui ne peut être comparé à aucun autre antihelminthique. C'est le seul à pouvoir agir à la fois sur les trématodes et les cestodes.

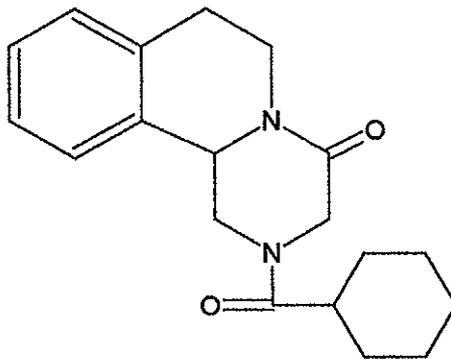
On trouve aussi le pamoate de pyrvinium, qui est un colorant.

Et enfin, le niclosamide, seul dérivé salicylé utilisé comme antihelminthique en France.

Praziquantel

Molécule :

Le praziquantel est utilisé depuis chez l'Homme et l'animal depuis 1980. Il a une structure à part dans le monde des antihelminthiques. C'est une pyrazino-isoquinoléine hétérocyclique, la seule connue à ce jour comme ayant des propriétés antihelminthiques.



2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinoléine-4-one

PRAZIQUANTEL

Spectre d'activité :

Le praziquantel est actif à la fois sur les trématodes et sur les cestodes. De plus, il est le seul produit actuel disponible en France pour les schistosomes.

Mode d'action :

Il a deux actions principales, qui impliquent l'induction d'un flux de calcium. Cependant, le mode d'action exact n'est pas connu, et on reste encore dans les suppositions pour un certain nombre d'explications sur ses effets.

Le praziquantel est responsable d'une vacuolisation des téguments, et d'une contraction musculaire immédiate.

Ces actions sont dues à l'induction d'un flux de calcium à travers la membrane tégumentaire : le taux de calcium augmente dans le tégument, sûrement à cause d'une augmentation du calcium dans le réticulum sarcoplasmique, ce qui entraîne une contraction musculaire, car le tégument et les cellules musculaires sont couplées électriquement.

Le site d'action du praziquantel est inconnu. On suppose qu'il est lié à un canal perméable au calcium.

Toutefois, on peut affirmer que le site d'action est unique au parasite, et pharmacologiquement très différent des structures équivalentes de l'hôte (Köhler, 2001).

La vacuolisation s'effectue à différents endroits du tégument, sans destruction de la couche superficielle. Le praziquantel perturbe l'agencement des phospholipides membranaires.

Cette vacuolisation fragilise le tégument, ce qui facilite l'entrée des cellules immunitaires de l'hôte au sein du parasite, et la protéolyse par les enzymes de l'hôte.

D'autre part, le praziquantel interfère avec le métabolisme des hydrates de carbones du parasite : il diminue la captation de glucose, augmente la production de lactates et diminue fortement la concentration de glycogène endogène. Tout cela conduit à la mort du parasite.

L'activité du praziquantel semble dépendre du bon état du système immunitaire de l'hôte. Les anticorps générés pendant le traitement par praziquantel ont des cibles spécifiques.

Pharmacocinétique :

Absorption :

Elle est très rapide après ingestion par voie orale. Sa biodisponibilité varie de 80 à 100 % (King et Mahmoud, 1989).

Le pic plasmatique est obtenu en 1 à 3 heures.

Métabolisme :

Le premier passage hépatique est responsable d'une forte métabolisation du praziquantel en dérivés mono et poly-hydroxylés (Dayan, 2003). Seul le praziquantel lui-même est actif, ses métabolites sont responsables d'effets secondaires, notamment chez les insuffisants hépatiques.

Distribution :

Le praziquantel diffuse rapidement dans tous les tissus, surtout le foie et les reins.

Élimination :

Elle est urinaire à plus de 80 %. Les 10 à 20 % restant sont retrouvés dans la bile, les selles, le liquide céphalo-rachidien, et le lait (où la concentration est quatre fois plus faible que dans le plasma). La plus grande partie de la dose initiale étant éliminée dans les 24 premières heures. La demi-vie d'élimination du praziquantel est de 1 heure à 1 heure 30. Celle de ses métabolites est de 4 à 6 heures. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée sous forme originelle (King et Mahmoud, 1989 ; Gustafsson et coll., 1987).

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

- L'hypersensibilité au praziquantel.
- La cysticercose oculaire : la destruction des parasites dans l'œil pouvant provoquer des lésions irréversibles.

Précautions d'emploi :

- Lors du traitement de la neurocysticercose, on utilisera des corticoïdes en parallèle du praziquantel, afin d'éviter une trop forte réaction inflammatoire. Cependant, cette molécule n'est pratiquement plus utilisée dans le traitement de cette pathologie.
- On doit prévenir le patient des risques d'étourdissement et lui conseiller, dans un tel cas, de ne pas conduire le jour du traitement et le jour suivant.
- On conseille de ne pas utiliser le praziquantel pendant les trois premiers mois de la grossesse. Selon Dayan (2003), les essais chez le rat n'ont pas montré d'effets tératogènes après administration de doses vingt fois plus élevées que celles utilisées chez l'Homme. Des études chinoises datant de 1982 auraient montré quant à elles que des doses élevées, administrées pendant 3 jours consécutifs à des rates pleines au début de leur gestation entraîne la mort des fœtus. Il semble que dans les mêmes conditions, des doses plus faibles entraînent des malformations (Olds, 2003).
- Allaitement : on conseille d'arrêter l'allaitement le jour du traitement et les 48 à 72 heures suivantes, car le praziquantel passe dans le lait maternel.
- On a remarqué que les troubles hépatiques augmentaient la concentration sanguine de praziquantel inchangé. La demi-vie d'élimination semble rester la même, mais les effets secondaires sont plus importants chez ces personnes (King et Mahmoud, 1989).

Effets indésirables :

Le praziquantel est une molécule très sûre d'utilisation. La fréquence des effets indésirables varie en général de 10 à 15 % dans les différentes études. Des troubles gastro-

intestinaux sont les effets rencontrés le plus fréquemment, avec douleurs abdominales, nausées, vomissements ou diarrhée. Certains effets centraux comme de la fièvre, un urticaire, et certains effets neurologiques, comme des céphalées et des vertiges peuvent également apparaître (King et Mahmoud, 1989).

Le praziquantel semble n'avoir que peu ou pas d'effet sur la grossesse (voir ci-dessus, les précautions d'emploi).

D'autre part, le praziquantel n'a révélé aucun effet mutagène sur des cellules de mammifère, ni sur des animaux de laboratoire (souris, hamster), selon Frohberg (1989).

Interactions médicamenteuses :

- Dexaméthasone (et corticoïdes en général) : elle diminue la concentration plasmatique du praziquantel (Nash, 2003).
- Inducteurs enzymatiques (carbamazine, phénobarbital, phénytoïne) : ils diminuent la biodisponibilité du praziquantel.

De même, l'administration préliminaire de chloroquine diminue la biodisponibilité du praziquantel (Dayan, 2003).

- Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine) : ils augmentent la biodisponibilité du praziquantel (Visent et coll., 1998).

Spécialités :

BILTRICIDE[®] : dosé à 600 mg par comprimé. Présenté sous forme de boîte de 6 comprimés. Au prix de 19,79 €.

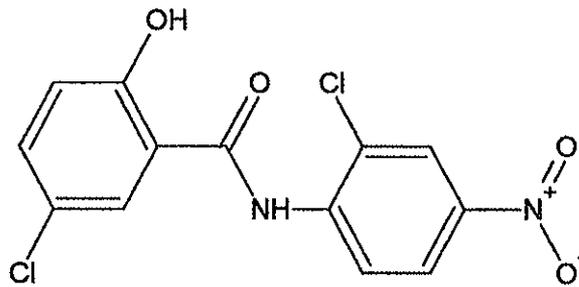
Mode d'obtention :

Le **BILTRICIDE[®]** est un médicament obtenu uniquement sur prescription médicale (Liste II), réservé à l'usage hospitalier.

Niclosamide

Molécule :

Il a été introduit en thérapeutique en 1960. C'est un dérivé salicylé.



5-chloro-N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-salicylamide

NICLOSAMIDE

Spectre d'activité :

Il est actif sur les cestodes adultes uniquement.

Mode d'action :

Il agit dans les mitochondries, par inhibition de la phosphorylation oxydative du cycle de Krebs, ce qui empêche le parasite de produire de l'ATP. Ce dernier meurt alors par absence de ressources énergétiques (Mouveroux, 1993).

Le niclosamide possède également une action sur la cuticule du ver : il anéantit les éléments protecteurs du parasite contre les protéases intestinales, ce qui provoque la destruction de la cuticule (www.biam2.org/www/Sub3377.html).

Enfin, le niclosamide inhibe l'absorption du glucose.

Le niclosamide a une action spécifique sur les helminthes, car les processus des mitochondries sont différents chez les Hommes et chez les helminthes.

Pharmacocinétique :

Absorption :

Le niclosamide n'est pas absorbé. Il reste dans la lumière du tube digestif.

Métabolisme :

La très faible proportion qui est absorbée sera métabolisée dans le foie, en métabolites moins actifs qui seront excrétés par le rein (Gustafsson et coll., 1987).

Excrétion :

Le niclosamide restant dans la lumière du tube digestif, il sera éliminé par les selles.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

L'hypersensibilité au niclosamide.

Précautions d'emploi :

- Le niclosamide est inefficace sur les larves de cestodes.
- On peut administrer un laxatif 2 à 3 heures après le traitement de *Taenia solium*. En effet, lors du traitement de *T. solium* par le niclosamide, il a été suggéré que les œufs relargués des segments du tœnia dans l'intestin pourraient refluer dans l'estomac, où l'acidité les fait éclore. Les larves repasseraient alors dans l'intestin grêle et pourraient développer une cysticercose. Le laxatif permet d'éliminer rapidement les œufs et ainsi d'éviter tout risque de développement de cysticercose. Ce phénomène est cependant plus théorique que réel.
- Le niclosamide ne passe pas dans le lait, on peut donc l'utiliser chez la femme allaitant. D'autre part, on l'a donné à des femmes enceintes sans aucun effet délétère (Davis, 1974).

Effets indésirables :

Ils sont bénins et peu nombreux. Le niclosamide est une molécule sûre d'utilisation.

Les plus fréquents :

Céphalées, somnolence, irritabilité, vertiges.

Effets gastro- intestinaux :

Nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, perte d'appétit. Ces effets sont mineurs et peu fréquents.

Rarement, on pourra observer :

Un mauvais goût dans la bouche, une constipation.

Quelques problèmes cutanés à type de rash cutanés, ou de prurit anal.

Spécialité :

TREDEMINE® : existe uniquement sous forme de comprimés à 500 mg de niclosamide.

Disponible en boîte de 4 comprimés. Il est remboursé à 65 % pour un prix de 2,33 €.

Mode d'obtention :

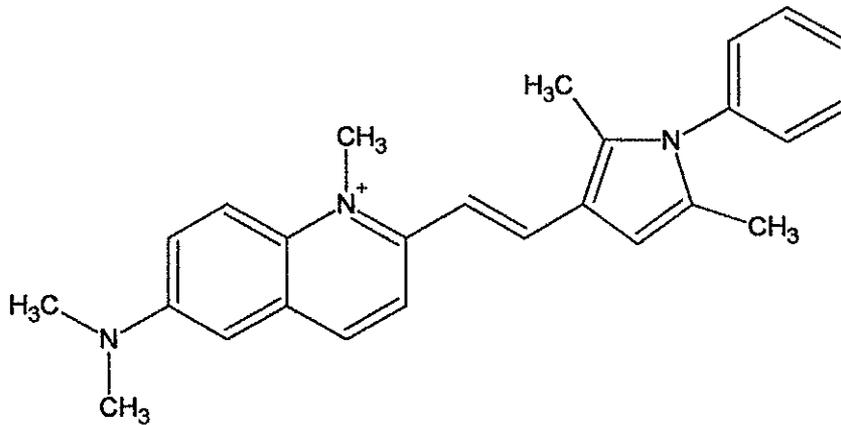
TREDEMINE® est disponible en officine de ville, sur ordonnance (liste II).

Pamoate de Pyrvinium

Molécule :

C'est un sel de cyanine.

Ce colorant n'est pas absorbé, et reste dans la lumière du tube digestif où il agit directement, sans passage systémique préliminaire.



dimethylamino-6(dimethyl-2,5phenyl-1pyrrolyl-3)-2,vinyl-2,methyl-1,quinoleiniu
m methylene-4,4'bis(hydroxy-3,naphtoate-2)

PAMOATE DE PYRVINIUM

Spectre d'activité :

Il est utilisé uniquement sur les oxyures.

Il semblerait qu'il soit également actif sur les anguillules.

Mode d'action :

Il inhibe les systèmes enzymatiques responsables du métabolisme oxydatif des hydrates de carbone.

Il empêche également l'absorption du glucose exogène. Le parasite doit donc utiliser ses réserves endogènes jusqu'à ce qu'elles s'épuisent et qu'il meure.

Métabolisme :

Absorption :

le pamoate de pyrvinium est un colorant. Il n'est pas résorbé, et agit directement dans la lumière du tube digestif (Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987 ; James et Gilles, 1984).

Elimination :

Elle se fait par voie fécale.

Contre-indications et précautions d'emploi :

Contre-indications :

L'hypersensibilité au pamoate de pyrvinium.

Précautions d'emploi :

- **Grossesse :** il n'y a pas d'études de tératogenèse disponible chez l'animal. En clinique, le recul important et le nombre suffisamment élevé de grossesses exposées n'ont pas révélé d'effets malformatifs ou foetotoxiques de cette molécule. Ce médicament n'est à utiliser que si nécessaire chez la femme enceinte.
- **Allaitement :** en l'absence d'études, l'utilisation de cette molécule est à éviter.

Effets indésirables :

Le pamoate de pyrvinium est bien toléré. Les principaux effets observés sont de type gastro-intestinaux.

- Nausées, vomissements : coloration rouge des vomissements éventuels dues à la nature de la molécule (sans conséquences), douleurs abdominales.
- Céphalées transitoires.
- Réactions allergiques. On a observé des rares cas de photosensibilisation après la prise de ce produit (Davis, 1974).
- Coloration rouge des selles (sans conséquences), pendant deux à trois jours.

Spécialités :

POVANYL® 50 mg : Sous forme de comprimés enrobés. En boîte de 8 comprimés. Cette spécialité n'est pas remboursée, et est conseillée au prix de 2,72 € HT, la TVA pour ce produit étant de 5,5 %.

POVANYL® suspension buvable : Flacon de 35 ml contenant 50 mg/5 ml de pamoate de pyrvinium. Spécialité non remboursée, proposée au prix de 2,72 € HT.

Mode d'obtention :

Aucune de ces spécialités n'est listée. On peut les obtenir sans prescription, en officine de ville ou en pharmacie hospitalière.

LES TRAITEMENTS

DES

HELMINTHOSES

Dans cette partie, nous allons voir les différents traitements pouvant être utilisés à l'heure actuelle, en France.

Il n'existe qu'un petit nombre d'helminthoses sur notre territoire et nous possédons les capacités pour les traiter.

Cependant, nous sommes également en mesure de traiter les malades qui seraient atteints d'helminthoses contractées dans un pays étranger.

Pour chaque maladie, présente ou non de manière autochtone en France, nous verrons les molécules employées ainsi que la façon de les utiliser. Nous tenterons également de comparer entre eux certains traitements utilisés pour une même maladie.

Enfin, pour les produits concernés, nous développerons le problème des résistances, qui devient chaque jour un peu plus important.

Rappelons tout d'abord la classification des helminthes, qui résume le plan qui sera suivi dans cette partie :

TREMATODES

DOUVES

Hépatiques

Fasciola hepatica

Opistorchis viverrini

Opistorchis felineus

Clonorchis sinensis

Dicrocoelium dendriticum

Intestinales

Fasciolopsis buski

Heterophyes heterophyes

Pulmonaires

Paragonimus sp

SHISTOSOMES

Péri vésicaux

Shistosoma haematobium

Péri intestinaux

Shistosoma intercalatum

Shistosoma mansoni

Shistosoma japonicum

Shistosoma mekongi

CESTODES

ADULTES

Taenia solium

Taenia saginata

Hymenolepis nana

Dipylidium caninum

Diphyllobotrium latum

LARVAIRES

Taenia solium (cysticercose)

Echinococcus multilocularis

Echinococcus granulosus

NEMATODES

INTESTINAUX

Enterobius vermicularis

Ascaris lumbricoides

Strongyloides stercoralis

Trichuris trichuria

Ancylostoma duodenale et *Necator americanus* (ankylostomes)

Trichinella spiralis

Toxocara canis

TISSULAIRES

Wuchereria bancrofti, *Brugia malayi* (filaires lymphatiques)

Onchocercus volvulus

Loa loa

Dracunculus medinensis

DISTOMATOSES

Distomatoses hépatiques

Espèces en cause :

On en distingue principalement quatre :

Fasciola hepatica est la grande douve du foie.

Opisthorchis viverrini.

Opisthorchis felineus, la douve du chat.

Clonorchis sinensis, la douve de Chine.

Dicrocoelium dendriticum, petite douve du foie, n'est qu'exceptionnellement à l'origine de pathologies chez l'Homme et ne sera donc pas développée ici.

Toutes ces douves sont responsables de zoonoses que l'Homme peut contracter.

Nous ferons une différence entre *F. hepatica* et les autres douves. En effet, l'impact de ce parasite sur la santé, ainsi que la façon de le traiter le distingue des autres.

Répartition géographique :

La distomatose à *F. hepatica* est une affection cosmopolite. Elle fait donc partie des helminthoses que l'on peut rencontrer en France. C'est d'ailleurs la seule distomatose qui sévit de façon endémique sur notre territoire.

O. viverrini ne se rencontre qu'en Thaïlande.

O. felineus est une affection plus proche de la France puisqu'on la trouve dans l'Est de l'Europe, notamment certaines régions de Russie.

C. sinensis touche principalement l'Est de la Chine, le Japon, Hong Kong, Taiwan et la Corée. On considère en effet qu'en Corée, 40 % des enfants de moins de neuf ans sont contaminés par ce parasite, avec d'importantes charges d'œufs retrouvées dans leurs selles (Chevrel, 1990).

Parasitoses :

L'Homme se contamine par *F. hepatica* en mangeant les végétaux aquatiques crus (cresson) ou ceux que l'on peut cueillir à proximité des cours d'eau, tels que la mâche ou le pissenlit. Les métacercaires, éléments contaminant des douves se trouvent sur ces plantes, après avoir été rejetés par leur premier hôte intermédiaire: la limnée (Chandenier et Bresson-Hadni, 2001).

Une fois dans l'organisme de l'hôte, les jeunes douves traversent la paroi de l'intestin pour se diriger vers le foie. Elles sont donc responsables d'un traumatisme lors de leur migration. On observe une hépatomégalie douloureuse et fébrile lors de cette phase.

Ensuite, la douve adulte se loge dans les canaux biliaires, où elle fait des dégâts, en irritant les parois et créant des micro-hémorragies, une inflammation, une nécrose et une fibrose, pouvant aller jusqu'à l'obstruction des canaux biliaires.

Pour les autres espèces de douves, les stades infectants s'insèrent dans la chair de certains poissons. La contamination se fait donc par ingestion de ces poissons crus ou mal cuits.

Les Opistorchidae sont des douves très petites, et une infestation légère peut s'avérer bénigne et asymptomatique.

Au contraire, une infestation massive peut être grave, et aboutir à des complications telles qu'une cirrhose biliaire, un ictère cholestatique, ou encore, une angiocholite aiguë.

Les clonorchiasis sont des infestations souvent importantes (Lancastre et coll., 1993; Bertrand et coll., 1981).

Traitement :

***F. hepatica* :**

Seule une molécule est actuellement proposée en France dans le traitement de cette distomatose : le triclabendazole.

Le praziquantel, lui aussi trématocide, serait, selon certaines études, efficace à la dose de 75 mg/kg, en une seule prise, ou bien à 25 mg/kg et par jour, pendant une semaine de traitement (Chevrel, 1990).

Il aurait permis d'éradiquer la fasciolose au Moyen-Orient, au Yemen en particulier.

Mais les essais les plus récents, vétérinaires notamment, semblent montrer que le praziquantel n'est pas indiqué pour traiter cette maladie.

Nous nous intéresserons donc ici, uniquement au triclabendazole.

Triclabendazole :

Posologie et mode d'emploi :

L'administration se fait par voie orale, de préférence en période postprandiale. En effet, en présence de nourriture, l'absorption intestinale du triclabendazole est améliorée, ce qui permet une augmentation de la disponibilité systémique de cette molécule et, par conséquent, de ses métabolites.

La posologie est adaptée en fonction du poids du patient. Si elle ne peut être ajustée avec précision, elle sera arrondie à la dose supérieure.

Chez les adultes :

Une étude réalisée sur 20 sujets âgés de 9 à 62 ans a prouvé l'efficacité de la prise de deux doses de 10 mg/kg à deux jours d'intervalles. Tous ces patients ont été suivis à l'hôpital durant la semaine suivant le traitement. Ils ont été contrôlés ensuite pendant trois mois au terme desquels un seul patient n'était pas réellement guéri. Un deuxième traitement identique au premier a permis à cette personne de guérir définitivement (<http://csi.micromedex.com>).

D'autres essais ont donné un résultat de 79,2 % de guérison avec une dose orale unique de 10 mg/kg, chez des patients âgés de 11 à 71 ans, atteints de fasciolose hépatique chronique.

Plusieurs auteurs ont retrouvé la même efficacité avec la dose de 10 mg/kg, même après échec d'autres thérapeutiques (Praziquantel, Déhydrohémétine...) (Couturier et coll., 1999).

En résumé, le laboratoire fabricant d'EGATEN® (NOVARTIS) préconise les doses suivantes :

10 mg/kg en prise unique.

Si le traitement échoue, on peut renouveler la prise, à 12 à 24 heures d'intervalle.

On peut administrer un antispasmodique pour diminuer les douleurs abdominales possibles et le risque d'ictère.

Chez les enfants :

Dans ce cas, il semble que la dose de 10 mg/kg ait la même efficacité que chez les adultes.

Des essais menés sur 40 enfants âgés de 4 à 15 ans, avec la prise d'une dose unique de 10 mg/kg de triclabendazole, ont obtenu un taux de guérison de 77,5 %. La guérison de tous les enfants a été constatée, après l'administration de la même dose de triclabendazole, deux mois plus tard.

Lors d'une autre étude menée en 1998 sur trois enfants de 4, 11 et 12 ans, la première dose n'a été efficace que sur un seul d'entre eux. Mais un deuxième traitement a dû être effectué deux mois après le premier sur les deux autres. Un an plus tard, aucun des enfants ne présentait d'œufs de *F. hepatica* dans leurs selles (<http://csi.micromedex.com>).

Efficacité :

Comme nous l'avons vu précédemment, le triclabendazole est efficace dans le traitement de *F. hepatica* à la dose de 10 mg/kg en une seule prise, qui pourra être renouvelée en cas d'échec.

L'avantage de cette molécule est son efficacité, qui serait présente sur les différents stades de développement de la douve. Toutefois elle serait plus efficace sur les stades immatures (expérimentalement dès 24 heures après l'infestation) que sur les douves adultes.

Une étude a été réalisée sur 24 individus asymptomatiques en phase chronique de fasciolose. Ces patients ont été traités par 10 mg/kg de triclabendazole en prise unique. Deux mois après le traitement, 79,2 % des malades avaient des prélèvements négatifs. Un deuxième traitement administré chez trois des cinq patients pour qui le premier n'avait pas réussi à les guérir totalement.

Il semble que deux doses de 10 mg/kg prises le même jour soient également très efficaces (Mas-Coma et coll., 1999).

Le triclabendazole est le seul traitement utilisé en France pour traiter *F. hepatica* chez l'Homme. Cependant, chez l'animal, on utilise d'autres molécules. Or, même parmi celles-ci, le triclabendazole reste le seul à être actif contre les différents stades de développement des douves.

Résistance :

D'importantes résistances de *F. hepatica* au triclabendazole ont été détectées chez les animaux.

Des cas ont été reportés en Australie depuis 1995, ainsi qu'en Irlande et en Ecosse depuis 1998.

Des isolats de *F. hepatica* résistants ont été sélectionnés en laboratoire. La dose recommandée de 10 mg/kg a vu passer son activité sur les douves âgées de deux semaines de 98 à 60 %.

Dans une ferme à moutons en Australie, où on avait constaté une diminution de l'activité du triclabendazole, la dose de 10 mg/kg n'était plus efficace sur les douves âgées de 2, 4, 6 et 12 semaines. L'augmentation à 20, 45 et 67 mg/kg a permis de lutter uniquement contre les douves âgées de 2 semaines. Il a fallu une dose de 100 mg/kg pour obtenir une efficacité de moins de 80 % contre les douves âgées de 6 semaines (Fairweather et Boray, 1999).

		dose de triclabendazole (en mg/kg)				
		10	20	45	67	100
âge des douves (en semaines)	2	-	+	+	+	+
	4	-	-	-	-	+
	6	-	-	-	-	+
	12	-	-	-	-	-

Les + correspondent à l'efficacité du traitement par triclabendazole sur les douves, les - marquent l'absence d'effet de ce produit sur les douves.

Le mode d'action de ces résistances reste cependant mal connu. Il s'agirait d'un phénomène polygénique lié au génome de la β -tubuline (Elard, 1998).

Bien que ces cas soient reportés chez des animaux, ils ne doivent pas être pris à la légère, car la fasciolose étant une zoonose transmissible à l'Homme, ce sont les mêmes souches qui contaminent animaux et humains.

Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini, Opistorchis felineus :

Sur ces douves, la molécule indiquée est le praziquantel.

Praziquantel :

Posologie et mode d'emploi :

Des essais à des doses de 30 à 75 mg/kg de praziquantel ont montré une efficacité de 73 à 100 %, sur les trois espèces (King et Mahmoud, 1989).

A l'heure actuelle, certains auteurs conseillent pour le traitement de ces parasites, une dose de 25 mg/kg x 3 /jour, sur un ou deux jours de traitement.

Le laboratoire (BAYER) conseille cette posologie, sur une journée exclusivement.

Les posologies utilisées sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

Efficacité :

C. sinensis : On a obtenu de très bons résultats avec des doses de 25 mg/kg x 2 /jour sur une journée de traitement.

D'autres études réalisées avec des posologies de 25 mg/kg x 3 /jour en un jour de traitement ont permis d'obtenir un taux de guérison de 98 % avec un recul de 3 à 4 mois (Chevrel, 1990).

Opistorchis sp. : De bons résultats ont été constatés en pays d'endémie (Laos et Thaïlande) avec des doses de 20 à 30 mg/kg/jour, prises pendant deux à trois jours.

Encore en Thaïlande, une guérison complète de 99 % des sujets traités, ayant reçus 25mg/kg x 3 /jour en un seul jour de traitement par BILTRICIDE®. Ceci avec un recul de 60 à 90 jours.

Distomatoses intestinales

Espèces en cause :

Fasciolopsis buski et *Heterophyes heterophyes*.

Répartition géographique :

Ces deux espèces se rencontrent principalement en Extrême-Orient : Chine, Inde, Indonésie, Thaïlande pour *F. buski*. On retrouve *H. heterophyes* dans les mêmes zones, mais également en Afrique du Nord, notamment en Tunisie et en Egypte (Peters et Gilles, 1989 ; Lancastre, 1993).

Parasitoses :

F. buski est la douve géante de l'intestin. L'Homme se contamine en ingérant des végétaux ou des fruits aquatiques (châtaignes de mer...) crus, sur lesquels se trouvent les stades infectants de la douve. Elle s'installe ensuite dans l'intestin grêle de l'hôte.

H. heterophyes est une toute petite douve, que l'on retrouve dans la chair de poissons crus ou mal cuits. Elle est capable de vivre plusieurs années dans l'intestin de son hôte (Lancastre, 1993).

Ces douves, en général, ne sont que peu pathogènes.

F. buski : le risque le plus grave avec *F. buski* est l'occlusion intestinale, due à la grande taille de cette douve. En temps normal, les symptômes de cette distomatose se limitent à une diarrhée, une asthénie, et parfois quelques saignements dus aux ulcérations créées sur la muqueuse colique par la douve.

H. heterophyes : elle est généralement très peu pathogène, et provoque seulement une diarrhée et des douleurs coliques.

L'importance des diarrhées dans les deux cas peut être responsable d'anémies, de carences, ou d'œdèmes.

Traitement :

Certains essais montrent l'activité du niclosamide, sur *F. buski* notamment. Les doses utilisées sont de 70 à 150 mg/kg/jour, répétées sept à dix jours plus tard en cas d'échec du traitement. Ce traitement a permis de diminuer le nombre d'œufs de 48,5 %, chez les 20 patients atteints par *F. buski*. Cependant, aucune amélioration n'a été observée après la deuxième dose (<http://csi.micromedex.com>).

On utilise les doses suivantes :

- 2 g/jour pendant deux jours consécutifs pour les adultes
- 1,5 g/jour pour les enfants de plus de 7 ans (ou plus de 34 kg)
- 1 g/jour pour les enfants de 2 à 7 ans (ou de 11 à 34 kg)
- 0,5 g/jour pour les enfants de moins de 2 ans (ou de moins de 11 kg)

(Lancastre, 1993 ; <http://csi.micromedex.com>).

Cependant, tout comme les Opistorchidae, les distomatoses intestinales sont traitées par le praziquantel.

***Praziquantel* :**

Posologie et mode d'emploi :

Les posologies sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

On conseille la même dose pour toutes les distomatoses, à savoir 25 mg/kg x 3 /jour, sur un ou deux jours de traitement.

Efficacité :

Il semblerait que la posologie préconisée puisse être diminuée, au vu de certaines études.

F. buski : un taux de guérison de 80 % a été obtenu pour des doses de 10 ou 15 mg/kg.

D'autres expériences ont obtenu un taux de guérison de près de 100 % avec une dose unique de 20 mg/kg (Chevrel, 1990).

H. heterophyes : Cette douve, comme la précédente, est sensible à de faibles doses de praziquantel. En effet, une dose de 10 mg/kg permet d'obtenir de bons résultats.

Distomatoses pulmonaires

Espèces en cause :

Il y a de nombreuses espèces de douves pouvant générer une distomatose pulmonaire. Ces douves sont du genre *Paragonimus*. Les espèces diffèrent selon leur localisation géographique.

Répartition géographique :

On trouve cette distomatose en Afrique sub-saharienne (avec les espèces *P. uterobilateralis* et *P. africanus*), en Amérique du Sud (espèces non définies), et en Extrême-Orient (avec *P. westermani*, largement présente chez les mammifères, et *P. heterotremus*) (Peters et Gilles, 1989).

Parasitoses :

Les distomatoses pulmonaires sont des zoonoses. De nombreux animaux jouent le rôle de réservoir de ces maladies.

L'Homme se contamine par ingestion de crustacés d'eau douce crus ou mal cuits.

Les douvules, une fois ingérées, migrent à travers le tube digestif et traversent le diaphragme, pour aller se loger dans les bronchioles.

Lors de leur trajet, elles provoquent d'importantes douleurs thoraciques.

Une fois installées, les douves déclenchent un syndrome proche de la tuberculose pulmonaire, avec toux et hémoptysie.

Une complication possible est la surinfection bactérienne, débouchant sur une insuffisance respiratoire chronique, et même une insuffisance cardiaque.

Traitement :

Dans le cas présent, on peut utiliser deux molécules : le praziquantel et le triclabendazole.

Praziquantel :

Posologies et administration :

Les posologies sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

Dans le cas des paragonimoses, la dose conseillée est la même que pour les autres distomatoses, soit trois fois 25 mg/kg/jour. Dans ce cas, de meilleurs résultats sont obtenus avec un traitement suivi durant deux jours consécutifs.

Efficacité :

En Afrique du sud, des études ont montré que des doses de 25 mg/kg prises sur deux jours sont plus efficaces que prises sur une seule journée, probablement à cause de la nature des téguments du parasite.

La dose de trois fois 25 mg/kg sur deux jours consécutifs a permis la guérison complète de plus de 90 % des sujets traités lors d'essais regroupant 200 patients atteints de paragonimoses de différentes espèces (notamment *P.westermani*, *P.heterotremus*, *P.africanus* et *P.uterobilateralis*) (Chevrel, 1990).

Triclabendazole :

Le triclabendazole n'a pas d'AMM pour cette indication. Cependant, certaines études ont montrées sa possible utilisation dans cette parasitose.

Efficacité :

L'efficacité du triclabendazole a été démontrée sur *P. utérobilatéralis*, *P. africanus*, *P. mexicanus*, *P. westermani*.

Comparaison des traitements :

Triclabendazole/praziquantel dans le traitement de patients atteints par *P. mexicanus* (<http://csi.micromedex.com>) :

62 patients ont été inclus dans cette étude.

Quatre protocoles ont été testés :

- Triclabendazole à 5 mg/kg et par jour, pendant trois jours ;
- Triclabendazole à 10 mg/kg x 2/ jour, pendant une journée ;
- Triclabendazole à 10 mg/kg en une seule prise ;
- Praziquantel à 25 mg/kg x 3/ jour, pendant trois jours.

Dans tous les cas, le médicament est administré par voie orale.

Sept jours après le traitement, la première observation se fait au niveau des effets secondaires : ils s'avèrent être moins sévères pour les patients traités par le triclabendazole, que pour ceux traités par le praziquantel.

Le protocole le mieux toléré est le triclabendazole à 10 mg/kg, deux fois en une journée.

L'efficacité du traitement est mesurée notamment par :

- La réponse clinique au traitement ;
- Le volume et la couleur des expectorations ;
- Le nombre d'œufs dans les expectorations ;
- Le temps requis pour que les patients cessent d'excréter les œufs des *Paragonimus* dans leur expectorations et les échantillons de selles.

Le triclabendazole s'est avéré supérieur au praziquantel pour la réponse clinique, la clairance des œufs dans les expectorations, et le temps écoulé avant la diminution du volume des expectorations.

molécule	dosage	nombre de prise par jour	durée du traitement (en jours)	pourcentage de guérison
triclabendazole	5 mg/kg	1	3	100 %
	10 mg/kg	2	1	100 %
	10 mg/kg	1	1	87,50 %
praziquantel	25 mg/kg	3	3	100 %

90 jours après le traitement, tous les patients sont guéris sauf 2 des 16 ayant reçu une dose unique de triclabendazole.

Pour ces patients, le traitement a été répété, et plus aucun œuf n'a été retrouvé dans leurs expectorations un an après le début de l'étude.

Cette étude ne suffit pas pour déterminer la dose la plus adéquate pour le traitement des paragonimoses par le triclabendazole. En raison du nombre insuffisant d'études, l'AMM n'a pas été accordée au triclabendazole pour le traitement de la paragonimose.

Elle a cependant permis de voir que le traitement par triclabendazole donne de meilleurs résultats que par le praziquantel avec des effets secondaires moindres. On constate toutefois qu'il faut utiliser le triclabendazole à des doses suffisantes pour obtenir une guérison rapide.

D'autres études, menées au Cameroun, et en Equateur ont montré des résultats similaires :

En tout, 261 personnes ont été traitées lors de ces études, dont 175 enfants. Les doses utilisées sont les suivantes :

Praziquantel : 25 mg/kg x 3 /jour, sur 3 jours.

Triclabendazole : 20 mg/kg répartis en plusieurs prises dans une journée.

Le triclabendazole est très bien toléré, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les deux produits ont montré une bonne efficacité dans le traitement de la paragonimose.

Dans l'étude menée au Cameroun, le triclabendazole a permis d'obtenir un taux de guérison (patients exempts d'œufs retrouvés dans les expectorations 90 jours après le traitement) allant de 87 à 100 %.

En résumé, la tolérance et l'efficacité des 2 traitements se sont avérées similaires ou légèrement supérieures pour le triclabendazole dans ces études, avec en plus, l'avantage du triclabendazole d'être utilisé selon un protocole plus simple.

BILHARZIOSES

Espèces en cause :

Les bilharzioses sont des helminthoses dues à des schistosomes. Ce sont des parasites à sexes séparés, qui s'installent en couple dans le système veineux de leur hôte. Les espèces qui sont reconnues comme étant pathogènes pour l'Homme sont au nombre de cinq : *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma japonicum*, et *Schistosoma mekongi*.

Ces espèces se différencient par leur localisation dans l'organisme de l'hôte, leur répartition géographique, leurs hôtes intermédiaires, et leur pathogénicité pour l'Homme (les schistosomoses étant des zoonoses transmissibles à l'Homme).

On peut noter que :

- La pathologie la mieux supportée est la bilharziose à *S. intercalatum* ;
- Celles causées par *S. mansoni* et *S. japonicum* sont proches, bien que *S. japonicum* soit souvent responsable d'effets plus graves et d'apparition plus rapide ;
- *S. haematobium* a une localisation particulière : le plexus péri-vésiculaire, et ses œufs seront les seuls à être éliminés dans les urines (les autres espèces s'installent plus près de l'intestin et évacuent leurs œufs dans les selles).

En résumé :

schistosomes	localisation chez l'Homme	hôte intermédiaire	répartition géographique	pathogénéicité
<i>S. mansoni</i>	intestin (veines mésentériques inférieures)	<i>Biomphalaria</i>	Afrique, Amérique	++
<i>S. haematobium</i>	vessie (plexus péri vésiculaire)	<i>Bulinus</i>	Afrique	++
<i>S. intercalatum</i>	rectum	<i>Bulinus</i>	Afrique centrale	+
<i>S. japonicum</i>	intestin (veines mésentériques inférieures)	<i>Oncomelania</i>	Asie	+++
<i>S. mekongi</i>	intestin	<i>Tricula</i>	haut Mekong	+

Répartition géographique :

S. haematobium :

Cette espèce est très présente en Afrique sub-saharienne, et également au Magrebh.

Sa présence dans ces pays est sans doute très ancienne. En effet, on a retrouvé des traces de bilharziose dans les momies de certains pharaons d'Egypte.

Elle existe aussi au Proche-Orient (Irak, Inde).

S. intercalatum :

On retrouve cette espèce dans la forêt équatoriale, surtout dans la République Centrafricaine, au Congo et au Rwanda.

Les animaux, comme les grands singes, les chèvres et les moutons, forment un réservoir naturel constant.

***S. mansoni* :**

On trouve ce parasite en Afrique subsaharienne, en Amérique (Brésil notamment), aux Antilles Françaises et à Madagascar.

***S. japonicum* :**

On trouve ce parasite dans le Sud-Est asiatique, ainsi qu'en Chine.

Parasitose :

La contamination est identique pour toutes les espèces de schistosomes. Les furcocercaires se déplacent dans l'eau douce, et l'Homme se contamine principalement lors de bains. Les larves pénètrent dans l'organisme par effraction, en traversant la peau. Cela peut être repéré par une dermatite, avec prurit et urticaire, mais ces signes sont fugaces.

Puis, les schistosomules migrent dans l'organisme en étant transportées dans le courant circulatoire. Cette phase aiguë peut apparaître dans les trois à six semaines suivant l'infestation. Elle se caractérise par une fièvre élevée, des manifestations allergiques cutanées ou pulmonaires, et une hépto-splénomégalie.

Ensuite, les schistosomes alors adultes, migrent vers une localisation propre à leur espèce, et s'installent en couple.

C'est donc à ce niveau qu'on retrouve la différence entre les types de schistosomes.

Les œufs pondus par la femelle sont munis d'un éperon qui leur permet de traverser les tissus jusqu'à l'intestin, pour toutes les espèces, sauf pour *S. haematobium*, pour qui les œufs seront évacués dans les urines. Tous les œufs ne traversent pas les tissus et sont embolisés, pour arriver au niveau du foie, où ils sont responsables d'hépatomégalie, d'hypertension portale, de fibrose. Lors de cette phase, les œufs génèrent des lésions irréversibles (Ranque et Dessen, 2001).

Pour *S. haematobium*, la migration des œufs vers la vessie entraîne des mictions douloureuses, des hématuries. A long terme, les uretères durcissent. Si les œufs sont évacués directement dans le rein, la maladie peut aboutir à une insuffisance rénale, et à des surinfections urinaires graves.

S. intercalatum s'installe dans la zone péri-rectale. L'évacuation de ses œufs est responsable de fibrose et de calcification, bien sûr moins grave à ce niveau qu'au niveau du rein.

Pour *S. mansoni*, il se crée des fibroses autour de la veine porte et du plexus intestinal, responsables d'une hypertension portale.

Pour *S. japonicum*, comme pour *S. mansoni*, on retrouve une hypertension portale, plus forte dans ce cas. Le risque majeur est la rupture de varices qui peut survenir sur les vaisseaux concernés, et qui est mortelle très rapidement dans la majorité des cas.

Traitement :

En France, il ne repose que sur une seule molécule : le praziquantel.

Praziquantel :

Posologies et administration :

La prise de praziquantel se fait de préférence après un repas.

S'il y a plusieurs prises dans la journée, on conseille de les espacer, au minimum de quatre heures, et au maximum de six heures.

Les posologies sont identiques chez l'adulte et chez l'enfant.

Une administration de praziquantel sur une journée est généralement suffisante. De plus, il a alors très peu d'effets secondaires. Cependant, l'efficacité sera d'autant plus importante que le traitement est effectué rapidement.

Les posologies préconisées par le laboratoire fabricant le BILTRICIDE® (BAYER) sont les suivantes :

Pour *S. haematobium*, *S. mansoni*, et *S. intercalatum*, une dose de 40 mg/kg prise en une ou deux fois sur une seule journée de traitement. Dans le cas de *S. haematobium*, et *S. mansoni*, certains experts conseillent la dose de 50 à 60 mg/kg divisée en deux prises, en cas de forte infestation.

Pour *S. japonicum*, et *S. mekongi*, deux prises de 30 mg/kg à prendre en un jour de traitement (Gustafsson, 1984). D'autres auteurs recommandent d'étaler la dose sur trois prises dans la journée et non deux (King et Mahmoud, 1989).

En effet, on a constaté qu'on obtenait de bons résultats sur *S. haematobium*, avec une dose unique, mais que des doses plus faibles, mais répétées sur la même journée, avaient un meilleur effet sur les schistosomoses de type hépato-intestinale (James et Gilles, 1985). Après d'autres études, on utilise le deuxième schéma uniquement sur *S. japonicum* et *S. mekongi*, qui sont les deux espèces les plus difficiles à traiter.

Efficacité :

Le praziquantel est principalement actif sur les schistosomes adultes, et moins sur les jeunes parasites. Il est totalement inactif sur les œufs. Cela ne nuit pas à son action, le but du traitement étant d'éliminer les adultes pour les empêcher de pondre.

S. haematobium :

Les premiers essais ont été effectués en Zambie, dans le but de trouver la dose optimale : de 20 à 60 mg/kg.

Lors des premières études d'efficacité, réalisées sur 80 patients, le taux de guérison était de 97 %, 12 mois après le traitement.

D'autres études, faites en Zambie, au Nigeria et au Sénégal, ont permis de constater que des doses de 30 à 40 mg/kg étaient suffisantes, avec un taux de guérison de 95 %.

Les nombreuses études menées depuis, notamment par l'OMS et le laboratoire Bayer, ont prouvé l'efficacité du praziquantel dans les bilharzioses à *S. haematobium*, avec des taux de guérison allant de 74 à 100 % (Chevrel, 1990; King et Mahmoud, 1989).

S. intercalatum :

Dans plusieurs pays d'Afrique, des hybrides naturels de *S. haematobium* et *S. intercalatum* se forment, ce qui laisse présager de l'extension de cette infestation.

Pour ces hybrides, le praziquantel s'est révélé efficace à la dose de 45 mg/kg (Chevrel, 1990).

S. mansoni :

Les études menées au Mali, en Zambie, en Tanzanie, au Kenya et en Amérique du sud, ont permis de démontrer que, quelle que soit la charge en œufs, le praziquantel est efficace à des doses de 40 à 50 mg/kg.

En effet, lors de ces études, la dose de 30 mg/kg n'a permis d'obtenir que des taux de guérison allant de 35 à 50 % chez les enfants, et de 45 à 75 % chez les adultes.

Lorsque la maladie a atteint une forme avancée avec hépto-splénomégalie, il faut prendre en compte la réduction de la dégradation du praziquantel et l'augmentation des concentrations responsables de l'accumulation de substances non métabolisées, augmentant la fréquence des effets secondaires, notamment des complications neurologiques.

Les premières études sur l'efficacité du praziquantel se sont soldées par un taux de guérison de 89 %, cela avec un suivi de 89 patients jusqu'à un an après le traitement.

Les nombreuses études menées depuis, dans de nombreux pays, supervisées par l'OMS et le laboratoire Bayer, effectuées en double aveugle et selon des protocoles uniformes ont obtenu des taux de guérison allant de 63 à 97 %.

Lors des infestations mixtes à *S. haematobium* et *S. mansoni*, le praziquantel est actif à des doses de 30 à 40 mg/kg, pour un taux de guérison allant de 60 à 79 % (Chevrel, 1990; King et Mahmoud, 1989).

S. japonicum :

Ce parasite semble difficile à éradiquer. Des études menées en Chine semblent montrer une efficacité de 100 %, mais le critère de guérison utilisé, uniquement basé sur l'observation des selles n'est pas fiable.

Les premières études, menées sur 86 patients, ont obtenu un taux de guérison de 66 %. Les études à plus grande échelles effectuées depuis ont montré une efficacité de 70 à 99 % (Chevrel, 1990; King et Mahmoud, 1989).

La dose utilisée étant de 75 mg/kg par jour en 3 prises sur une journée.

S. mekongi :

Il semble difficile à traiter. Des modalités thérapeutiques diverses ont été tentées, et il semble qu'on retrouve tout de même des œufs dans les selles après le traitement, qui allait de 25 à 75 mg/kg et par jour, sur un ou plusieurs jours de traitement (Chevrel, 1990).

Efficacité sur la morbidité :

Dans les schistosomoses urinaires, le traitement par le praziquantel a permis une diminution des phénomènes de protéinurie et d'hématurie.

Après le traitement de *S. mansoni*, on a constaté une augmentation de la réponse des lymphocytes des patients aux antigènes spécifiques du parasite (King et Mahmoud, 1989).

Le praziquantel possède un effet immunomodulateur permettant la diminution du granulome bilharzien peri-ovulaire et de ses conséquences. Les lésions ayant atteint le stade de fibrose sont toutefois irréversibles.

Résistance :

Des études en laboratoire menées sur *S. mansoni* ont montré la possibilité de sélectionner des parasites réfractaires au praziquantel.

Cependant, ces études ne prouvent pas qu'il soit possible de générer des parasites réellement résistants, définis par la transmission génétique de perte de sensibilité au praziquantel, à partir de parasites qui y étaient sensibles au préalable (Kölher, 2001).

D'autres études ont été menées depuis les précédentes, en vue de savoir s'il est, ou non, possible de voir se développer des schistosomes résistants.

C'est d'abord au Sénégal et ensuite en Egypte, qu'on a constaté de faibles taux de réponse au praziquantel dans certaines régions.

En Egypte, entre 1 et 2,4 % des isolats de *S. mansoni* étudiés, ont révélé une faible sensibilité au praziquantel.

Au Sénégal, des traitements par dose unique de 40 mg/kg n'ont donné que 18 à 43 % de guérison, et une augmentation à la dose de 60 mg/kg n'a pas entraîné d'amélioration significative (Utzing et coll., 2000).

Cependant, ces taux qui peuvent faire penser au premier abord, à une résistance, peuvent s'expliquer par d'autres facteurs tels que l'intensité de l'infestation, certains facteurs immunologiques.

Au Sénégal, une souche virulente de *S. mansoni* s'est développée. Avec une forte prolifération chez l'hôte intermédiaire, et une forte probabilité de réinfestation. Les personnes atteintes de bilharziose étaient donc infestées à la fois par différents stades de schistosomes.

Or, le praziquantel n'est que peu actif sur les stades juvéniles des schistosomes. Cela pourrait expliquer le fait que la maladie puisse continuer à se développer chez un individu même après un traitement, les stades les plus jeunes ayant survécu (Kusel et Hagan, 1999)..

A l'heure actuelle, on cherche donc à savoir si la diminution de la sensibilité au praziquantel observée dans certaines régions est due à une baisse de la sensibilité au praziquantel chez des vers adultes, ou à la présence de stades immatures connus comme étant insensibles au praziquantel.

D'autre part, il semble que l'action du praziquantel soit immuno-dépendante, et que les Sénégalais ne sont pas exposés depuis assez longtemps au parasite pour avoir développé une immunité assez grande.

Et enfin, on a remarqué que le praziquantel est beaucoup plus actif lorsque les patients traités sont atteints d'une parasitose de faible intensité.

Des essais (Liang et coll., 2000) réalisés dans le but d'établir si une résistance peut exister ont été effectués sur des miracidium de *S. mansoni*, le praziquantel, mis en contact avec ce stade étant capable de provoquer une contraction et un changement de forme de ces parasites. Pour cela, on a utilisé différentes souches de parasites. Deux souches sensibles au praziquantel, une de Puerto Rico, et l'autre étant un mélange de souches de Puerto Rico, du Brésil, du Kenya, et d'Égypte. Quatre souches étaient apparemment insensibles au praziquantel, une sélectionnée au laboratoire, et les trois autres issues du Sénégal. Les résultats obtenus furent les suivants :

concentration de praziquantel	taux de contraction chez les souches sensibles	taux de contraction chez les souches insensibles
10^{-3} M	100 %	100 %
10^{-4} M	100 %	100 %
5.10^{-6} M	100 %	11 à 15 %
10^{-6} M au bout d'une minute	52 à 100 %	3 à 15 %
10^{-6} M au bout de cinq minutes	100 %	9 à 18 %

Ces résultats tendent à confirmer l'hypothèse du développement de résistance de *S. mansoni* au praziquantel.

Toutes ces études semblent tout de même conforter le fait qu'il existe des schistosomes résistants au praziquantel.

Les découvertes qui nous permettent d'aller dans ce sens sont :

- Les bons taux de guérison obtenus chez des patients insensibles au praziquantel, lorsqu'on les traite avec d'autres molécules.
- La survie de schistosomes exposés à des doses de praziquantel létales pour les schistosomes normalement sensibles.
- La possibilité de sélectionner une résistance au praziquantel chez des animaux de laboratoire.

CESTODOSES

Bien qu'elles soient dues à différents parasites, on peut diviser les cestodoses en deux groupes : les cestodoses adultes, pour lesquelles l'Homme est l'hôte définitif, et les cestodoses larvaires, pour lesquelles l'Homme joue le rôle de l'hôte intermédiaire.

Cestodoses adultes

Espèces en cause :

On trouve cinq parasites responsables de ces pathologies :

- *Tænia solium*.
- *Tænia saginata*.
- *Hymenolepis nana*.
- *Dipylidium caninum*.
- *Diphyllobotrium latum*, ou bothriocéphale.

Répartition géographique :

***T. solium* :**

On le trouve en Europe du sud et en Europe centrale, ainsi qu'au Mexique, en Inde, dans le Sud Est asiatique, en Amérique centrale, et dans certains pays d'Afrique noire.

***T. saginata* :**

Il est cosmopolite, présent notamment en France.

***H. nana* :**

Il existe principalement dans les régions chaudes. En Europe, on peut rencontrer cette pathologie chez les enfants.

***D. caninum* :**

Ce parasite est rarement responsable de pathologies chez l'Homme, en particulier parce qu'il est mal adapté à l'intestin humain, et s'en détache facilement (P. et J-L. Jacquemin, 1987).

***D. latum* :**

On le retrouve de façon endémique dans des régions lacustres.

Parasitoses :

Elles sont souvent bénignes, mais selon le parasite, elles sont plus ou moins difficiles à éradiquer ou peuvent même aboutir à une cestodose larvaire.

L'Homme se contamine en ingérant les larves du parasite. La plupart du temps, l'Homme est un hôte définitif du ver, mais il peut, dans certains cas, jouer ce rôle sans être l'hôte définitif prévu à l'origine.

Ainsi, pour *D. latum*, l'Homme se contamine en mangeant certains poissons mal cuits. Pour *T. saginata*, il s'agit de viande de bœuf mal cuite, pour *T. solium*, de porc ou de sanglier mal cuit.

Pour *H. nana*, l'hôte naturel est un rongeur, notamment la souris. L'Homme adulte contracte rarement cette maladie. C'est principalement l'enfant, qui joue par terre, qui peut se contaminer. Il existe un risque de transmission des enfants entre eux par les mains sales.

Pour *D. caninum* enfin, l'hôte définitif normal est le chien, qui se contamine en ingérant ses puces, hôtes intermédiaires naturels. L'Homme, et surtout, l'enfant, qui est souvent en contact étroit avec le chien, se contamine en ingérant lui aussi les larves des puces.

Pour tous ces vers, la pathologie se borne à un phénomène de compétition : le *tænia* détourne les nutriments à son profit. Le transit est ralenti, l'appétit peut augmenter, des douleurs abdominales peuvent apparaître. Pour *D. latum*, on peut voir se développer des anémies mégaloblastiques, bien supportées la plupart du temps, car le parasite empêche l'absorption de la vitamine B12 en détournant le facteur intrinsèque essentiel à cela.

Traitement :

On utilise deux molécules en France : le niclosamide et le praziquantel. L'utilisation des graines de courges existe encore, mais ne fait partie d'aucune spécialité.

Praziquantel :

Posologie et administration :

Grands tænia :

Une dose de 5 à 10 mg/kg en une prise, en un jour de traitement est efficace pour traiter *T. saginata*, *T. solium* et *D. latum*, avec un taux de guérison de 99 à 100 % pour les deux derniers.

Cependant, certaines études sont contradictoires. Ainsi, si la plupart des études montrent qu'une dose de 10 mg/kg permet d'obtenir 100 % de guérison, les résultats obtenus pour des doses plus faibles varient : dans certains cas, une dose de 6 mg/kg obtient 65 % de résultats seulement, tandis qu'une étude effectuée en Corée a obtenu 96 % de guérison avec une dose unique de 5 mg/kg (Chevrel, 1990).

D'autres études ont prouvé que le praziquantel est efficace contre *T. solium* et *T. saginata* à la dose de 2,5 mg/kg, en une seule prise. Pour *T. solium*, cette dose peut interférer avec une neurocysticercose existante et la faire devenir symptomatique, alors qu'à doses élevées, le praziquantel traite la cysticercose (Pawlowski, 1990).

Des études au Pérou et en Finlande ont abouti à des résultats similaires : on obtient un taux de guérison de 98 % avec une dose unique de 25 mg/kg mais il serait cependant possible de diminuer les doses à 10 mg/kg (Chevrel, 1990).

Tænia nain :

H. nana, quant à lui, est plus difficile à éradiquer. Une dose de 25 mg/kg en une prise permet d'obtenir un taux de guérison de 90 % (King et Mahmoud, 1989 ; Pawlowski, 1990 ; Nicolas et coll., 2002).

Niclosamide :

Posologie et administration :

Grands tænia :

Le niclosamide est efficace en dose unique pour le traitement de *T. saginata*, *T. solium*, *D. latum*, et *D. caninum*. Pour ces quatre parasites, le niclosamide permet d'obtenir 90 % de guérison avec une dose unique.

La dose utilisée diffère chez les adultes et chez les enfants.

Le laboratoire distributeur de TREDEMINE® (AVENTIS) conseille de diviser la dose en deux prises espacées d'une heure selon le protocole suivant :

Adultes et enfants de plus de 34 kg (7 ans) : 2 g

1 g à jeun le matin.

1 g une heure plus tard.

Enfants de 11 à 34 kg (2 à 7 ans) : 1 g

500 mg à jeun le matin.

500 mg une heure plus tard.

Enfants de moins de 11 kg (moins de 2 ans) : 0,5 g

250 mg à jeun le matin.

250 mg une heure plus tard.

Les comprimés de TREDEMINE® doivent être mastiqués longuement, puis avalés avec le minimum d'eau. Pour les enfants, on peut les pulvériser et les mélanger avec un peu d'eau pour former une pâte.

Il est nécessaire d'observer une diète hydrique depuis la veille du traitement au soir, et d'attendre trois heures après la dernière prise avant de boire ou de manger.

Dans le cas de *T. solium*, le niclosamide provoque la libération des œufs dans l'intestin. Or, le niclosamide est inactif contre ces œufs, qui pourraient remonter dans l'estomac, se développer à la faveur de l'acidité gastrique, et être responsables de cysticercoses. Pour éviter cela, on conseille d'administrer un laxatif environ deux heures après la dernière prise de niclosamide, afin d'éliminer les œufs avant qu'ils ne développent la cysticercose. Mais ce cas reste une hypothèse.

Taenia nain :

H. nana est plus difficile à traiter, du fait de son cycle particulier. En effet, l'Homme remplace à la fois l'hôte intermédiaire et l'hôte définitif de ce parasite. Les larves d'*H. nana* risquent donc de se développer dans l'intestin humain et perpétuer l'infestation. Le traitement sera de sept jours dans ce cas.

Les posologies proposées par AVENTIS pour l'utilisation de la TREDEMINE® sont les suivantes :

Le premier jour : Adultes et enfants de plus de 34 kg : 2 g

Enfants de 11 à 34 kg : 1 g.

Enfants de moins de 11 kg : 500 mg.

Les six jours suivants : à la fin d'un repas.

Adultes et enfants de plus de 34 kg : 1 g.

Enfants de 11 à 34 kg : 500 mg.

Enfants de moins de 11 kg : 250 mg.

H. nana se protège sous les mucosités. Pour faciliter son élimination, il est conseillé de boire en abondance des jus de fruits acides.

Le niclosamide n'est utilisé qu'en deuxième intention pour le traitement de *H. nana*, après le praziquantel, qui est actif en une seule prise.

En effet, l'efficacité d'une dose unique de praziquantel est la même que celle obtenue avec un traitement d'une semaine par le niclosamide (<http://csi.micromedex.com>).

Graines de courges :

C'est une méthode efficace utilisée depuis longtemps. On utilise des graines de courges fraîches pour une efficacité optimale. Le principe actif semble être un acide aminé rare : la cucurbitine (3-amino-3 carboxy-pyrrolidine) (Witch, 1999).

Posologie et administration :

On utilise 200 à 300 g de graines de courge chez l'adulte, 50 à 100 g chez l'enfant. Ces graines doivent être hachées et pilées. On les mélange avec du miel ou de la confiture.

Cette préparation doit être absorbée à jeun, le matin. Différents modes d'administration existent : on divise la préparation à prendre en 3 parties égales, à une demi-heure d'intervalle. On prendra une purge 3 heures après la dernière prise. Une diète hydrique doit être observée depuis la veille du traitement. Certains préconisent simplement de remplacer le petit déjeuner par la préparation à base de graines de courges.

L'avantage de ce traitement est qu'il n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. (www.Paris-nord-sfgt.com/cr.parasitologie93.htm)

L'extrait éthéré de fougère mâle a aussi été employé dans le traitement du taeniasis, mais son utilisation comporte le risque de voir apparaître des effets secondaires graves, comme une toxicité du foie.

Cestodoses larvaires

Espèces en cause :

Trois espèces de cestodes peuvent provoquer des cestodoses larvaires chez l'Homme.

T. solium, pour qui l'Homme est l'hôte définitif habituel, mais chez qui on peut voir apparaître une cysticercose.

Echinococcus granulosus et *Echinococcus multilocularis* n'infectent l'Homme que sous forme de larve et créent une échinococcose.

Répartition géographique :

On retrouve la cysticercose dans les pays où se développe *T. solium* : Europe centrale et du sud, Amérique latine, Afrique noire et Sud Est asiatique.

On retrouve *E. granulosus* de façon endémique en Europe du Sud et centrale, dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient, en Amérique du Sud, en Afrique, en Inde et en Chine. Les cas répertoriés en Europe du Nord sont des cas d'importation. Des cas autochtones persistent dans le Sud-Est de la France. D'autre part, ce parasite est répandu en Australie et Nouvelle Zélande.

E. multilocularis évolue en Alaska, au Japon, en Chine, Russie, Asie centrale. En Europe, on la trouve en Allemagne, Suisse, Autriche, ainsi que dans l'Est et le Centre de la France (Bresson-Hadni et Vuitton, 2001).

Parasitoses :

Dans le cas de la cysticerose, la parasitose pourrait se développer à partir d'adultes déjà présents dans l'organisme humain. Le plus souvent cependant, la contamination se fait à partir de l'ingestion d'œufs rejetés dans les selles humaines. Les larves qui éclosent traversent alors la paroi intestinale comme s'il s'agissait de celle de l'hôte intermédiaire et provoquent une cysticerose : les larves sont entraînées dans le système circulatoire et finissent par s'enkyster dans différents organes, notamment l'œil et le cerveau.

Les échinococcoses sont des anthroponoses. L'Homme se contamine en ingérant des aliments souillés par les selles d'animaux infectés (renard pour *E. multilocularis*, chien pour *E. granulosus*), ou directement par contact étroit avec ces animaux.

Les œufs ingérés donnent des embryons qui vont se localiser au niveau du foie par la veine portale. Ils vont ensuite bourgeonner en kystes.

Deux évolutions sont possibles, selon l'espèce en cause. *E. granulosus* donne l'échinococcose kystique (ou kyste hydatique), en refoulant les structures voisines. *E. multilocularis* va donner l'échinococcose alvéolaire, avec invasion des vaisseaux, canaux biliaires et parenchyme hépatique, lors du développement de la parasitose. C'est la parasitose la plus grave de l'hémisphère Nord (Bresson-Hadni et Vuitton, 2001 ; Brehm et coll., 1999).

Ces kystes créent une hépatomégalie, un ictère, des douleurs abdominales, et des lésions dues à la compression des structures vasculaires et biliaires.

Le risque majeur étant l'éclatement du kyste et la dissémination des larves à travers l'organisme.

Traitement :

Traitement de la neurocysticerose :

Il se fait par l'utilisation du praziquantel et de l'albendazole. Mais les résultats avec le praziquantel ne sont pas toujours probants, et il semble qu'il soit plus efficace sur des patients

asymptomatiques, ayant des kystes dans le parenchyme hépatique. L'efficacité est moindre si les kystes sont situés dans les ventricules cérébraux.

Praziquantel :

La dose utilisée est de 50 mg/kg, et ce pendant 15 à 30 jours. Le praziquantel est parfois responsable d'une exacerbation des symptômes neurologiques (épilepsie...), due à la réponse inflammatoire aux kystes mourants. Pour cette raison, on n'utilise pas le praziquantel dans les cas de cysticercose oculaire.

Cependant, les auteurs préconisent des protocoles très variés, allant de 25 mg/kg deux fois par jour sur trois ou quatre jours, à 50 mg/kg par jour, sur deux ou trois semaines. Toutefois, il est nécessaire que le traitement soit long, et surtout si le kyste est gros.

Malheureusement, on n'observe pas toujours d'amélioration des symptômes, car le praziquantel n'a pas d'action sur les kystes calcifiés (Chevrel, 1990; King et Mahmoud, 1989).

Albendazole :

Posologie et mode d'emploi :

On l'utilise à la dose de 15 mg/kg et par jour, avec un maximum de 400 mg. Le traitement doit durer 7 à 30 jours. On préconise la prise de l'albendazole lors d'un repas, car cela augmente son absorption, et donc, son efficacité.

Comparaison des traitements :

Dans différentes études comparatives de ces deux molécules, l'albendazole s'avère être légèrement plus efficace que le praziquantel. De plus le traitement par praziquantel est souvent plus long (14 à 30 jours), et nécessite plusieurs prises quotidiennes (3 prises de 25 mg/kg). L'albendazole est plus facile à utiliser (une prise de 15 mg/kg par jour pendant 7 à 30 jours).

Même si, dans ces études, l'albendazole a été responsable d'effets secondaires plus graves que le praziquantel (agranulocytoses, altérations de la fonction hépatique) (Nash, 2003), il a supplanté le praziquantel dans le traitement de la neurocysticercose, grâce à son efficacité, la possibilité de l'utiliser sans interaction avec les corticoïdes et grâce à son faible coût (Jung et coll., 1997).

Traitement des échinococcoses :

Le traitement utilisé classiquement était uniquement chirurgical, avec extraction du kyste. Cependant, lors de l'opération, le risque de disséminer les larves dans l'organisme est important. Pour prévenir cela lors de l'opération, et lorsque celle-ci est impossible, on utilise, à l'heure actuelle un traitement chimique.

On peut utiliser le praziquantel dans le cas de kyste hydatique. Cependant, son utilisation se limite à la prévention per-opératoire de la dissémination des larves lors de l'extraction du kyste, et de l'éviction de *E. granulosus* intraluminal chez le chien afin de limiter la transmission de cette parasitose (King et Mahmoud, 1989).

Pour le traitement des échinococcoses, avec ou sans traitement chirurgical, on utilise préférentiellement l'albendazole. Cette molécule est utilisée dans le traitement de *E. granulosus* depuis les années 1970 (Bresson-Hadni et Vuitton, 2001 ; Horton, 1997)

Albendazole :

Posologie et mode d'emploi :

Le laboratoire distributeur des spécialités françaises à base d'albendazole (GLAXO-SMITHKLINE) préconise différents protocoles selon l'espèce en présence, et le moment du traitement par rapport à l'intervention chirurgicale, si elle a lieu.

Les comprimés doivent être pris pendant les repas, croqués ou avalés avec un peu d'eau.

Les prises se font par cures de 28 jours espacées d'interruptions de 14 jours.

Des cures en continu sont possibles et recommandées en cas de forme disséminée chez l'immunodéprimé.

E. granulosus :

La durée et la dose utilisée sont importantes pour la réussite du traitement. Il semble qu'une dose de 800 mg/kg et par jour soit adéquate, sur une durée minimale de trois mois dans le cas d'un traitement chimique seul.

Dans tous les protocoles présentés, on préconise les doses suivantes :

Pour les personnes de plus de 60 kg : 800 mg/jour à prendre en deux fois dans la journée.

Pour les personnes de moins de 60 kg : 15 mg/kg à prendre en deux fois dans la journée.

- Traitement pré-opératoire : on effectuera deux cures de 28 jours.

Ce traitement permet de modifier la paroi du kyste et de diminuer la pression intrakystique, ce qui facilite la chirurgie et diminue la viabilité des parasites.

- Traitement post-opératoire :

- S'il y a eu urgence de l'intervention, avec cure pré-opératoire de moins de 14 jours, on effectuera deux cures de 28 jours au moins.

- Si les kystes sont vivants ou qu'il y a eu rupture pendant l'intervention, on effectuera deux cures de 28 jours au minimum.

- Chez les patients ne pouvant être opérés, traitement de 3 à 6 mois, voire même jusqu'à un an dans certains cas.

- Dans le cas du drainage percutané à visée diagnostique ou thérapeutique, instauration du traitement 4 jours à 6 heures avant la ponction, et poursuivie un mois après.

Ce traitement est établi dans le but d'éviter les récurrences.

E. multilocularis :

Pour les personnes de plus de 60 kg : 800 mg en deux prises par jour.

Pour les personnes de moins de 60 kg : 15 mg/kg en deux prises par jour.

Le traitement peut être maintenu plusieurs mois ou plusieurs années, voir même à vie.

Un traitement de deux ans est conseillé après toute intervention chirurgicale.

Actuellement, on préfère les traitements continus aux administrations cycliques. On utilise des doses de 10 à 15 mg/kg et par jour, fractionnées en deux prises. Ce schéma semble avoir la même innocuité que le schéma cyclique, avec une efficacité plus importante.

Les traitements post-opératoires peuvent être suivis de quatre jours à un mois après l'opération. Cependant, après récurrence de *E. granulosus* suivant une hépatectomie, le traitement peut durer deux ans (Bresson-Hadni et Vuitton, 2001).

NEMATODOSES INTESTINALES

Oxyurose

Espèce en cause :

Une seule espèce donne ce genre de parasitose. Il s'agit d'*Enterobius vermicularis*.

Répartition géographique :

L'oxyurose est une parasitose cosmopolite. Elle touche principalement les enfants du fait de son mode de contamination (Lancastre, 1993).

Parasitose :

La contamination se fait par inhalation ou ingestion directe des œufs embryonnés de *E. vermicularis*. Entre la contamination et l'installation des adultes capables de pondre, il peut se dérouler de deux à six semaines. Ceci devra être pris en compte dans le protocole de traitement choisi.

Les adultes mâles et femelles s'installent dans le cæcum et l'appendice. Les femelles gravides se trouvent dans le rectum, et descendent vers l'anus la nuit, pour déposer leurs œufs sur la marge anale. Il arrive que les œufs éclosent à ce niveau, et que les larves réinfectent le patient en retraversant l'anus.

Cette parasitose est généralement peu pathogène. Elle se caractérise par un prurit anal important, des troubles du transit, des douleurs abdominales. On a pu observer quelques cas d'appendicites (James et Gilles, 1985 ; Lancastre, 1993).

Traitement :

Pour obtenir une guérison totale, quelque soit le produit utilisé, il faut tenir compte du cycle du parasite : il est nécessaire de faire une première administration du produit à J0, et une seconde à J15, de façon à éliminer les parasites qui auraient pu se développer après le premier traitement (du fait des auto-réinfestations, et du délai important entre la contamination et l'apparition des adultes). De plus, le traitement doit s'accompagner de différentes mesures d'hygiène, afin d'éradiquer au plus vite le parasite et d'éviter les réinfestations.

- Pour cela, on conseille tout d'abord de traiter l'entourage de la personne contaminée en même temps qu'elle (famille, crèche...);
- D'effectuer une toilette quotidienne de la région anopérinéale ;
- De se brosser les ongles plusieurs fois par jour (après chaque selle, et avant chaque repas) ;
- Changer régulièrement de sous-vêtements et de vêtements de nuit, de laver les draps ;
- Pour les enfants, il faudra essayer de les empêcher de se gratter, et leur couper les ongles très court.

On peut utiliser de nombreuses molécules pour traiter cette helminthose.

Pipérazine :

C'est un des plus anciens traitements de l'oxyurose.

Posologie et mode d'emploi :

Le laboratoire (SORIN-MAXIM) propose pour le VERMIFUGE SORIN 10 %® les posologies suivantes.

Uniquement chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg (soit à peu près un an).

Adulte et enfant de plus de 40 kg : 2 g d'hydrate de pipérazine.

Enfant entre 30 et 40 kg : 1,5 g d'hydrate de pipérazine.

Enfant entre 20 et 30 kg : 1 g d'hydrate de pipérazine.

Enfant entre 10 et 20 kg : 0,5 g d'hydrate de pipérazine.

Pour l'oxyurose, on effectuera une cure de 7 jours et une deuxième cure 2 à 4 semaines plus tard, afin d'éliminer le risque d'auto-réinfestation.

La dose peut être prise en une fois ou fractionnée. La prise doit avoir lieu entre les repas, cependant, aucun régime ne doit être instauré, l'action de la pipérazine n'étant pas influencée par le bol alimentaire.

Une dose unique permet d'obtenir une forte proportion de guérison, mais des rechutes peuvent survenir. La plupart des auteurs s'accordent à dire qu'il est nécessaire d'utiliser la pipérazine sur plusieurs jours consécutifs.

Gustafsson et coll. (1987) proposent la dose de 50 mg/kg d'hexahydrate de pipérazine (et au maximum 2,5 g), à diviser en deux doses sur la journée, à prendre pendant sept jours consécutifs.

Bertrand et coll. (1981) conseillent une posologie similaire, avec 50 à 80 mg/kg et par jour, à prendre pendant sept à dix jours.

Efficacité :

Un essai mené avec l'administration de 22 à 75 mg/kg et par jour d'hexahydrate de pipérazine durant deux semaines, espacées d'une semaine sans traitement a permis d'obtenir un taux de guérison de 85 à 97 % (Gustafsson et col., 1987).

Pamoate de pyrvinium :

Le traitement de l'oxyurose est sa seule indication.

Posologie et mode d'emploi :

Pour les adultes et les enfants, la posologie est de 5 mg/kg, en prise unique.

On renouvelera la prise deux à trois semaines plus tard, pour éviter l'auto-réinfestation.

Le laboratoire (PFIZER) conseille de prendre POVANYL[®] au repas, ou juste avant le coucher.

Plusieurs auteurs préfèrent administrer trois doses de 5 mg/kg à J0, J15 et J30 ou à J0, J15 et J21. Cela permet d'obtenir de meilleurs résultats. Le pamoate de pyrvinium n'étant absolument pas actif sur les œufs des oxyures (Visent et coll., 1998 ; Davis, 1974).

Efficacité :

La dose de 5 mg/kg de pyrvinium base, avec 350 mg au maximum permet d'obtenir au mieux 80 % de guérisons (Nicolas et coll., 2002).

Deux prises de 5mg/kg espacées de 15 à 21 jours permettent d'obtenir une efficacité de 80 à 95 % (Lancastre, 1993).

L'efficacité d'au moins deux doses à 15 jours d'intervalle semble nettement supérieure à celle d'une seule prise.

Pamoate de pyrantel :

Posologie et mode d'emploi :

Les comprimés ou la suspension buvable sont administrés par voie orale. Les comprimés sont préconisés chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, on préférera la suspension buvable.

On utilisera la même posologie chez l'adulte et l'enfant, soit 10 à 12 mg/kg (et au maximum 1 g) en prise unique.

L'administration devra être répétée deux à trois semaines après la première pour les raisons citées précédemment.

Efficacité :

Les essais réalisés avec une posologie de 10 mg/kg en dose unique donnent des taux de guérisons variant de 80 à 100 %. Cependant, pour limiter le risque de réinfestation, il est préférable de réaliser une nouvelle administration au moins deux semaines plus tard.

Comparaison des traitements :

Pipérazine/ pamoate de pyrantel (Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987) :

Etude réalisée sur 100 enfants (Davis, 1974).

50 enfants ont reçu une dose unique de 10mg/kg de pamoate de pyrantel.

50 enfants ont reçu une dose unique de pipérazine : 2 g pour les enfants de moins de 20 kg, et 3 g pour les enfants de plus de 20 kg.

Le lot de patients traité par pamoate de pyrantel a obtenu un taux de guérison de 94 %.

Les patients traités par pipérazine n'ont bénéficié que d'un taux de guérison de 74 %.

D'autre part, 8 % des personnes traitées par pyrantel ont été atteintes d'effets secondaires bénins à modérés, et 31 % de celles traitées par pipérazine ont manifesté des effets secondaires bénins à graves. Le pyrantel s'avère donc être plus sûr et plus efficace que la pipérazine.

Flubendazole :

Parmi la famille des benzimidazolés, deux molécules peuvent être utilisées pour le traitement de l'oxyurose : l'albendazole et le flubendazole.

Posologie et mode d'emploi :

Les posologies sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

Le flubendazole est actif en un seul jour de traitement, avec la prise unique de 100 mg de flubendazole (soit un comprimé de FLUVERMAL®). A renouveler 15 jours plus tard pour éviter la réinfestation.

En cas d'oxyurose rebelle ou sévère, on réitère le traitement avec 100 mg matin et soir pendant trois jours, puis 100 mg pris tous les 15 jours, pendant deux mois (Nicolas et coll., 2002).

Efficacité :

On obtient un taux de guérison de 89 % dans les cas d'oxyurose « classique ».

Pour l'oxyurose rebelle. Un comprimé (100 mg) matin et soir pendant 3 jours, puis un comprimé tous les 15 jours pendant 2 mois, donne un taux de guérison de 100 % (selon le laboratoire de FLUVERMAL[®], JANSSEN-CILAG).

Albendazole :

Posologie et administration :

Le laboratoire (GLAXO-SMITHKLINE) conseille les posologies suivantes :

Pour les enfants de 1 à 2 ans : 200 mg.

Pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans : 400 mg.

En prise unique, à renouveler 7 jours plus tard.

Efficacité :

On retrouve souvent dans la littérature un taux de guérison de 100 % obtenu après une prise unique de 400 mg d'albendazole (Gustafsson et coll., 1987 ; Nicolas et coll., 2002), ou de 90 à 100 % (Lancastre, 1993).

Cependant, il est bon de renouveler l'administration deux à trois semaines après la première administration, toujours à cause du cycle de *E. vermicularis*.

Ivermectine :

L'ivermectine est efficace dans le traitement de l'oxyurose, mais aucune de ses spécialités n'a d'AMM pour cette parasitose.

Posologie, mode d'emploi et efficacité :

Une dose unique de 50 à 200 µg/kg en dose unique est efficace (Visent et coll., 1998).

Une étude péruvienne avec cette posologie a obtenu un taux de réussite de 85 % (Nicolas et coll., 2002).

Une prise unique de 100 à 200 µg/kg a généré des taux de réussite allant de 85 à 100 % (Lancastre, 1993). Cependant, ce même auteur préconise le renouvellement de cette dose deux à trois semaines après le premier traitement.

Ascaridiose

Espèce en cause :

Dans le cas de l'ascaridiose humaine, ici développée, un seul parasite est concerné : *Ascaris lumbricoides*.

Répartition géographique :

L'ascaridiose est une affection courante. On la retrouve dans le monde entier, avec cependant une majorité des cas dans les pays tropicaux.

Parasitose :

Les oeufs sont rejetés dans les excréments des individus infectés. La contamination se fera par ingestion de produits souillés par les matières fécales (que l'on utilise comme engrais dans certains pays, ce qui accroît fortement le risque de contamination), tels que les légumes, l'eau de boisson, ou même par les mains sales.

Une fois les larves absorbées, elles traversent la paroi du tube digestif pour se retrouver dans la circulation générale. Elles se dirigent alors vers le foie, le cœur, et les poumons. A ce niveau, elles passent à travers les alvéoles bronchiques pour retomber dans le tube digestif. Lors de ce passage dans les poumons, on pourra observer différents symptômes transitoires, comme une toux productive, un syndrome de Löeffler. Elles se sont alors transformées. Les adultes élisent domicile au niveau de l'iléon. Les femelles gravides déverseront leurs œufs dans les selles.

Lors de cette phase intestinale, on observe généralement des douleurs abdominales et des diarrhées. En cas d'infestation importante, on peut parfois observer une obstruction intestinale (particulièrement chez les enfants, qui ont un tube digestif plus petit que celui des adultes).

Des complications diverses, comme une malnutrition ou l'obstruction du canal biliaire, par exemple, peuvent également survenir (Lancastre, 1993 ; James et Gilles, 1985).

Traitement :

On traite cette parasitose avec pratiquement les mêmes molécules que dans le cas de l'oxyurose. On citera ici la pipérazine, le pamoate de pyrantel, le flubendazole, l'albendazole et l'ivermectine.

La DEC s'est révélée active sur ce parasite, mais elle n'est pas utilisée dans ce cas, car les (nombreuses) autres possibilités de traitement citées ci-dessus s'avèrent toutes moins nocives pour l'Homme (Davis, 1974).

Pipérazine :

Ce n'est pas le traitement le plus utilisé.

Posologie et mode d'emploi :

Le laboratoire (SORIN-MAXIM) propose pour le VERMIFUGE SORIN 10 %[®] les posologies suivantes :

On utilise ce produit uniquement chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg (soit à peu près un an).

Adulte et enfant de plus de 40 kg : 4 cuillères par jour, (soit 2 g d'hexahydrate de pipérazine).

Enfant entre 30 et 40 kg : 3 cuillères par jour (soit 1,5 g d'hexahydrate de pipérazine).

Enfant entre 20 et 30 kg : 2 cuillères par jour (soit 1 g d'hexahydrate de pipérazine).

Enfant entre 10 et 20 kg : 1 cuillère par jour (soit 0.5 g d'hexahydrate de pipérazine).

(Les cuillères correspondent aux cuillères mesures du VERMIFUGE SORIN 10 %[®], soit 5 ml).

Dans le cas de l'ascaridiose, on conseille d'administrer cette posologie durant deux jours consécutifs.

Une dose unique peut également donner des résultats intéressants, mais ils semblent être plus variable. Une dose unique de 60 à 75 mg/kg aurait permis d'obtenir des taux de guérison entre 65 et 95 %.

L'idéal semble être une posologie de 75 mg/kg d'hexahydrate de pipérazine, avec un maximum de 4 g, administrée sur un ou deux jours (Gustafsson, 1985).

Efficacité :

Différents essais ont été réalisés avec la pipérazine. Une dose unique de 4 g se révèle sans danger pour le patient traité, et permet d'obtenir, selon les auteurs, 85 à 95 % d'efficacité.

Dans un essais réalisé avec une dose unique de 75 mg/kg avec un maximum de 4 g, le taux de guérison observé est de 70 à 80 %. Lorsque cette même dose est administrée sur deux jours consécutifs, on observe une efficacité de 90 % (Davis, 1974).

D'autres études datant de 1966 montrent que même à la dose de 6 mg/kg on obtient un taux de guérison de 94 % sans effets secondaires.

Il apparaît donc que la dose unique de 4g permet d'obtenir des résultats avec une grande sûreté, mais qu'à cette posologie, une administration sur deux jours est préférable pour éradiquer les *Ascaris*. Une dose supérieure ne sera pas forcément plus nocive, et permettra une administration unique avec de meilleurs résultats (comme le conseille Bertrand et coll., 1981, avec une dose unique minimale de 4 g ; et 80 mg/kg pour les enfants).

Pamoate de pyrantel :

Posologie et mode d'emploi :

La posologie est identique à celle du traitement de l'oxyurose, à la différence qu'il est inutile de répéter le traitement.

Les comprimés ou la suspension buvable sont administrés par voie orale. Les comprimés sont préconisés chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, on préférera la suspension buvable.

On utilisera la même posologie chez l'adulte et l'enfant, soit 10 à 12 mg/kg (et au maximum 1 g) en prise unique.

Efficacité :

De nombreux auteurs s'accordent à préconiser une dose de 10 ou 11 mg/kg en prise unique pour le traitement de l'ascaridiose (Lancastre, 1993 ; Visent et coll., 1998 ; Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987).

Ainsi, en 1971, 11 mg/kg en dose unique reflète une efficacité de 96,7 %, trente jours après le traitement.

En 1970, 10 mg/kg en dose unique permettait d'obtenir 98 % de guérison (Davis, 1974).

Comparaison des traitements :

Pipérazine/ pamoate de pyrantel :

Trois études ont été réalisées pour comparer pipérazine et pamoate de pyrantel. Toutes ont révélé que le pamoate de pyrantel est plus efficace et plus facile d'utilisation, notamment par le fait qu'il ne nécessite qu'une seule administration, au contraire de la pipérazine (<http://csi.micromedex.com>).

Flubendazole :

Posologie et mode d'emploi :

Le flubendazole est efficace, selon le laboratoire distributeur de FLUVERMAL® (JANSSEN-CILAG), à 90 % avec une prise unique de 200 mg, et à 100 % avec une dose de 200 mg par jour, répartie en deux prises, renouvelée pendant trois jours.

Cette dernière posologie est conseillée dans différents ouvrages (Lancastre, 1993 ; Visent et coll., 1998).

Albendazole :

Posologie et mode d'emploi :

De bons résultats sont, ici aussi, obtenus avec une dose unique. Un effet surprenant cependant : la posologie de 600 mg a donné un taux de réussite de 70 %, alors que 400 mg permet d'atteindre 97 % (Nicolas et coll., 2002).

C'est d'ailleurs cette seconde posologie qui sera retenue.

En cas d'échec, on peut renouveler le traitement avec 400 mg par jour, à prendre pendant trois jours consécutifs.

Pour les enfants de moins de deux ans, on préférera utiliser la posologie de 10 mg/kg (Lancastre, 1993).

Le laboratoire commercialisant le ZENTEL[®] (GLAXO-SMITHKLINE) conseille la dose de 200 mg, sous forme de suspension buvable, pour les enfants de un à deux ans.

Pour l'adulte et l'enfant de plus de deux ans, 400 mg en prise unique.

Ivermectine :

Le traitement de l'ascaridiose ne fait pas partie de l'AMM de l'ivermectine.

Posologie, mode d'emploi et efficacité :

Un étude menée sur 110 patients polyinfectés traités par une dose unique de 140 à 200 µg/kg a permis de guérir la totalité des patients atteints d'ascaridiose (Caumes et Danis, 1999 ; Datry et coll., 2002).

Un autre essai montre aussi une efficacité de 100 % avec une dose unique de 100 à 200 µg/kg, administrée chez des adultes et des enfants de plus de cinq ans (Lancastre, 1993).

Comparaison des traitements :

albendazole/ivermectine :

Lors d'une étude menée à Zanzibar pour évaluer l'efficacité de ces 2 molécules sur l'anguillulose, 57,5 % des 1204 enfants traités étaient atteints d'ascaridiose. Les résultats obtenus sont les suivants :

Après une dose unique de 200 µg/kg d'ivermectine : 100 % de guérison.

Après une dose d'albendazole de 400 mg/jour pendant 3 jours consécutifs, le taux de guérison est de 99 %.

La différence entre ces résultats n'est pas significative. La posologie employée pour l'ivermectine correspond à celle proposée pour le traitement de l'ascaridiose. La posologie d'albendazole correspond à celle préconisée en cas d'ascaridiose rebelle. Ces molécules ont donc toutes les 2 une très bonne efficacité sur ce parasite.

Anguillulose

Espèce en cause :

Il s'agit de *Strongyloides stercoralis*. C'est un parasite humain, mais des cas de transmission du chien à l'Homme ont été reportés.

Répartition géographique :

On retrouve cette parasitose principalement en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique du Nord.

Les cas français concernent principalement les Antillais et les travailleurs immigrés (Bertrand et coll., 1981). Des cas autochtones peuvent se rencontrer dans des populations vivant dans des conditions d'hygiène précaire.

Parasitose :

Les larves infestantes se trouvent sur le sol. Elles pénètrent par effraction à travers la peau des sujets se trouvant à proximité. Ce passage transcutané peut provoquer un prurit transitoire et une urticaire.

Les larves migrent ensuite par voie sanguine jusqu'aux poumons. Elles traversent les alvéoles pulmonaires et remontent dans le pharynx pour rejoindre le tube digestif. Cette phase peut se manifester par des troubles respiratoires : de la toux productive, une dyspnée... (James et Gilles, 1985).

Les anguillules adultes se logent dans la muqueuse duodéno-jéjunale. Cela peut entraîner diarrhées et malabsorption intestinale. L'anguillulose peut également être responsable de *Larva currens* cutané.

L'anguillulose peut se compliquer chez les immunodéprimés et créer une forme maligne et mortelle, avec dissémination larvaire massive généralisée. Dans une suspicion d'anguillulose, il faut éviter les corticoïdes, qui génèrent une immunodépression, afin de ne pas déclencher un tel phénomène (Bertrand et coll., 1981).

Traitement :

Différentes molécules sont actuellement proposées dans le traitement de l'anguillulose. On peut citer l'albendazole, le flubendazole, le pamoate de pyrvinium et l'ivermectine (Davis, 1974 ; Nicolas et coll., 2002). Le flubendazole et le pamoate de pyrvinium sont cependant peu actifs et ne seront pas analysés ici. La plus active est l'ivermectine. L'albendazole est une alternative possible à l'ivermectine.

Ivermectine :

Posologie et administration :

Le traitement de l'anguillulose fait partie de l'AMM de la spécialité disponible en France (STROMEKTOL®).

On utilise en général une dose de 200 µg/kg en prise unique, de préférence à jeun. On préconise de ne pas manger durant les 2 heures qui suivent la prise.

Efficacité :

Différentes études prouvent son efficacité contre ce parasite. Elle semble active à la fois sur les stades larvaires et adultes de ce parasite (Marti et coll., 1996).

Une de ces études a été réalisée sur 101 patients. Chacun a reçu une dose unique d'ivermectine, pouvant aller de 50 à 400 µg/kg. Trente jours après cette prise, les résultats obtenus sont les suivants :

- 67 % de guérison chez les patients ayant reçu la dose la plus faible.
- 100 % de guérison chez les patients ayant reçu 400 µg/kg.

L'ivermectine semble donc efficace. La dose de 50 µg/kg est cependant insuffisante. 400 µg/kg paraît être la dose la plus efficace (Caumes et Danis, 2001 ; Datry et coll., 2002).

Dans les anguilluloses rebelles une simple dose est insuffisante. On préfère, dans ce cas, faire 2 cures d'ivermectine à 2 semaines d'intervalle, à la dose de 200 µg/kg/jour, durant 2 jours consécutifs.

Dans l'anguillulose maligne, on augmente encore la posologie, avec 200 µg/kg/jour pendant plusieurs jours, à reconduire 2 semaines plus tard (Nicolas et coll., 2002).

Albendazole

L'albendazole était le produit employé dans le traitement de l'anguillulose avant l'arrivée de l'ivermectine. Actuellement, il est utilisé en alternative au traitement par ivermectine (Hank et Hatz, 2000).

Posologie et mode d'emploi :

La dose utilisée pour cette affection est de 400 mg/jour, durant 3 jours consécutifs. Cependant, l'efficacité de l'albendazole à cette posologie est contestée.

Efficacité :

La différence principale entre l'ivermectine et l'albendazole est le nombre de prises : l'ivermectine est utilisée en prise unique dans les cas les plus fréquents. L'albendazole est utilisé sur au moins 3 jours consécutifs.

Le traitement recommandé par certains auteurs chez l'adulte est de 800 mg/jour, durant 3 à 10 jours (3 jours en général). Son efficacité semble tout de même plus faible que celle de l'ivermectine. Des essais randomisés avec 400 à 800 mg/jour durant 3 jours n'ont donnés que 38 à 48 % de guérison (Barnejee et La Mont, 2000).

Il est parfois conseillé de faire une deuxième cure une semaine après la première, mais l'efficacité, même avec deux cures, varie de 33 à 90 % (Nicolas et coll., 2002).

Une étude sur 1063 malades, dont 643 ont été réellement suivis donne les résultats suivants (Nicolas et coll., 2002) :

- Après 2 cures : 49 guéris.
- Après 3 cures : 21 guéris de plus.
- Après 4 cures : 3 guéris de plus.
- Enfin, deux cas ont résisté après 11 et 15 cures.

Comparaison des traitements :

Ivermectine/albendazole :

Etude réalisée sur 60 personnes (Caumes et Danis, 2001 ; Datry et coll., 2002) :

On compare une prise unique d'ivermectine de 150 à 200 µg/kg, à la prise de 400 mg/jour d'albendazole pendant trois jours consécutifs.

Cette étude est réalisée sur 60 patients. A terme, seulement 53 de ces patients sont évaluables (mauvaise observance du traitement...).

Un contrôle parasitaire des selles de ces patients est effectué au 7^{ème}, 30^{ème}, et 90^{ème} jour suivant le début des traitements.

A la fin de cette étude, le taux de guérison obtenu au troisième mois après traitement par ivermectine est de 83 %, et celui du groupe traité par albendazole est de 38 % seulement.

	protocole des traitements	nombre de patients traités	nombre de patients guéris	pourcentage de guérison
Albendazole	400 mg/j /3j	24	9	38%
Ivermectine	150 à 200 µg/kg prise unique	29	24	83%

Etude réalisée sur des enfants à Zanzibar (Marti et coll., 1996) :

Cette étude a été réalisée en 1994, sur 301 enfants d'école primaire. On compare l'administration d'albendazole à 400 mg/jour pendant 3 jours, chez 149 enfants, et l'administration d'ivermectine, à 200 µg/kg en prise unique, chez 152 enfants..

Un prélèvement de selles recueilli 3 semaines après le traitement a permis de juger de l'efficacité des traitements. Durant cette étude, des questionnaires standardisés ont été remis aux patients participants en vue d'évaluer les effets secondaires des 2 types de traitement.

- Pour l'ivermectine, le taux de guérison est de 82,9 %.
- Pour l'albendazole, il est seulement de 45 %.

	protocole des traitements	nombre de patients traités	pourcentage de guérison
albendazole	400 mg/j/3j	149	45%
ivrmectine	200 µg/kg en prise unique	152	82,90%

Cependant, on ne peut en déduire que l'albendazole est peu efficace, car la dose habituellement utilisée pour cette indication est de 800 mg/jour pendant 3 jours, soit le double de la dose administrée lors de cette étude (Caumes et Danis, 2001 ; Datry et coll., 2002).

Les effets secondaires ont été notés chez 109 des enfants participants à ce test. 29,4 % de ceux traités par ivermectine, et 35,9 % de ceux traités par albendazole en ont ressentis. Cette différence n'est pas considérée comme significative. Les 2 molécules semblent donc équivalentes de ce point de vue.

Les principaux symptômes observés durant les 3 premiers jours suivant le traitement sont les suivants :

Pour l'ivermectine : douleurs ou oppression de la poitrine, selles molles, céphalées, toux sèche et fièvre.

Pour l'albendazole : selles molles, céphalées, toux sèche, fièvre et vertiges.
Aucun effet sévère n'a été constaté.

Au vu de ces différentes études, on préférera le traitement par ivermectine à celui par albendazole dans ce cas. Même si les études citées ne prouvent pas que l'efficacité de l'ivermectine soit supérieure à l'albendazole aux doses employées habituellement, l'ivermectine est plus simple d'emploi, et aussi bien tolérée que l'albendazole.

Trichocéphalose

Espèce en cause :

Il s'agit de *Trichuris trichiura*.

Répartition géographique :

C'est une affection cosmopolite, avec une prédilection pour les pays tropicaux. On peut retrouver cette parasitose en France (Bertrand et coll., 1981).

Parasitose :

C'est une maladie strictement humaine. L'Homme se contamine en ingérant les œufs du parasite. Les larves se développent dans l'intestin grêle. Les adultes se localisent au niveau du cæcum, et exceptionnellement, de l'iléon.

Cette parasitose est asymptomatique le plus souvent. Il arrive que des infestations importantes, graves, se développent. On observe alors des douleurs abdominales, et des diarrhées chroniques pouvant être sanglantes. Une anémie peut survenir. Ces symptômes s'expliquent par le comportement hématophage du parasite, qui crée des lésions inflammatoires de la muqueuse et des hémorragies. Les complications possibles sont le prolapsus rectal, l'anémie, la dénutrition, la déshydratation et le retard staturo-pondéral chez l'enfant. (Bertrand et coll., 1981).

Traitement :

Ivermectine :

Elle peut être utilisée hors AMM pour cette indication.

Efficacité :

Une cure de 400 µg/kg/jour pendant 2 jours permet d'obtenir un taux de guérison de 100 %. Cependant, des doses inférieures sont peu actives : 55 % de guérison seulement avec des doses utilisées de 50 à 200 µg/kg selon le même protocole (Nicolas et coll., 2002).

Une étude menée sur 12 patients atteints de plusieurs helminthoses a montré que l'ivermectine utilisée à des doses de 140 à 200 µg/kg en dose unique donne 50 % de guérison (Datry et coll., 2002 ; Caumes et Danis, 2001). Cette étude confirme les résultats proposés ci-dessus : l'ivermectine est efficace dans cette maladie, mais à des doses relativement élevées : 400 µg/kg en prise unique.

Albendazole :

Posologie et mode d'emploi :

On propose d'utiliser ce produit à 400 mg, en une seule prise, de préférence au cours d'un repas.

Efficacité :

Un traitement minute avec cette molécule est efficace dans 82 à 93 % des cas. Parfois ce taux est plus faible (de l'ordre de 50 %) (Nicolas et coll., 2002).

Il est utilisé à la dose unique de 400 mg en une seule prise. Chez les enfants, on utilise la dose de 10 mg/kg en un jour de traitement (Lancastre, 1993). Cette posologie a permis d'obtenir un taux de guérison de 70 % lors d'une étude menée sur 1455 patients (Gustafsson et coll., 1987).

Comparaison des traitements :

Ivermectine/albendazole :

Lors de l'étude réalisée à Zanzibar pour évaluer l'efficacité de l'albendazole et de l'ivermectine dans le traitement de l'anguillulose citée précédemment (Marti et coll., 1996), 90,6 % des 1204 enfants traités étaient atteints de trichocéphalose.

Les résultats obtenus pour cette maladie sont les suivants :

- Ivermectine : 11,3 % d'enfants guéris.
- Albendazole : 42,6 %.

L'albendazole se montre ici nettement supérieur à l'ivermectine, bien que le taux de guérison obtenus soient relativement faible. Il faut noter que la dose d'ivermectine utilisée ici est de 200 µg/kg en une seule prise, soit 2 fois moins que la dose préconisée pour traiter cette parasitose. Par contre, la prise d'albendazole a été de 400 mg par jour, sur 3 jours, alors qu'une seule journée est proposée habituellement.

Flubendazole :

Il représente le traitement classique utilisé dans cette pathologie. Mais l'utilisation de l'albendazole semble pouvoir le remplacer.

Posologie et mode d'emploi :

Le laboratoire JANSSEN-CILAG, distributeur de FLUVERMAL[®] préconise la prise de 200 mg/jour répartis en 2 prises sur la journée, sur une durée de 3 jours.

Efficacité :

Il est actif entre 65 et 80 % lorsqu'on l'utilise sur 3 jours consécutifs.

En cas d'infestation massive, on l'utilisera sur 6 jours, et on pourra faire éventuellement une deuxième cure 15 jours après la première (Nicolas et coll., 2002).

Le laboratoire JANSSEN-CILAG précise que 200 mg répartis en deux prises par jour sur 3 jours consécutifs permettent d'obtenir un taux de guérison allant de 79 à 100 %.

Pamoate de pyrantel :

Il a été testé à plusieurs reprises, mais les résultats sont très variables d'une étude à l'autre. Pour certains, il ne serait efficace qu'en association avec d'autres molécules antihelminthiques (l'oxantel pour être précis, selon Gustafsson et coll., 1987). On donne des taux de guérison de 79 à 80 % pour Lancaster, 1993.

Il n'est pas utilisé pour cette indication.

Ankylostomoses

Espèces en cause :

Deux espèces principalement sont responsables de ce type d'helminthose. Il s'agit de *Necator americanus* et d'*Ancylostoma duodenale*. On distingue ces deux parasites par leur anatomie. En particulier leur mode de fixation à la muqueuse intestinale de l'Homme:

- *Ancylostoma duodenale* dispose de dents.
- *Necator americanus* dispose de crochets coupants.

D'autres espèces d'ankylostomes peuvent être responsables de syndrome de *Larva migrans* cutané, notamment *Ancylostoma braziliense*, ou encore *A. caninum*.

Répartition géographique :

On retrouve *Necator americanus* dans les pays chauds. Il lui faut une température assez élevée pour pouvoir se développer. On rencontre *Ancylostoma duodenale* dans les mêmes régions, mais également dans des régions moins chaudes, comme le pourtour méditerranéen.

Ancylostoma duodenale s'est développé de façon importante en Europe à la fin du XIX^{ème} siècle dans les exploitations minières. Ce sont les travailleurs immigrés originaires des régions endémiques qui l'apportèrent. Le parasite se développe très bien à la chaleur des mines. Ce phénomène a aujourd'hui disparu, du fait de la diminution de l'exploitation minière, de l'amélioration de la réglementation de l'hygiène et du traitement de cette maladie (Davis, 1974).

Parasitoses :

Les larves se développent sur le sol. Elles pénètrent dans l'organisme de l'Homme par passage transcutané, ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire. Elles gagnent ensuite l'appareil circulatoire. Elles arrivent donc jusqu'aux poumons (réaction possible, avec toux), passent dans les alvéoles, remontent dans le pharynx, avant d'être avalées pour passer dans le tube digestif. Les adultes se fixent au niveau de la muqueuse intestinale.

La présence des adultes se manifeste par différents symptômes :

- Nausées, douleurs abdominales.
- Anémie, due aux pertes sanguines résultant des micro-hémorragies générées par la fixation des adultes à la muqueuse, par leurs crochets ou leur dents (James et Gilles, 1985).

Traitement :

Ivermectine :

Elle est utilisable dans le cas de *larva migrans* cutanée. Différents cas montrent l'efficacité de l'ivermectine dans cette parasitose.

Au Cameroun, 8 patients ont été guéris avec une dose unique de 150 µg/kg.

En France, 12 touristes présentant un syndrome *larva migrans* cutanée d'importation ont été guéris avec 12 mg d'ivermectine.

Trois études citées par Datry et coll. (2002) et Caumes et Danis (2001) ont confirmé cette activité :

étude	nombre de patients inclus	dose unique d'ivermectine utilisée	pourcentage de guérison
1	57	12 mg	98 % (56)
2	51	12 mg	94 % (48)
3	59	12 mg	81 % (48)

Il faut noter que des cas de rechutes ont été rapportés pour les études 2 et 3. Après un deuxième traitement (et même un troisième pour certains) pour ces patients, il a subsisté deux échecs dans chacune de ces deux études.

Après un traitement, quel qu'il soit, les lésions cutanées et le prurit peuvent persister plus ou moins longtemps, soit 1 à 7 jours pour le prurit, et 4 à 30 jours pour les lésions.

Pamoate de pyrantel :

Posologie et mode d'emploi :

On utilise le pamoate de pyrantel généralement à la dose de 10 mg/kg, en administration unique (Urbani et Albonico, 2003).

Efficacité :

Une dose unique de 10 mg/kg de pamoate de pyrantel donne de bons résultats, que se soit pour le traitement d'une ankylostomiase due à *A. duodenale* (78 à 100 % de guérisons), ou à *N. americanus* (75 à 100 %) (Reynoldson et coll., 1997).

Résistance :

Une étude menée en 1993 sur des aborigènes du Nord-Ouest de l'Australie a montré l'existence de résistance (Reynoldson et coll., 1997).

29 sujets atteints d'ankylostomiase à *A. duodenale* ont participé à cette étude.

15 d'entre eux ont reçu une dose orale unique de 10 mg/kg de pamoate de pyrantel. Un examen des selles a été réalisé une semaine après le traitement. Seulement 2 des 15 personnes traitées n'avaient plus d'œufs dans leurs selles.

L'hypothèse de la résistance au traitement semble plausible, cette région étant isolée, le parasite a pu développer une résistance à la suite des traitements précédents par pyrantel. De plus, l'utilisation d'albendazole (jamais proposé auparavant dans cette population) s'est révélée très efficace, ce qui conforte l'hypothèse de la résistance au pyrantel (Geerts et Gryseels, 2000). Il semble donc possible que ce parasite développe une résistance au pamoate de pyrantel dans d'autres régions du globe.

Albendazole :

Posologie et mode d'emploi :

On utilise l'albendazole en dose unique de 400 mg. C'est la dose la plus fréquemment utilisée, pour de nombreuses pathologies différentes.

Pour les enfants de 1 à 2 ans, on administrera une dose de 200 mg seulement (Urbani et Albonico, 2003).

Efficacité :

Lors de l'étude menée en Australie sur des aborigènes infectés par *A. duodenale*, 14 sujets ont été traités par une dose unique de 400 mg d'albendazole. Le taux de guérison obtenu a été de 100 % (Reynolds et coll., 1997).

Flubendazole :

Posologie et mode d'emploi :

Le flubendazole peut être utilisé dans le traitement de l'ankylostomiase. On le propose à la dose de 100 mg 2 fois par jour, durant 3 jours. La posologie est identique pour les adultes et les enfants (Visent et coll., 1998).

Trichinellose

Espèce en cause:

Une espèce est principalement responsable de cette maladie : *Trichinella spiralis*.

Répartition géographique :

C'est une affection cosmopolite. On la retrouve ponctuellement en France.

Parasitose :

La trichinellose est une zoonose. Chez l'animal, les adultes vivent dans l'intestin grêle. Les femelles pondent, et les larves éclosent alors qu'elles sont encore dans le tube digestif. Elles passent alors dans la circulation et vont s'enkyster dans les muscles. Elles peuvent vivre plusieurs années ainsi. Le cycle se poursuit si les muscles où elles sont enkystées sont consommés crus, ou peu cuits, par un carnassier ou par l'Homme. Les larves mûrissent, et se fixent dans l'intestin du carnassier.

Deux hôtes sont donc nécessaires pour entretenir ce cycle, l'un étant la proie de l'autre. Le cycle est maintenu par un seul hôte si celui-ci est cannibale. C'est le cas du rat, du porc et du sanglier.

L'Homme se contamine principalement en consommant du sanglier mal cuit, ou du cheval importé d'Europe de l'Est ou de d'Amérique du Nord. La contamination par la viande de porc est rare en France, car les contrôles vétérinaires ont une plus grande importance que dans certains autres pays. Lorsqu'il se contamine, l'Homme subit un cycle de la trichine identique à celui existant chez l'animal.

Durant la phase intestinale, des diarrhées peuvent apparaître, de manière proportionnelle au nombre de larves ingérées.

Durant la phase d'invasion musculaire, on voit apparaître des myalgies, une fièvre, et parfois, un œdème des paupières, des éruptions cutanées et une asthénie.

La fièvre, les diarrhées et l'œdème palpébral surviennent dans un premier temps, et persistent une dizaine de jours. Les myalgies et l'asthénie peuvent être présentes plus longtemps, de 2 à 4 semaines.

Des séquelles graves et définitives sont possibles si le système nerveux central ou le myocarde sont atteints.

Des complications à l'issue fatale surviennent dans 10% des cas, le plus souvent chez des sujets âgés. On observe alors des signes neurologiques (aphasie, hémiplegie...) et des signes d'encéphalopathie (troubles du comportement, désorientation, déficit intellectuel...) (Dupouy-Camet, 2000).

Traitement :

Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement, et que les larves n'ont pas eu le temps de migrer.

Albendazole :

Il est utilisé fréquemment dans cette indication. On l'utilise même à grande échelle (500 cas dans le Midi-Pyrénées en 1998, 212 cas en Chine en 1997, 50 cas en Thaïlande en 1998...).

Posologie et mode d'emploi :

On utilise l'albendazole à raison de 400 mg/jour durant 3 jours, puis 800 mg/jour répartis en 2 prises, pendant 10 à 15 jours.

Efficacité :

Lors d'une étude de comparaison entre l'albendazole et l'association thiabendazole-flubendazole réalisée en 1988, comprenant 117 patients traités, on a obtenu un taux de sérologies négatives à 6 mois de 70 % avec le traitement par albendazole. Les biopsies montrant un taux de larves de 3 à 6/g.

Les 59 patients traités par albendazole ont reçu une dose de 400 mg/jour pendant 3 jours, suivie de 800 mg/jour pendant 15 jours.

Les 58 autres patients ont reçus 25 mg/kg/jour de thiabendazole, durant 5 jours, suivi de 400 mg/jour de flubendazole durant 15 jours.

molécules utilisées	dosage	durée du traitement	sérologies négatives à 16 mois	nombre de larves/biopsies
albendazole - albendazole	400 mg/j - 800 mg/j	3 - 5 jours	70%	3 à 6/ g
thiabendazole - flubendazole	25mg/kg/j - 400mg/j	5 -15 jours	34%	220/ g

On conseille parfois d'utiliser directement l'albendazole à la dose de 800 mg/jour, en 2 prises, durant 10 à 15 jours

Une corticothérapie peut être associée, pour diminuer les complications cardiaques et neurologiques de la maladie ainsi que l'aggravation des symptômes pouvant apparaître lors du traitement par albendazole. Certaines études ont montré que l'administration de corticoïdes avec l'albendazole améliorait son efficacité tissulaire (Dupouy-Camet, 2000).

Le problème de l'albendazole reste sa faible absorption intestinale, due à sa faible solubilité dans l'eau. Des études ont été menées sur certains précurseurs de l'albendazole, pour essayer de trouver un biais à ce défaut. Deux précurseurs plus solubles que l'albendazole ont été testés. Ils ont des efficacités un peu différente de l'albendazole mais pourraient être utilisables (Yépez-Mulia et coll., 1999).

Flubendazole :

Posologie et mode d'emploi :

C'est pour cette indication que le traitement par flubendazole à la dose la plus forte est préconisé. On propose 500 mg/jour, durant 5 jours.

Efficacité :

Son efficacité a été mesurée chez le porc lors d'une étude (Marinculic et coll., 2001).
Les résultats obtenus sont les suivants :

Groupe	durée du traitement après l'infestation	dose administrée par jour	efficacité sur les adultes
A	6 ^{eme} au 14 ^{eme} jour	8 mg/kg	100 %
B	6 ^{eme} au 14 ^{eme} jour	16 mg/kg	100 %
C	6 ^{eme} au 14 ^{eme} jour	pas de traitement	/
D	56 ^{eme} au 70 ^{eme} jour	31 mg/kg	69,6 à 74,55 %
E	56 ^{eme} au 70 ^{eme} jour	62 mg/kg	86,16 à 89,44 %
F	56 ^{eme} au 70 ^{eme} jour	pas de traitement	/

Les résultats ont été constatés 15 jours après le traitement.

On a retrouvé la présence de larves après les traitements, mais plus de la moitié d'entre elles n'étaient pas infectantes.

Cette étude montre l'activité du flubendazole sur la trichine, et l'importance de traiter cette pathologie le plus tôt possible.

D'autre part, il semblerait que des doses faibles, de 1 à 2 mg/kg soient très efficaces contre les stades intestinaux de ce parasite.

Comparaison des traitements :

Flubendazole/albendazole :

Un essai comparatif de ces deux molécules a été réalisé sur des souris (Chung et coll., 2001).

Au vu des résultats de cette étude, il semble que le flubendazole soit plus efficace que l'albendazole sur les vers adultes. L'albendazole, est actif sur les parasites immatures dans la phase intestinale.

Pour obtenir de tels résultats, on a administré une dose orale unique de 20 ou 50 mg/kg de l'un ou l'autre des produits testés. L'administration de flubendazole ou d'albendazole a eu lieu 2, 8 ou 24 heures après l'inoculation de la maladie pour les stades immatures de la phase intestinale, et 72 heures plus tard, pour voir l'action sur les vers adultes.

molécule testée	efficacité du traitement	
	stade adulte	stade immature
Albendazole	46%	92,50%
Flubendazole	99,40%	99,97%

Le même schéma se retrouve sur les larves migrantes et enkystées, le flubendazole semble être plus actif que l'albendazole. Ici, on a administré 20 mg/kg/jour, durant les 5 jours à partir du 11^{ème} ou du 21^{ème} jour suivant l'inoculation. Les résultats obtenus sont les suivants :

molécule testée	efficacité du traitement sur les larves	
	11-15° jour	21-25° jour
Albendazole	80,80%	45,40%
Flubendazole	99,60%	99,80%

Le flubendazole apparaît ici clairement supérieur à l'albendazole pour les stades adultes et les stades larvaires de la trichine. L'albendazole est d'autant plus efficace qu'il est utilisé précocement dans la parasitose.

Cependant, ces études sont réalisées chez des souris, et diffèrent des résultats retrouvés chez l'Homme. Ainsi, l'étude comparant l'albendazole à l'association thiabendazole/ flubendazole a montré que l'efficacité de l'albendazole semble supérieure dans ce cas.

Toxocarose

Espèces en cause :

La toxocarose est principalement due à *Toxocara canis*, l'ascaris du chien, mais peut être due à d'autres espèces de *Toxocara* (*Toxocara cati*...). C'est une zoonose.

Répartition géographique :

Cette parasitose est cosmopolite. Elle est une des helminthoses les plus fréquentes dans les pays développés, plutôt dans les zones rurales.

Parasitose :

La toxocarose est caractérisée par un syndrome de *Larva migrans* pouvant se situer à différents niveaux : viscéral ou oculaire. Les hôtes définitifs de *T. cati* et *T. canis* sont des félidés et des canidés. Chez eux, le parasite se développe dans l'intestin. Ses œufs sont éliminés dans les fèces. Après une période d'embryonnement sur le sol, les animaux concernés avalent les œufs et se contaminent. Chez les chiennes pleines, les larves perforent l'intestin, passent dans la circulation, puis traversent le placenta et vont se développer dans l'appareil digestif des chiots. Chez les autres hôtes définitifs, les adultes pondent dans l'intestin, et les œufs sont éliminés dans les excréments.

L'Homme n'est pas un hôte définitif. Il constitue une impasse dans le cycle de ce parasite. La toxocarose est une maladie des mains sales. L'Homme se contamine par contact avec le sol, les légumes non lavés... S'il ingère des œufs embryonnés, les larves vont passer dans son système circulatoire et y rester jusqu'à se bloquer quelque part (foie, œil, cœur, poumon...). Les larves peuvent alors générer des hémorragies, avec inflammation, et même nécrose. Elles forment ensuite des granulomes, qui peuvent persister plusieurs années.

Le syndrome de *Larva migrans* viscéral se caractérise par des douleurs abdominales, une diminution de l'appétit, de la fièvre, une toux dans les migrations pulmonaires, une hépatomégalie dans les migrations hépatiques.

Au niveau oculaire, on peut constater un décollement de la rétine avec diminution de la vision, des uvéites, des lésions granulomateuses rétiniennes et une inflammation.

Traitement :

Différentes molécules peuvent être utilisées pour le traitement de la toxocarose. On peut citer l'albendazole, l'ivermectine, et la DEC.

DEC :

Posologie et efficacité :

La diéthylcarbamazine a été testée à différentes reprises pour cette indication.

Une étude sur 80 personnes, ayant pour but de comparer l'efficacité du mébendazole et celle de la DEC a donné les résultats suivants :

La DEC a été administrée à la dose de 3 à 4 mg/kg/jour, pendant 21 jours consécutifs à 39 des 80 sujets participant à l'étude. La DEC a permis une diminution de 70 % de l'importance des signes cliniques. Elle a également provoqué une forte atténuation du taux d'éosinophiles sanguins. La DEC est donc efficace dans le traitement de cette parasitose (Magnaval, 1995).

D'autre part, vu son efficacité et son taux de pénétration dans l'œil, il apparaît pour certains auteurs, que la DEC est un produit de choix pour traiter la forme oculaire de cette maladie. Cependant, il faut souligner que l'utilisation de corticoïdes en parallèle de la DEC inhiberait son activité. Or, l'administration de corticoïdes permet une diminution de

l'inflammation et des atteintes oculaires permanentes pouvant survenir dans cette forme de la toxocarose (MagnaVal et coll., 2001).

La DEC reste un produit peu utilisé à l'heure actuelle, en partie parce qu'elle n'est plus disponible qu'à la pharmacie centrale des hôpitaux. Pour la toxocarose, on dispose d'autres molécules efficaces qu'on préfère utiliser à sa place.

Albendazole :

Posologie et efficacité :

Administrée à la dose de 10 mg/kg/jour, durant 5 jours consécutifs, elle permet d'obtenir une amélioration clinique dans 47 % des cas.

60 % des patients ont ressenti des effets secondaires de l'albendazole. Ceux-ci restent mineurs.

L'albendazole étant une molécule peu absorbée par le tube digestif, on préconise de l'utiliser après un déjeuner consistant (MagnaVal et coll., 2001).

Ivermectine :

Efficacité :

L'ivermectine est utilisée pour le traitement de masse de l'onchocercose, dans le cadre d'un programme géré par l'OMS. Ce programme a permis de montrer l'activité de l'ivermectine dans d'autres parasitoses. Les personnes traitées pour l'onchocercose pouvant très bien être polyparasitées.

Lors de ce programme, donc, on a pu constater une efficacité modérée sur la toxocarose, mais aucun essai contrôlé n'a été réalisé.

Lors d'une série de tests effectués sur 17 personnes atteintes de toxocarose, l'ivermectine a permis la diminution des manifestations cliniques de la maladie dans 40 % des cas (MagnaVal et coll., 2001).

Cependant, tant qu'aucun essai contrôlé n'a été réalisé, il est préférable de ne pas utiliser l'ivermectine pour cette indication.

FILARIOSES

Filarioses lymphatiques

Espèces en cause :

Deux espèces peuvent donner une filariose lymphatique : *Brugia malayi*, et *Wuchereria bancrofti*.

Répartition géographique :

Les filaires lymphatiques sont présentes dans toute la zone intertropicale (Lancastre, 1993).

Parasitoses :

Le schéma du cycle de ces deux filaires est similaire, mais les hôtes sont un peu différents.

Le cycle comprend deux hôtes. L'hôte définitif étant l'Homme. Cependant, on a constaté que *B. malayi* pouvait se développer chez certains primates et carnivores, qui constituent alors des réservoirs de la maladie.

Les filaires adultes émettent des embryons, les microfilaires, dans la circulation sanguine de l'Homme. Un insecte piqueur (moustique) prélève ces microfilaires lors d'un repas sanguin. Chez l'insecte, la larve se développe jusqu'au stade infectant, et elle sera réinjectée à un autre individu lors d'un autre repas. Les larves vont alors se diriger vers les vaisseaux lymphatiques, où elles se fixent, une fois adultes.

Les manifestations cliniques de ces filarioses sont évidemment liées à leur localisation. L'installation des filaires adultes dans les vaisseaux lymphatiques génère des réactions granulomateuses qui créent des occlusions. Ce phénomène interfère avec le drainage de la lymphe hors des tissus. On peut voir apparaître des lymphangites et, parfois, un éléphantiasis, résultat du blocage chronique des vaisseaux lymphatiques. Pour observer cet effet, il faut que la maladie ait évolué sur une longue période.

Il n'est pas rare de rencontrer des filarioses asymptomatiques, notamment chez les enfants vivant en zone d'endémie (James et Gilles, 1985).

Traitement :

Ivermectine :

Posologie et mode d'emploi :

On utilise l'ivermectine pour le traitement de *W. bancrofti*, à la dose de 200 µg/kg, en prise unique par voie orale. Ce traitement permet d'observer une diminution très importante du taux de microfilaires sanguicoles, 15 à 30 jours après la prise d'ivermectine.

A des doses inférieures, on a pu remarquer une remontée de ce taux dans les semaines qui suivent le traitement.

Une administration annuelle dans les zones d'endémie semble suffire au traitement de cette maladie, mais certains auteurs préfèrent proposer deux administrations par an, sur une durée encore indéterminée (Datry et coll., 2002).

L'ivermectine apparaît comme un traitement efficace, facile d'emploi et sûr dans le cas de cette parasitose.

DEC :

La DEC est utilisée pour les deux types de filaires lymphatiques. Elle semble être active sur tous les stades de développement de *W. bancrofti* et *B. malayi*. Cependant, le rôle de la réponse immunitaire de l'hôte est indispensable. Ainsi, des essais de traitement de ces

filaires sur un chat naturellement infecté démontre une activité de la DEC sur tous les stades des filaires, alors que chez un chat infecté artificiellement par des filaires adultes, la DEC ne semble pas agir sur les stades adultes (Gayral, 1997).

Les effets secondaires de la DEC dépendent, tout comme pour l'ivermectine, de l'intensité de l'infestation par les microfilaries. Mais, contrairement à l'ivermectine, les effets secondaires déclenchés par la prise de DEC peuvent être graves. Pour limiter ces effets, le traitement est instauré progressivement (<http://csi.micromedex.com>).

jour de traitement	Dose administrée	mode d'administration
1	50 mg	en une fois
2	150 mg	en 3 fois
3	300 mg	en 3 fois
4 à 21	6 mg/kg	en 3 fois

L'importance des effets indésirables est majorée par le fait que la filariose aurait un effet sur l'absorption digestive : l'absorption de la DEC est beaucoup plus rapide chez une personne atteinte de filariose que chez une personne saine. La lyse des microfilaries, et donc, les effets indésirables qui en découlent sont intenses (Gayral, 1997).

Cependant, ce schéma est de moins en moins utilisé, car on a démontré l'efficacité d'une dose unique de DEC sur ces filarioses (Ottesen et coll., 1999). A l'heure actuelle, l'administration de DEC est préconisée à la dose unique de 6 mg/kg, à renouveler tous les ans dans les zones d'endémies.

Comparaison des traitements :

Ivermectine/ DEC dans le traitement de *W. bancrofti* (Subramanyan Reddy et coll., 2000) :

On compare l'utilisation de DEC à 6 mg/kg/jour pendant 12 jours, à l'utilisation d'une prise unique de 400 µg/kg d'ivermectine. 60 Patients atteints par *W. bancrofti* sont intégrés à l'étude.

Dans un premier temps, on compare l'efficacité de ces 2 molécules. Pour cela, on a évalué le nombre de personnes débarrassées de leurs microfilaries, jusqu'à 2 ans après le traitement, ainsi que l'évolution du taux de microfilaries sanguines chez les patients traités lors de cette étude.

Lorsqu'on regarde le nombre de patients guéris lors de cette étude, on s'aperçoit clairement que l'ivermectine donne de meilleurs résultats que la DEC dans tous les cas.

Molécule utilisée	Posologie	Pourcentage de patients débarrassés des microfilaries			
		6 jours	30 jours	1 an	2 ans
DEC	6mg/kg x 12j	17,20 %	10,30 %	8,30 %	47,80 %
Ivermectine	400 µg/kg x 1j	80 %	51,70 %	34,80 %	75,70 %

Par contre, lorsqu'on observe le taux de microfilaries restant après le traitement, par rapport au taux observé avant le traitement, on constate que, si l'ivermectine est supérieure à la DEC 6 jours et 1 an après le traitement, les 2 molécules sont équivalentes 2 ans après le traitement.

molécule utilisée	pourcentage de microfilaries résiduelles		
	6 jours	1 an	2 ans
DEC	12,30 %	16,20 %	1,10 %
Ivermectine	0,80 %	3 %	0,50 %

En effet, la différence existant entre les 2 pourcentages représentant les résultats après 2 ans n'est pas significative. Ce rapprochement des effets des 2 molécules sur le long terme s'explique difficilement. Il pourrait s'agir d'une action stérilisante ou d'une action lente sur les vers adultes par ces 2 drogues.

D'autre part, on a comparé ici les effets secondaires de ces 2 traitements. Dans les 2 cas, les effets secondaires apparaissent au début du traitement, entre le premier et le quatrième jour après le traitement, et disparaissent presque totalement à partir du cinquième jour.

Ici, 93,3 % des patients traités par ivermectine ont subi des effets secondaires, contre 65 % seulement de ceux traités par DEC. Ces résultats sont surprenants, car dans la plupart

des études effectuées sur ces 2 produits, on observe une plus grande fréquence et intensité des effets secondaires de la DEC par rapport à l'ivermectine, ou au minimum, une équivalence.

Ces résultats peuvent être dus à la dose élevée d'ivermectine utilisée (elle est le plus souvent de 200 µg/kg), et à la dose unique de DEC (on l'utilise plus souvent en traitement sur plusieurs jours, même si l'utilisation d'une dose unique semble possible à l'heure actuelle).

Cependant, durant cette étude, il a été précisé que ces effets ont été bien supportés.

Les effets les plus fréquents observés ont été de la fièvre, des céphalées, des myalgies ou encore des nausées. Ces effets ont été reportés lors de plusieurs études sur le traitement des filaires lymphatiques par la DEC (Dreyer et coll., 1994 ; Ravindran, 2002).

Une autre étude, plus ancienne, compare ces 2 molécules pour le traitement de *W. bancrofti* (Ottesen et coll., 1990) :

molécule utilisée	dosage	schéma thérapeutique	nombre de personnes testées	pourcentage de microfilaries sanguines après 6 mois
ivermectine	21,3 µg/kg	une prise le premier jour, puis placebo pendant 12 jours	13	18,50%
ivermectine	126,2 µg/kg	une prise le premier jour, puis placebo pendant 12 jours	13	19,50%
DEC	6 mg/kg	une prise par jour pendant 13 jours.	14	6%

Un groupe témoin avec prise de placebo a été mis en place en parallèle des autres.

Au 12^{ème} jour de traitement, tous les patients traités par ivermectine avaient une microfilarémie nulle, et 3 patients traités par DEC avaient encore des microfilaries dans le sang.

6 mois après le traitement, c'est la prise de DEC qui semble être la plus efficace : on observe seulement 6 % de microfilaires résiduelles chez les patients traités par DEC, contre 18,3 % et 19,5 % pour les patients traités respectivement par faibles et fortes doses d'ivermectine.

Les effets secondaires observés ont été similaires pour les 3 groupes.

Cette étude montre une meilleure efficacité à long terme de la DEC, mais avec un traitement beaucoup plus long que celui par ivermectine.

Dans les différents cas observés, il semble que la DEC soit plus active que l'ivermectine dans le traitement de ce type de filariose. Cependant, la DEC, malgré des résultats encourageants constatés lors de certaines études, est souvent la cause d'effets secondaires pouvant être graves.

Il semble judicieux d'utiliser plusieurs molécules pour traiter ces filarioses, afin d'obtenir un taux d'efficacité important, tout en maintenant un minimum d'effets secondaires.

Pour cela, on peut proposer différents schémas thérapeutiques :

- L'utilisation d'ivermectine en traitement d'attaque, afin de diminuer rapidement le taux de microfilaires, suivi, quelques jours plus tard, de l'administration de DEC.
- Une utilisation simultanée de l'ivermectine et de la DEC : utilisées toutes les deux en dose unique, le traitement s'avère plus efficace que lorsque ces produits sont utilisés seuls. Cette association permettrait une diminution de 99 % du taux des microfilaires sanguines pendant un an après le traitement. Cependant, l'utilisation de la DEC dans les pays concernés par l'onchocercose ou la loase doit être évitée sans précautions, du fait des effets graves que la DEC peut engendrer dans ce cas (Ottesen et coll., 1999).

D'autres schémas sont proposés, avec l'utilisation d'albendazole. Ravindran (2002), propose d'utiliser l'albendazole seul, avec une dose par an pendant quelques années avant d'introduire le DEC en parallèle de ce traitement.

Albendazole :

L'albendazole est étudié depuis quelques années pour son action possible dans le cas des filarioses lymphatiques.

Les premiers essais ont été effectués avec des doses d'albendazole semblables à celles utilisées dans le traitement des échinococcoses, soit 400 mg 2 fois par jour, pendant 3 semaines. Il a été utilisé seul, ou en association avec la DEC à 6 mg/kg/jour, pendant 3 semaines. L'efficacité a été démontrée, mais de nombreux effets secondaires sont apparus, comme une forte inflammation, de la fièvre... (Ottesen et coll., 1999).

Ensuite, on a utilisé l'albendazole en prise unique de 600 mg, en association avec une prise unique de 400 µg/kg d'ivermectine, ou de 6 mg/kg de DEC.

On a alors pu observer une diminution du taux de microfilaires sans effets secondaires.

A l'heure actuelle, on a encore réduit les doses, et on utilise 400 mg d'albendazole, associés à 200 µg/kg d'ivermectine.

L'utilisation d'albendazole et de DEC n'a pas provoqué d'augmentation des effets secondaires.

L'albendazole semble avoir des propriétés macrofilaricides, mais à des doses beaucoup plus élevées que celles que l'on utilise.

Le traitement de masse par ces associations a été rendu possible par la donation d'albendazole par les laboratoires Glaxo SmithKline, et par l'extension de la donation d'ivermectine par les laboratoires Merck aux pays africains où l'onchocercose et les filaires lymphatiques sont co-endémiques. Dans ces régions, on utilise une dose d'albendazole et de DEC, ou une dose d'ivermectine et d'albendazole par an (Nutman, 2001).

La co-administration de deux molécules ayant des modes d'actions différents permet de prévenir l'éventuelle apparition de résistance des filaires à l'un de ces produits (Pani et coll., 2002).

D'autre part, l'utilisation de l'albendazole en plus des autres molécules permet de traiter d'autres helminthoses (ankylostomiasés par exemple) et de permettre une guérison plus rapide par ce biais. En effet, le polyparasitisme sollicite beaucoup le système immunitaire de l'Homme, et en traitant les autres parasites qui l'infectent, on permet à l'individu de mieux lutter contre ces filarioses.

Onchocercose

Espèce en cause :

Le parasite responsable de cette helminthose est *Onchocercus volvulus*.

Répartition géographique :

On retrouve cette affection principalement en Afrique, notamment au Ghana, Côte d'Ivoire, Burkina-Faso... Cette parasitose existe aussi en Amérique centrale et au Yemen (Le Guyadec et coll., 1999).

Parasitose :

Les microfilaires se localisent au niveau cutané, dans les nodules, et le tissu sous-cutané. L'hôte intermédiaire est la similie. Comme pour les filaires lymphatiques, les larves vont se développer chez l'insecte jusqu'au stade infectant avant d'être réinjectées à l'Homme, seul hôte définitif. Chez lui, les microfilaires deviennent adultes au bout de 1 à 3 ans. Les adultes sont localisés dans le tissu sous-cutané, où ils sont libres ou encapsulés dans des nodules fibreux visibles. Les microfilaires sont alors relarguées non pas dans le sang, mais au niveau cutané, dans les nodules et le tissu sous-cutané, comme vu précédemment. Elles vont soit dégénérer, soit être récupérées par des similies.

La conséquence la plus grave de cette maladie est la migration des microfilaires dans l'œil où elles peuvent causer une cécité, de part leur action mécanique sur l'œil, et la production de substances toxiques. Pour en arriver à ce stade, il faut plusieurs années d'évolution (James et Gilles, 1985 ; Goa et coll., 1991).

Les manifestations de l'onchocercose sont très différentes s'il s'agit d'un cas chez une personne vivant en zone d'endémie ou d'une personne ayant effectué un court séjour dans une de ces zones (Le Guyadec, 1999) :

- En zone d'endémie, on remarque des lésions dermatologiques, (avec un prurit, une hyperpigmentation), des adénopathies ou encore, des manifestations oculaires, plus tardives.
- Chez les sujets ne vivant pas en zone d'endémie, les signes cliniques peuvent apparaître plusieurs années après le voyage contaminant. On observe alors un œdème prurigineux, le plus souvent sur les membres supérieurs, pouvant être accompagné d'une éruption cutanée. On ne trouve ni nodules, ni troubles oculaires, ni troubles de la pigmentation.

Traitement :

Ivermectine :

L'ivermectine est actuellement le traitement de choix de l'onchocercose. Bien que son efficacité soit comparable, elle a supplanté la DEC, grâce à sa facilité d'emploi, et surtout, ses effets secondaires moins importants.

Posologie et mode d'emploi :

La dose utilisée dans ce cas est de 100 à 200 µg/kg, en prise unique par voie orale. L'effet de l'ivermectine s'amplifie durant les 6 mois suivant la prise, puis diminue et disparaît au bout de 12 mois. On conseille donc de l'administrer une fois tout les 6 mois pendant 2 ou 3 ans en zone d'endémie, afin de juguler cette maladie.

L'ivermectine provoque une forte diminution du taux de microfilaries cutanées et oculaires. Cependant, elle n'a aucune action sur les nodules préexistants, les lésions cutanées chroniques, le prurit ou la cécité installée (Goa et coll., 1991).

Les premiers essais de cette molécule contre l'onchocercose datent de 1982, au Sénégal. A l'époque, on utilisait une dose unique de 30 à 50 µg/kg. D'autres essais menés depuis ont montré que la dose optimale d'utilisation est de 100 à 200 µg/kg.

L'utilisation de l'ivermectine dans cette parasitose provoque différents effets secondaires. Ceux-ci sont liés, en grande partie, à l'intensité de l'infestation par les microfilaires. Ils résultent de la réaction immunitaire provoquée par la destruction massive des microfilaires. Les effets le plus fréquemment observés dans ce cas sont : des myalgies, des éruptions cutanées, des adénopathies douloureuses, un prurit, un œdème des membres, des articulations ou du visage. Ces effets apparaissent souvent dans les 3 jours suivant l'administration. Ils sont rarement graves, et peuvent être traités par analgésiques ou antihistaminiques.

Lors de traitements de masse réalisés en Afrique, seulement 9 % des patients ont subi des effets secondaires, dont 0,2 % des effets graves. Il semble également que ces effets soient moins fréquents lors d'administrations ultérieures. Des réactions de Mazzotti semblables à celles que l'on retrouve parfois avec l'utilisation de la DEC ont été notés, mais elles restent cependant beaucoup plus rares qu'avec cette molécule (Datry et coll., 2002 ; Goa et coll., 1991).

L'administration d'ivermectine est souvent suivie d'une aggravation transitoire des lésions cutanées, et du prurit (Le Guyadec et coll., 1999).

Elle provoque une forte diminution du taux de microfilaires au niveau cutané, et dans la chambre antérieure de l'œil. A long terme, elle a une activité embryotoxique. Les microfilaires dégèrent dans l'utérus des femelles gravides. Ce phénomène empêche les femelles de continuer à procréer (Goa et coll., 1991).

Comparaison des traitements :

Ivermectine/DEC :

Différents essais comparatifs menés dans plusieurs pays d'Afrique ont permis de donner les éléments suivants concernant le traitement par ivermectine ou DEC dans le cadre de l'onchocercose (Goa et coll., 1991).

La DEC est utilisée à 50 mg/jour pendant 2 jours, puis 100 mg 2 fois par jour, pendant 6 jours.

La diminution des microfilaires sanguines est plus rapide avec la DEC qu'avec l'ivermectine (1 semaine pour la DEC, et 2 à 3 pour l'ivermectine).

Une ré-augmentation de ce taux se produit après la phase de diminution. Celle-ci est plus faible avec l'ivermectine qu'avec la DEC. Au bout d'un an, le nombre de microfilaires

cutanées était de 4 à 9 % du taux avant traitement chez les patients traités par ivermectine, et de 18 à 45 % chez ceux traités par DEC.

Dans cette filariose, la DEC a tendance à provoquer des réactions graves, pouvant être mortelles (réaction de Mazzoti, avec œdème, fièvre et prurit). L'ivermectine ne produit pas ce genre d'effets. D'autre part, l'ivermectine n'engendre pas de complications oculaires, au contraire de la DEC, qui peut aggraver les symptômes oculaires (opacités) chez les personnes présentant déjà une atteinte due à l'onchocercose. Ces effets de la DEC sont provoqués par la destruction massive des microfilaires, entraînant une réaction immunitaire importante.

L'ivermectine apparaît être mieux tolérée et plus efficace que la DEC dans le cas de l'onchocercose.

Loase

Espèce en cause :

La filaire responsable de cette parasitose est *Loa loa*.

Répartition géographique :

Elle se situe dans les forêts de l'Afrique Equatoriale et de l'Afrique de l'Ouest uniquement (El Haouri et coll., 2001).

Parasitose :

Les microfilaires sont ingérées par un taon (*Chrysops*). Comme pour les autres filaires, celles-ci se développent jusqu'au stade infectant, puis sont réinjectées à l'Homme. Les filaires migrent vers les tissus sous-cutanés. Les microfilaires sont relarguées dans le sang.

La migration vers les tissus sous-cutanés s'accompagne de réactions de sensibilité locale. Des oedèmes apparaissent, douloureux et prurigineux, principalement au niveau des membres supérieurs. Ces lésions disparaissent spontanément quand le parasite continue sa migration à travers les tissus, pour réapparaître plus tard, à un endroit différent. Cet oedème récidivant et migrateur (oedème de Calabar) est typique de la Loase.

La migration à travers la conjonctive peut créer un inconfort et des douleurs, avec conjonctivite, larmoiements, photophobie... (James et Gilles, 1985 ; El Haouri et coll., 2001).

Traitement :

DEC :

Posologie et mode d'emploi :

Le traitement de cette parasitose est instauré de manière progressive, tout comme pour les autres filarioses, afin de limiter l'apparition d'effets secondaires graves. On associe toujours la prise de DEC à des corticoïdes afin de limiter les réactions immunitaires déclenchées par les filaires mourantes, et pouvant être graves.

Ces effets sont tout de même plus fréquents avec la DEC qu'avec l'ivermectine.

Le traitement par DEC peut se faire d'emblée à la dose maximale, si le taux de microfilaries sanguines est faible. Mais on préfère instaurer le traitement en augmentant les doses progressivement, afin d'éviter les réactions secondaires graves.

Le tableau suivant peut être proposé pour l'établissement du traitement de *Loa loa*. (<http://csi.micromedex.com>).

jour de traitement	dose administrée	mode d'administration
1	50 mg	En une fois
2	150 mg	en 3 fois
3	300 mg	en 3 fois
4 à 21	9 mg/kg	en 3 fois

Ivermectine :

Posologie et mode d'emploi :

La place de l'ivermectine dans le traitement de la loase reste à déterminer avec précision.

On peut l'utiliser comme premier traitement pour diminuer la microfilarémie avant d'utiliser la DEC. Pour cela, on utilise une dose unique d'ivermectine de 200 à 400 µg/kg en prise unique. Mais son utilisation peut tout de même entraîner certains effets secondaires, comme une exacerbation des signes cliniques de la filariose, ou, parfois, une encéphalopathie (Datry et coll., 2002 ; El Haouri et coll., 2001).

Certains ont proposé d'utiliser l'ivermectine en cas de microfilariémie supérieure à 50/ml en cures de 200µg/kg, renouvelées mensuellement sur plusieurs mois (Association française des enseignants de parasitologie- mycologie, 2003).

LES MOLECULES

ANTIHELMINTHIQUES

RETIREES DU

MARCHE FRANCAIS

Benzimidazolés

Le thiabendazole a été utilisé de 1969 (date de mise sur le marché) à 2001, dans la spécialité MINTEZOL[®]. Il était utilisé dans le traitement de l'anguillulose principalement. Il a été retiré du marché sur l'initiative du laboratoire. Il était responsable d'effets secondaires nombreux, certains pouvant être graves. Il est possible que l'apparition de l'ivermectine est fait du tort à ce produit, de part son utilisation beaucoup plus sûre.

Le mébendazole, sous le nom de spécialité VERMOX[®], a été disponible en France uniquement sous ATU, durant quelques années. Il était utilisé dans le traitement des oxyuroses, ascaridioses, et ankylostomiase (Visent et coll., 1998). Ce produit n'est plus utilisé à l'heure actuelle.

Oxamniquine

Dans la spécialité VANSIL[®], a été utilisée de 1981 à 1994. Elle était utilisée dans le traitement des bilharzioses, et plus particulièrement des infections à *S. mansoni*.

Dehydroémétine

Ce produit était utilisé pour traiter les distomatoses hépato-biliaires (dont les fascioloses), et certaines bilharzioses. Le retrait de la DEHYDROEMETINE ROCHE[®], en 1990, a laissé un vide thérapeutique, puisque la seule molécule utilisée pour traiter *F. hepatica*, le triclabendazole, n'est apparu, disponible tout d'abord sous ATU, que plusieurs années après.

Lévamisole

Spécialité SOLASKYL[®]. Elle a été utilisée de 1971 à 1998, dans le traitement des ascaridioses et des ankylostomiasés.

Sels de pipérazine (sébacate, citrate)

De nombreuses spécialités à base de sels de pipérazine ont existé sur le marché français. Toutes étaient utilisées pour les mêmes indications : ascaridiase et oxyurose. On peut citer le sébacate de pipérazine, dans la spécialité NEMATORIZINE[®], produit commercialisé de 1952 à 1993, le citrate de pipérazine, avec la PIPERAZINE BIPHAR SIROP[®]. A l'heure actuelle, seul l'hydrate de pipérazine est encore commercialisé, mais là aussi, d'autres spécialités contenant ce produit ont disparu du marché : ANTELMINA SIROP[®], PIPERAZINE ADRIAN 15 % SIROP[®], PIPERAZINE GIFRER SIROP[®], PIPERAZINE SAUBA 15 % SIROP[®], PIPERAZINE SORIN 15 % SIROP[®]. Toutes ces spécialités sont apparues dans les années 1950-1960. Elles ont été retirées du marché au même moment : 1995-1996.

CONCLUSION

Les antihelminthiques ont une importance certaine au niveau mondial. Certains d'entre eux peuvent être utilisés à titre de prophylaxie collective et sont employés lors des traitements de masses créés pour éradiquer les helminthoses les plus graves des pays tropicaux.

Les antihelminthiques en France

En France, les antihelminthiques utilisés sont d'origines variées. En effet, peu appartiennent à une même famille chimique, et leurs modes d'actions sont différents. Si leur nombre tend à diminuer à l'heure actuelle, principalement pour des raisons économiques, nous possédons encore les capacités suffisantes pour traiter les helminthoses pouvant exister sur notre territoire, ainsi qu'une grande partie des cas d'helminthoses d'importation.

Le problème des résistances

Malheureusement, l'utilisation des antihelminthiques peut générer des résistances. Cela est dû notamment à l'utilisation répétée de certains produits chez l'Homme, mais aussi chez l'animal, car certaines helminthoses sont des zoonoses, et une résistance apparue chez l'animal peut tout à fait se retrouver chez l'Homme. On peut citer le cas de la résistance de *F. hepatica* au triclabendazole (Fairweather et Boray, 1999), ou de certains schistosomes au praziquantel (Liang et coll., 2000).

Les nouveaux traitements antihelminthiques

Quelques nouveautés apparaissent dans le domaine des antihelminthiques. On peut citer le développement de l'arthemeter : c'est en Chine, il y a plus de vingt ans, que des vertus anti-schistosomes lui ont été prêtées. Des études récentes montrent que l'utilisation de cet antipaludéen dans les zones d'endémies pourrait inhiber le développement des schistosomules chez l'Homme, et ainsi limiter la morbidité due à cette parasitose (Shuhua et coll., 2002).

D'autre part, alors que ses capacités dans le traitement de certaines helminthoses sont connues, on a découvert que l'association d'albendazole à d'autres molécules antihelminthiques (ivermectine ou DEC), s'avère très positive dans le traitement de certaines filarioses (Shenoy et coll., 1999).

La lutte contre les helminthoses semble pouvoir prendre également une toute autre direction, avec la possibilité de développement de vaccins. La vaccination des porcs contre *T. solium*, même si elle n'est pas encore possible à l'heure actuelle, serait envisageable dans les années à venir, ce qui permettrait de limiter l'apparition de cysticercoses chez l'Homme (Carpio, 2002). D'autre part, la vaccination contre les schistosomes fait l'objet de recherches intensives depuis plusieurs années.

Cependant, la meilleure arme contre les helminthoses reste sans aucun doute la prévention, dans les pays de forte endémie tout comme en France. Et le respect de quelques règles d'hygiène suffit souvent à éviter ces parasitoses.

TABLEAU

RECAPITULATIF

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euro), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
DIGENES	Douves	Praziquantel	BILTRICIDE 6 cp à 600 mg, quadri-sécables.	<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i> , <i>O. felinus</i> , <i>H. heterophyes</i> et <i>F. buski</i> , <i>P. westermanii</i> et autres <i>Paragonimus</i> : 75 mg/kg Inactif sur <i>F. hepatica</i> .	A répartir en 3 prises dans la journée.	1 ou 2 2 pour les paragonimoses	19,79 € Liste I Réservé à l'usage hospitalier Laboratoire BAYER PHARMA
		Triclabendazole	EGATEN 4 cp sécables à 250mg.	Douves du foie (AMM) et douves pulmonaires (Hors AMM) uniquement. Adultes et enfants > 6ans: 10 mg/kg en une fois. En cas d'échec, 10 mg/kg à prendre 12 à 24 heures après la première, chez les personnes > 15 ans.	A prendre en 1 prise, de préférence après un repas (augmente la biodisponibilité).	1	Prix indicatif : 89,59 € Non Remboursé Liste I Officine de ville ou hôpital laboratoire NOVARTIS PHARMA
	Schistosomes	Praziquantel	BILTRICIDE 6 cp à 600 mg, quadri-sécables.	<i>S. haematobium</i> , <i>S. intercalatum</i> , <i>S. mansoni</i> : 40mg/kg <i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i> : 60 mg/kg	A répartir en 2 prises dans la journée.	1	19,79 € Liste I Réservé à l'usage hospitalier Laboratoire BAYER PHARMA

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euro), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
		Praziquantel	BILTRICIDE 6cp à 600mg, quadri-sécables.	Grands taenias : 10 mg/kg. <u>H.nana</u> : 25 mg/kg.	En prise unique	1 Pour <u>H.nana</u> , renouveler une semaine plus tard.	19,79 € Liste I Réserve à l'usage hospitalier Laboratoire BAYER PHARMA
CESTODES	Adultes (<i>T.solium</i> , <i>T.saginata</i> , <i>D.latum</i> , <i>D.carolinum</i> , <i>H.nana</i>)	Nicosamide	TREDEMINE 4 cp à 500 mg.	Grands taenias : Adultes > 7ans (34 kg) ; 1 g à jeun le matin, 1 g 1h plus tard. Enfants de 2 à 7ans (11 à 34 kg) ; 500 mg à jeun le matin, 500 mg 1h plus tard. Enfants < 2ans (< 11 kg) ; 250 mg à jeun le matin, 250 mg 1h plus tard. <u>H.nana</u> : Adultes > 7ans ; 2 g le 1er j, 1 g les 6 j suivant. Enfants de 2 à 7ans ; 1 g le 1 ^{er} j, 500 mg les 6 j suivant. Enfants < 2ans ; 500 mg le 1 ^{er} j, 250 mg les 6 j suivant.	Les cp doivent être mastiqués longuement et déglutis sans eau ou avec une gorgée. On doit effectuer une diète hydrique depuis la veille au soir, et attendre au moins 3 heures après la dernière prise avant de boire ou manger.	1 7	2,33 € Remboursement: 65% Liste II officine de ville Laboratoire AVENTIS
		graines de courges	aucune	Adultes : 200 à 300 g. Enfants : 50 à 100 g.	Les graines doivent être hachées et pilées. A Absorber à jeun le matin, dans du miel. En prise unique.	1	

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euro), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
CESTODES		Praziquantel	BILTRICIDE 6cp à 600mg, quadri-sécables.	Cysticercose : (hors neurocysticercose) 75 à 100 mg/kg	A répartir en 3 à 4 prises dans la journée.	10 jours à 1 mois.	19,79 € Liste I Réservé à l'usage hospitalier Laboratoire BAYER PHARMA
	Larvaires (Echinococcoses, cysticercose)	Albendazole	ESKAZOLE 56 cp à 400 mg, à croquer ou à avaler.	Echinococcoses : Personne > 60kg: 800 mg Personne < 60kg: 15 mg/kg Cysticercose : 15 mg/kg (Maximum de 400 mg)	A prendre de préférence après un repas (augmente la biodisponibilité). Répartir la dose en 2 prises sur la journée.	<u>E. granulosus</u> : 2 cures de 28 j en pré-opératoire. Au moins 2 cures de 28 j en post-opératoire. Un mois après un drainage. <u>E. multilocularis</u> : Au moins 2 ans en post-opératoire. <u>T. solium (cysticercose)</u> : 7 à 30 jours.	123,76 € Liste II Réservé à l'usage hospitalier laboratoire GLAXO SMITHKLINE

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euro), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES		Piperazine	VERMIFUGE SORIN SIROP 10 % susp. buv. de 200 ml à 100 mg/ml.	Adultes > 40 kg : 2 g/j 30 à 40 kg : 1,5 g/j 20 à 30 kg : 1 g/j 10 à 20 kg : 500 mg/j	Posologie par jour, à prendre en cure de 7 jours.	7 Effectuer une deuxième cure 2 semaines après la première.	prix indicatif : 6,08 € Non remboursé Non listé Laboratoire SORIN- MAXIM
		Embonate de pyrvinium	POVANYL 8 cp enrobés à 50 mg; susp. buv. de 35 ml à 1 %.	5 mg/kg	En prise unique		Prix indicatifs cp et susp. Buv. : 2,72 € Non remboursé Non listé Laboratoire PFIZER Santé Grand Public
	Oxyures	Pamoate de pyrantel	COMBANTRIN 6 cp sécables à 125 mg; susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml. HELMINTOX 6 cp sécables à 125 mg (Gé); susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml (Gé); 3 cp sécables à 250 mg.	10 à 12 mg/kg	En prise unique	1 Effectuer une deuxième cure 2 semaines après la première.	COMBANTRIN : cp : 2,58 €; susp. buv. : 2,90 € laboratoire TEOFARMA (Italie) HELMINTOX : cp (125 mg) : 2,12 € ; susp. buv. : 2,38 € ; cp (250 mg) : 2,33 € Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL Remboursés à 65 % Non listés
		Flubendazole	FLUVERMAL 6 cp sécables à 100 mg; susp. buv. de 30 ml à 20 mg/ml.	100 mg	En prise unique	1 Effectuer une deuxième cure 2 semaines après la première.	cp : 3,20 € susp. buv. : 3,52 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire JANSSEN- CILAG
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	Adultes : 400 mg Enfants de 1 à 2 ans : 200 mg	En prise unique	1 Effectuer une deuxième cure une semaine après la première	cp : 3,63 € susp. buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euro), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
		Piperazine	VERMIFUGE SORIN SIROP 10 % susp. buv. de 200 ml à 100 mg/ml.	Adultes > 40 kg : 2 g/j 30 à 40 kg : 1,5 g/j 20 à 30 kg : 1 g/j 10 à 20 kg : 500 mg/j	Posologie par jour	2	prix indicatif : 6,08 € Non remboursé Non listé Laboratoire SORIN-MAXIM
		Pyrantel	COMBANTRIN 6 cp sécables à 125 mg; susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml. HELMINTOX 6 cp sécables à 125 mg; susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml; 3 cp sécables à 250 mg.	10 à 12 mg/kg	En prise unique	1	COMBANTRIN : cp : 2,58 € ; susp. buv. : 2,90 € laboratoire TEOFARMA (Italie) HELMINTOX : cp (125 mg) : 2,12 € ; susp. buv. : 2,38 € ; cp (250 mg) : 2,33 € Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL Remboursés à 65 % Non listés
NEMATODES	Ascaris	Flubendazole	FLUVERMAL 6 cp sécables à 100 mg; susp. buv. de 30 ml à 20 mg/ml.	200 mg/j		3	cp : 3,20 € susp. buv. : 3,52 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire JANSSEN-CILAG
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. À croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	Enfants de 1 à 2 ans : 200 mg Adultes : 400 mg	En prise unique	1	cp : 3,63 € susp. buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE
		Ivermectine	STROMECTOL 4 ou de 20 cp à 3 mg.	200 µg/kg	En prise unique	1	boîte de 20 cp : Réserve à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES	Anguillules	Ivermectine	STROMECTOL boîtes de 4 ou de 20 cp à 3 mg.	200 à 400 µg/kg	En prise unique	1	boîte de 20 cp : Réserve à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler, susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	400 à 800 mg/j		3 à 10	cp : 3,63 € susp.buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE
		Ivermectine	STROMECTOL 4 ou 20 cp à 3 mg.	400 µg/kg/j		2	boîte de 20 cp : Réserve à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
	Trichocéphale	Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler, susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	Enfants de 1 à 2 ans: 200 mg Adultes: 400 mg	En prise unique, après un repas.	1	cp : 3,63 € susp.buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE
		Flubendazole	FLUVERMAL 6 cp sécables à 100 mg; susp. buv. de 30 ml à 20 mg/ml.	200 mg/j	En 2 prises dans la journée	3	cp : 3,20 € susp.buv. : 3,52 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire JANSSEN-CILAG

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES		ivermectine	STROMECTOL 4 ou 20 cp à 3 mg.	indication hors AMM 150 µg/kg	En prise unique	1	boîte de 20 cp : Réservé à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
	Ankylostome	Pyrantel	COMBANTRIN 6 cp sécables à 125 mg; susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml. HELMINTOX 6 cp sécables à 125 mg; susp. buv. de 15 ml à 125 mg/2,5 ml; boîte de 3 cp sécables à 250 mg.	10 mg/kg	En prise unique	1	COMBANTRIN : cp : 2,58 € ; susp.buv. : 2,90 € laboratoire TEOFARMA (Italie) HELMINTOX : cp(125 mg) : 2,12 € ; susp. buv. : 2,38 € ; cp (250 mg) : 2,33 € Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL Remboursés à 65 % Non listés
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	Enfants de 1 à 2 ans: 200 mg Adultes: 400 mg	En prise unique	1	cp : 3,63 € susp.buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE
		Flubendazole	FLUVERMAL 6 cp sécables à 100 mg; susp. buv. de 30 ml à 20 mg/ml.	200 mg/j	A répartir en 2 prises dans la journée.	3	cp : 3,20 € susp.buv. : 3,52 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire JANSSEN-CILAG

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES	Trichine	Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml. ESKAZOLE 56 cp à 400 mg, à croquer ou à avaler.	Enfants: 15 mg/kg en 2 prises/j. Adultes: 400 mg/j pendant 3 jours, puis 800 mg/j pendant 10 à 15 jours	Prises en une seule fois de 400 mg maximum.	13 à 18	ZENTEL : cp : 3,63 € susp.buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % ESKAZOLE : 2,21 € le cp Réservé à l'usage hospitalier Liste II laboratoire GLAXO SMITHKLINE
		Flubendazole	FLUVERMAL 6 cp sécables à 100 mg; susp. buv. de 30 ml à 20 mg/ml.	500 mg/j		5	cp : 3,20 € susp.buv. : 3,52 € Remboursé à 65 % Non listé Laboratoire JANSSEN-CILAG

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES	Toxocara canis	DEC	NOTEZINE 20 cp sécables à 100 mg.	4 mg/kg/j		21	2,25 € Non remboursé Non listé Distribué par les pharmacies centrales des hôpitaux Laboratoire AVENTIS
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. A croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	10 mg/kg/j		5	cp : 3,63 € susp. buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES	Filaire de Bancroft et filaire de Malaisie	Ivermectine	STROMECTOL 4 ou 20 cp à 3 mg. MECTIZAN 3 ou 500 cp sécables à 3mg.	Pour la filaire de Bancroft uniquement 200 µg/kg	En prise unique. A renouveler tous les 6 mois.	1	STROMECTOL : boîte de 20 cp : Réserve à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % MECTIZAN : Non listés gratuit dans le cadre de l'onchocercose Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
		DEC	NOTEZINE 20 cp sécables à 100 mg.	6 mg/kg	En prise unique. A renouveler tous les ans.	1	2,25 € Non remboursé Non listé Distribué par les pharmacies centrales des hôpitaux Laboratoire AVENTIS
		Albendazole	ZENTEL 1 cp sécable à 400 mg. À croquer ou à avaler; susp. buv. de 10 ml à 40 mg/ml.	600 mg	En prise unique. A renouveler tous les ans. Uniquement en association avec le DEC ou l'ivermectine.	1	cp : 3,63 € susp.buv. : 3,92 € Remboursé à 65 % Liste II Laboratoire GLAXO SMITHKLINE
	Onchocercoses	Ivermectine	MECTIZAN 3 ou 500 cp sécables à 3mg.	100 à 200 µg/kg	En prise unique. A renouveler tous les 6 mois.	1	Non listé gratuit dans le cadre de l'onchocercose Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

	PARASITOSE	MOLECULE	SPECIALITE	POSOLOGIE	MODE D'EMPLOI	DUREE DU TRAITEMENT (jours)	PRIX (en euros), REMBOURSEMENT ET MODE D'OBTENTION
NEMATODES		DEC	NOTEZINE 20 cp sécables à 100 mg.	Adultes : 1er j : 50 mg 2ème j : 50 mg 3 fois/j 3ème j : 100 mg 3 fois/j 4ème au 21ème j : 9 mg/kg/j en 3 fois Enfants : 1ème j : 1 mg/kg 2ème j : 1 mg/kg 3 fois/j 3ème j : 1 à 2 mg/kg 3 fois/j 4ème au 21ème j : 9 mg/kg/j		21	2,25 € Non remboursé Non listé Distribué par les pharmacies centrales des hôpitaux Laboratoire AVENTIS
	Loase	Ivermectine	STROMECTOL 4 ou 20 cp à 3 mg. MECTIZAN 3 ou 500 cp sécables à 3mg.	200 µg/kg	En prise unique.	1	STROMECTOL : boîte de 20 cp : Réserve à l'usage hospitalier Boîte de 4 : 20,14 € Remboursé à 65 % MECTIZAN : Non listés Non remboursés gratuit dans le cadre de l'oncoceurose Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

BIBLIOGRAPHIE

- Association française des enseignants de Parasitologie-Mycologie. ANOFEL. 2003. 7^{ème} édition. Editions Format utile.
- Barnejee S, La Mont JT. Reply. Gastroenterology. 2000. 119, 1806.
- Bertrand A. Traitement des maladies infectieuses. 1981. Editions Flammarion Médecine-Science.
- Brehm K, Kern P, Huber K, Frosch M. Echinococcosis from every angle. Parasitology Today. 1999. 15, 351-352.
- Bresson-Hadni S, Vuitton DA. Echinococcoses. La Revue du Praticien. 2001. 51, 2091-2098.
- Carpio A. Neurocysticercosis : an update. The Lancet Infectious Diseases. 2002. 2, 751-762.
- Caumes E, Danis M. Nouvelles indications de l'ivermectine. La Revue de Médecine Interne. 2001. 22, 379-384.
- Chandener J, Bresson-Hadni S. Distomatoses hépatiques. La Revue du Praticien. 2001. 51, 2097.
- Chevrel B. Les antibilharziens: II Le praziquantel et ses autres applications thérapeutiques. Médecine Chirurgicale Digestive. 1990. 19, 311-314.
- Chung MS, Joo KH, Quan FS, Kwon HS, Cho SW. Efficacy of flubendazole and albendazole against *Trichinella spiralis* in mice. Parasite. 2001. 8, S195-S198.
- Couturier F, Hiar I, Hansmann Y, Christmann D. Place du triclabendazole dans le traitement des fascioloses hépatiques. Médecine et Maladies Infectieuses. 1999. 29, 1-5.
- Crompton DWT. How much human helminthiasis is there in the world? Journal of Parasitology. 1999. 85, 397-403.
- Datry A, Thellier M, Alfa-Cissé O, Danis M, Caumes E. L'ivermectine, un antiparasitaire à large spectre. Presse Médicale. 2002. 31, 607-611.
- Davis A. Chimiothérapie des helminthiases intestinales. 1974. Editions Organisation Mondiale de la Santé.

- Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*. **2003**. 86, 141-159.
- Dreyer G, Luiza Pires M, Dias de Andrade L, Lopes E, Medeiros Z, Tenorio J, Coutinho A, Noroes J, Figueredo-silva J. Tolerance of DEC by microfilaremic and amicrofilaremic individuals in an endemic area of Bancroftian filariasis, Recife, Brazil. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*. **1994**. 88, 232-236.
- Dupouy-Camet J. Utilisation de l'albendazole dans le traitement de la trichinellose. *Pyrexie*. **2000**. 4, 117-121.
- Elard L. Thèse de doctorat en sciences de la vie: La résistance aux benzimidazoles chez *Teladorsagia circumcincta*, nématode parasite de petits ruminants (étude du déterminisme génétique et recherche des conséquences sur la fitness des parasites). Tours, **1998**.
- El Haouri M, Erragragui Y, Sbai M, Alioua Z, Louzi L, El Mellouki W, Sedrati O. Filariose cutanée à *Loa loa* : 26 cas marocains d'importation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. **2001**. 128, 899-902.
- Fairweather I, Boray J. Fasciolicides: efficacy, action, resistance and its management. *The Veterinary Journal*. **1999**. 158, 81-112.
- Frohberg H. The toxicological profile of praziquantel in comparaison to other anthelmintic drugs. *Acta Leidensia*. **1989**. 57, 201-215.
- Gayral P. Etudes expérimentales de filaricides. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. **1997**. 55, 239-245.
- Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock. *Clinical Microbiology Reviews*. **2000**. 13, 207-222.
- Goa KL, Mc Tavish D, Clissold SP. Focus on ivermectin. *Drugs*. **1991**. 42, 640-658.
- Gustafsson LL, Beerman B, Abdi YA. Handbook of drugs for tropical parasitic infections. **1987**. Editions Taylor and Francis.
- Hank C, Hatz C. Treatment of strongyloides infections. *Gastroenterology*. **2000**. 119, 1805-1806.
- Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis; 12 years of experience. *Acta Tropica*. **1997**. 64, 79-93.
- Jacquemin P, Jacquemin J-L. Parasitologie clinique. **1987**. Troisième édition. Editions Masson.
- James DM, Gilles HM. Human antiparasitic drugs, pharmacology and usage. **1985**. Editions John Wiley and sons.

- Jung H, Medina R, Castro N, Corona T, Sotelo J. Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997. 41, 1256-1259.
- King CH, Mahmoud AAF. Drugs five years later: praziquantel. *Annals of Internal Medicine*. 1989. 110, 290-296.
- Köhler P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*. 2001. 31, 336-345.
- Kusel J, Hagan P. Praziquantel, its use, cost and possible development of resistance. *Parasitology Today*. 1999. 15, 352-354.
- Lancastre F. *Médicaments des parasitoses et des mycoses*. 1993. Editions Expansion scientifique française.
- Lecaillon JB, Godbillon J, Campestrini J, Naquira C, Miranda L, Pacheco R, Mull R, Poltera AA. Effect of food on the bioavailability of triclabendazole in patients with fascioliasis. *British Journal of Clinical pharmacology*. 1998. 45, 601-604.
- Le Guyadec T, Maccari F, Hernandez E, Gerôme P, Le Vagneresse R, Lanternier G. Cas pour diagnostic. Onchocercose. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 1999. 126, 729-731.
- Liang YS, Coles GC, Doenhoff MJ. Short communication: detection of praziquantel resistance in schistosomes. *Tropical Medicine and International Health*. 2000. 5, 72.
- Magnaval JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology* 1995. 110: 529-533.
- Magnaval JF, Glickman LT, Dorchie P, Morassin B. Highlights on human toxocariasis. *The Korean Journal of Parasitology*. 2001; 39, 1-11.
- Marinculić A, Fajdiga M, Durakovic E. The efficacy of flubendazole against *Trichinella spiralis* in swine. *Parasite*. 2001. 8, S191-S194.
- Marti H, Haji HJ, Savioli L, Chwaya HM, Mgeni AF, Ameir JS, Hatz C. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongiloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infection in children. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996. 55, 477-481.
- Mas-Coma S, Bargues MD, Esteban JG. Human fasciolosis. Issu de l'ouvrage : Fasciolosis. Edité par J-P Dalton. Editions Cabi publishing. 1999. 411-434.
- Mouveroux E. Mécanismes d'action et résistance de quelques antihelminthiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges, 1993.

- Nash TE. Human case management and treatment of cysticercosis. *Acta Tropica*. 2003. 87, 61-69.
- Nicolas X, Chevalier B, Simon F, Klotz F. Traitement des parasitoses intestinales (amibiases et mycoses exclues). *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale. Editions scientifiques et médicales Elsevier. Gastro-entérologie, 9-062-A-60. Maladies infectieuses. 8-518-A-15. 2002.*
- Nozais JP, Thomas I, Bricaire F, Danis M, Gentilini M. A propos d'un cas de fasciolose hépato-gastrique en provenance du Cap-Vert. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1998. 91, 148-150.
- Nutman TB. Lymphatic filariasis : new insights and prospects for control. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2001. 14, 539-546.
- Olds GR. Administration of Praziquantel to pregnant and lacting women. *Acta Tropica*. 2003. 86, 185-195.
- Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in program to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitology Today*. 1999. 15, 382-386.
- Pani SP, Subramanyam Reddy G, Das LK, Vanamail P, Hoti SL, Ramesh J, Das PK. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC), or co-administration of albendazole with DEC in the clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic microfilaremic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria Journal*. 2002. 1, 1. Disponible sur <http://www.filariajournal.com/content/1/1/1>.
- Pawlowski Z. Efficacy of low doses of praziquantel in taeniasis. *Acta Tropica*. 1990. 48, 83-88.
- Pax RA, Day TA, Miller CL, Bennett JL. Neuromuscular physiology and pharmacology of parasitic flatworms. *Parasitology*. 1996. 113, S83-96.
- Peter W, Gilles HM. A colour atlas of tropical medicine and parasitology. 1989. 3^{ème} édition. Editions Wolfe medical publications Ltd.
- Ranque S, Dessein A. Schistosomose à *Schistosoma mansoni*. *La Revue du Praticien* 2001. 51, 2099-2103.
- Ravindran B. Mass drug administration to treat lymphatic filariasis. *The Lancet*. 2002. 359, 1948.
- Reynoldson JA, Behnke JM, Pallant LJ, Macnish MG, Gilbert F, Giles S, Spargo RJ, Thompson RCA. Failure of pyrantel in treatment of human hookworm infections (*Ancylostoma duodenale*) in the Kimberley region of North West Australia. *Acta Tropica*. 1997. 68, 301-312.

- Richter J, Freise S, Mull R, Millian JC, Triclabendazole clinical study group. Fascioliasis: sonographic abnormalities of the biliary tract and evolution after treatment with triclabendazole. *Tropical Medicine and International Health*. 1999. 4, 774-781.
- Samba EM. Le programme de lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest : un exemple de bonne gestion de la santé publique. 1995. Editions Organisation Mondiale de la Santé.
- Shenoy RK, Dalia S, John A, Suma TK, Kumaraswami V. Treatment of microfilaremia of asymptomatic brugian filariasis with single doses of ivermectin, DEC or albendazole, in various combinations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1999. 93, 643-651.
- Shuhua X, Tanner M, N'Goran EK, Utzinger J, Chollet J, Berquist R, Minggang C, Ziang Z. Recent investigations of artemether, a novel agent for the prevention of schistosomiasis japonica, mansoni and haematobium. *Acta Tropica*. 2002. 82, 175-181.
- Subramanyan Reddy G, Vengatesvarlou N, DAS P.K, Vanamail P, Vijayan A.P, Kala S, Pani S.P. Tolerability and efficacy of single-dose diethylcarbamazine (DEC) or ivermectin in the clearance of *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Pondicherry, south India. *Tropical Medicine and International Health*. 2000. 5, 779-785.
- Urbani C, Albonico M. Anthelmintic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Tropica*. 2003. 86, 215-221.
- Utzinger J, N'Goran EK, N'Dri A, Lengeler C, Tanner M. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration for intensity of infection. *Tropical Medicine and International Health*. 2002. 5, 771-778.
- Visent C, Dey N, Kerhoas A. Les antiparasitaires intestinaux. Lyon Pharmaceutique. 1998. 49, 138-156.
- Witch M (version allemande), Anton R (version française). Plantes thérapeutiques (traditions, pratique officinale, science et thérapeutique). 1999. Editions médicales internationales.
- Yépez-Mulia C, Morales-Hurtado R, Viveros-Guzmán N, Cedillo-rivera R, Hernández Luis F, Castillo R, Hernández-Campo A, Muñoz A. Evaluation of albendazole prodrugs in experimental trichinellosis. *Archives of Medical Research*. 1999. 30, 368-374.
- Yoshimura H. Teratogenicity of flubendazole in rats. *Toxicity*. 1987. 43, 133-138.
- Yoshimura H. Effect of oral dosing vehicles on developmental toxicity of flubendazole in rats. *Reproductive Toxicology*. 2003. 17, 377-385.
- <http://csi.micromedex.com>

- <http://homepage.mac.com/danielbalas/canaux/canaux1/canaux.html>
- <http://www.biam2.org/www/Sub3377.html>
- <http://www.Paris-nord-sfgt.com/cr.parasitologie93.htm>
- <http://www.ulg.ac.be/physioam/chapitre/ch7s2.htm>

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
Fréquence et diversité des helminthoses.....	6
Des gravités diverses.....	7
Répartition géographique des helminthoses.....	8
Méthodes de contrôle.....	8
Evolution des traitements.....	10
Les helminthoses en France.....	11
CLASSIFICATION DES MOLECULES ANTIHELMINTHIQUES SELON LEUR MODE D'ACTION.....	12
les molecules agissant sur le système neurologique des helminthes.....	13
Acétylcholine.....	13
Détail des récepteurs :.....	14
Fonctionnement de la synapse cholinergique :.....	15
GABA (Acide Gamma Amino Butyrique).....	16
Glutamate.....	17
Ivermectine.....	18
Molécule :.....	18
Spectre d'activité :.....	19
Mode d'action :.....	19
Pharmacocinétique :.....	20
Absorption :.....	20
Distribution :.....	21
Métabolisme :.....	21
Elimination :.....	21
Contre-indications et précautions d'emploi :.....	22
Contre-indications :.....	22
Précautions d'emploi :.....	22
Interactions médicamenteuses :.....	23
Effets indésirables :.....	24
Spécialités :.....	25
Mode d'obtention :.....	26
Pipérazine.....	27
Molécule :.....	27
Spectre d'activité :.....	27
Mode d'action :.....	27
Pharmacocinétique :.....	28
Absorption :.....	28
Métabolisme :.....	28
Excrétion :.....	28
Contre-indications et précautions d'emploi :.....	29
Contre-indications :.....	29
Précautions d'emploi :.....	29
Interactions médicamenteuses :.....	29
Effets indésirables :.....	30

Spécialités :	31
Mode d'obtention :	31
Diéthylcarbamazine (DEC)	32
Molécule :	32
Spectre d'activité :	32
Mode d'action :	33
Pharmacocinétique :	34
Absorption :	34
Distribution :	34
Métabolisme :	34
Excrétion :	34
Contre-indications et précautions d'emploi :	35
Contre-indications :	35
Précautions d'emploi :	35
Effets indésirables :	35
Les effets dus à la molécule :	36
Les effets dus aux parasites traités :	36
Effets sur le système nerveux central :	37
Effets oculaires :	37
Phénomène allergique dû au relargage d'antigènes suivant la destruction rapide des microfilaires : réaction de Mazzoti	37
Effets divers :	38
Spécialité :	38
Mode d'obtention :	38
Pamoate de pyrantel	39
Molécule :	39
Spectre d'activité :	39
Mode d'action :	39
Pharmacocinétique :	40
Absorption :	40
Métabolisme :	40
Excrétion :	40
Contre-indications et précautions d'emploi :	41
Contre-indications :	41
Précautions d'emploi :	41
Interactions médicamenteuses :	41
Effets indésirables :	41
Spécialités :	42
Mode d'obtention :	42
LES INHIBITEURS DU SYSTEME MICROTUBULAIRE	43
Benzimidazolés (albendazole, flubendazole, triclabendazole)	45
Molécules :	45
Spectre d'activité :	47
Mode d'action :	48
Pharmacocinétique :	50
Albendazole :	50
Absorption :	50
Métabolisme :	50
Élimination :	50
Flubendazole :	50

Absorption :	50
Distribution :	50
Élimination :	51
Triclabendazole :	51
Absorption :	51
Distribution :	51
Métabolisme :	51
Excrétion :	51
Contre-indications et précautions d'emploi :	52
Albendazole :	52
Contre-indications :	52
Précautions d'emploi :	52
Flubendazole :	53
Contre-indications :	53
Précautions d'emploi :	53
Triclabendazole :	53
Contre-indications :	53
Précautions d'emploi :	53
Interactions médicamenteuses :	54
Albendazole :	54
Flubendazole :	54
Triclabendazole :	54
Effets indésirables :	55
Albendazole :	55
en traitements courts :	55
en traitements longs :	55
Flubendazole :	56
Triclabendazole :	56
Spécialités :	57
Albendazole :	57
Flubendazole :	57
Triclabendazole :	57
Mode d'obtention :	58
Albendazole :	58
Flubendazole :	58
Triclabendazole :	58
LES MOLECULES INCLASSABLES	59
Praziquantel	60
Molécule :	60
Spectre d'activité :	60
Mode d'action :	61
Pharmacocinétique :	62
Absorption :	62
Métabolisme :	62
Distribution :	62
Élimination :	62
Contre-indications et précautions d'emploi :	63
Contre-indications :	63
Précautions d'emploi :	63
Effets indésirables :	63

Spécialités :	64
Mode d'obtention :	64
Niclosamide.....	65
Molécule :	65
Spectre d'activité :	65
Mode d'action :	65
Pharmacocinétique :	66
Absorption :	66
Métabolisme :	66
Excrétion :	66
Contre-indications et précautions d'emploi :	66
Contre-indications :	66
Précautions d'emploi :	67
Effets indésirables :	67
Les plus fréquents :	67
Effets gastro- intestinaux :	67
Rarement, on pourra observer :	67
Spécialité :	68
Mode d'obtention :	68
Pamoate de Pyrvinium	69
Molécule :	69
Spectre d'activité :	69
Mode d'action :	70
Métabolisme :	70
Absorption :	70
Élimination :	70
Contre-indications et précautions d'emploi :	70
Contre-indications :	70
Précautions d'emploi :	70
Effets indésirables :	71
Spécialités :	71
Mode d'obtention :	71
Les traitements des helminthoses	72
DISTOMATOSES.....	76
Distomatoses hépatiques.....	76
Espèces en cause :	76
Répartition géographique :	76
Parasitoses :	77
Traitement :	77
F. hepatica :	77
Triclabendazole :	78
Posologie et mode d'emploi :	78
Efficacité :	79
Résistance :	80
Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini, Opistorchis felineus :	81
Praziquantel :	81
Posologie et mode d'emploi :	81
Efficacité :	82
Distomatoses intestinales	83
Espèces en cause :	83

Répartition géographique :	83
Parasitoses :	83
Traitement :	84
Praziquantel :	84
Posologie et mode d'emploi :	84
Efficacité :	85
Distomatoses pulmonaires :	86
Espèces en cause :	86
Répartition géographique :	86
Parasitoses :	86
Traitement :	87
Praziquantel :	87
Posologies et administration :	87
Efficacité :	87
Triclabendazole :	87
Efficacité :	87
Comparaison des traitements :	88
Triclabendazole/praziquantel dans le traitement de patients atteints par <i>P. mexicanus</i> (http://csi.micromedex.com) :	88
D'autres études, menées au Cameroun, et en Equateur ont montré des résultats similaires (new drug profile, 1997) :	89
BILHARZIOSES :	91
Espèces en cause :	91
Répartition géographique :	92
<i>S. haematobium</i> :	92
<i>S. intercalatum</i> :	92
<i>S. mansoni</i> :	93
<i>S. japonicum</i> :	93
Parasitose :	93
Traitement :	94
Praziquantel :	94
Posologies et administration :	94
Efficacité :	95
<i>S. haematobium</i> :	95
<i>S. intercalatum</i> :	96
<i>S. mansoni</i> :	96
<i>S. japonicum</i> :	97
<i>S. mekongi</i> :	97
Résistance :	97
CESTODOSES :	100
Cestodoses adultes :	100
Espèces en cause :	100
Répartition géographique :	100
<i>T. solium</i> :	100
<i>T. saginata</i> :	100
<i>H. nana</i> :	101
<i>D. caninum</i> :	101
<i>D. latum</i> :	101
Parasitoses :	101
Traitement :	102

Praziquantel :	102
Posologie et administration :	102
Grands tænia :	102
Tænia nain :	103
Niclosamide :	103
Posologie et administration :	103
Grands tænia :	103
Taenia nain :	104
Graines de courges :	105
Posologie et administration :	105
Cestodoses larvaires	106
Espèces en cause :	106
Répartition géographique :	106
Parasitoses :	107
Traitement :	107
Traitement de la neurocysticercose :	107
Praziquantel :	108
Albendazole :	108
Posologie et mode d'emploi :	108
Comparaison des traitements :	108
Traitement des échinococcoses :	109
Albendazole :	109
Posologie et mode d'emploi :	109
NEMATODOSES INTESTINALES	112
Oxyurose	112
Espèce en cause :	112
Répartition géographique :	112
Parasitose :	112
Traitement :	113
Pipérazine :	113
Posologie et mode d'emploi :	113
Efficacité :	114
Pamoate de pyrvinium :	114
Posologie et mode d'emploi :	114
Efficacité :	115
Pamoate de pyrantel :	115
Posologie et mode d'emploi :	115
Efficacité :	115
Comparaison des traitements :	116
Pipérazine/ pamoate de pyrantel (Davis, 1974 ; Gustafsson et coll., 1987) :	116
Flubendazole :	116
Posologie et mode d'emploi :	116
Efficacité :	117
Albendazole :	117
Posologie et administration :	117
Efficacité :	117
Ivermectine :	117
Posologie, mode d'emploi et efficacité :	117
Ascaridiose	119
Espèce en cause :	119

Répartition géographique :	119
Parasitose :	119
Traitement :	120
Pipérazine :	120
Posologie et mode d'emploi :	120
Efficacité :	121
Pamoate de pyrantel :	121
Posologie et mode d'emploi :	121
Efficacité :	122
Comparaison des traitements :	122
Pipérazine/ pamoate de pyrantel :	122
Flubendazole :	122
Posologie et mode d'emploi :	122
Albendazole :	123
Posologie et mode d'emploi :	123
Ivermectine :	123
Posologie, mode d'emploi et efficacité :	123
Comparaison des traitements :	124
albendazole/ivermectine :	124
Anguillulose :	125
Espèce en cause :	125
Répartition géographique :	125
Parasitose :	125
Traitement :	126
Ivermectine :	126
Posologie et administration :	126
Efficacité :	126
Albendazole :	127
Posologie et mode d'emploi :	127
Efficacité :	127
Comparaison des traitements :	128
Ivermectine/albendazole :	128
Trichocéphalose :	131
Espèce en cause :	131
Répartition géographique :	131
Parasitose :	131
Traitement :	131
Ivermectine :	131
Efficacité :	132
Albendazole :	132
Posologie et mode d'emploi :	132
Efficacité :	132
Comparaison des traitements :	132
Ivermectine/albendazole :	132
Flubendazole :	133
Posologie et mode d'emploi :	133
Efficacité :	133
Pamoate de pyrantel :	133
Ankylostomoses :	134
Espèces en cause :	134

Répartition géographique :	134
Parasitoses :	135
Traitement :	135
Ivermectine :	135
Pamoate de pyrantel :	136
Posologie et mode d'emploi :	136
Efficacité :	136
Résistance :	136
Albendazole :	137
Posologie et mode d'emploi :	137
Efficacité :	137
Flubendazole :	137
Posologie et mode d'emploi :	137
Trichinellose	138
Espèce en cause:	138
Répartition géographique :	138
Parasitose :	138
Traitement :	139
Albendazole :	139
Posologie et mode d'emploi :	139
Efficacité :	140
Flubendazole :	141
Posologie et mode d'emploi :	141
Efficacité :	141
Comparaison des traitements :	142
Flubendazole/albendazole :	142
Toxocarose	144
Espèces en cause :	144
Répartition géographique :	144
Parasitose :	144
Traitement :	145
DEC :	145
Posologie et efficacité :	145
Albendazole :	146
Posologie et efficacité :	146
Ivermectine :	146
Efficacité :	146
FILARIOSES	147
Filarioses lymphatiques	147
Espèces en cause :	147
Répartition géographique :	147
Parasitoses :	147
Traitement :	148
Ivermectine :	148
Posologie et mode d'emploi :	148
DEC :	148
Comparaison des traitements :	149
Ivermectine/ DEC dans le traitement de <i>W. bancrofti</i> (Subramanyan Reddy et coll., 2000) :	149

Une autre étude, plus ancienne, compare ces 2 molécules pour le traitement de <i>W. bancrofti</i> (Ottesen et coll., 1990) :	151
Albendazole :	153
Onchocercose	154
Espèce en cause :	154
Répartition géographique :	154
Parasitose :	154
Traitement :	155
Ivermectine :	155
Posologie et mode d'emploi :	155
Comparaison des traitements :	156
Ivermectine/DEC :	156
Loase	158
Espèce en cause :	158
Répartition géographique :	158
Parasitose :	158
Traitement :	159
DEC :	159
Posologie et mode d'emploi :	159
Ivermectine :	159
Posologie et mode d'emploi :	159
LES MOLECULES ANTIHELMINTHIQUES RETIREES DU MARCHE FRANCAIS ...	161
Benzimidazolés	162
Oxamniquine	162
Dehydroémétine	162
Lévamisole	163
Sels de pipérazine (sébacate, citrate)	163
Conclusion	164
Les antihelminthiques en France	164
Le problème des résistances	164
Les nouveaux traitements antihelminthiques	165
TABLEAU RECAPITULATIF	166
BIBLIOGRAPHIE	178

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 330

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les helminthoses sont provoquées par une grande variété de parasites ; certaines présentes de façon autochtone en France, les plus graves sont souvent importées. Nous disposons de trois groupes de molécules pour les traiter :

- Les molécules agissant sur le système neurologique des helminthes : ivermectine, pipérazine, diéthylcarbamazine, pamoate de pyrantel.
- Les inhibiteurs du système microtubulaire: albendazole, flubendazole, triclabendazole.
- Les molécules inclassables : praziquantel, niclosamide, pamoate de pyvinium.

Ce travail présente les modes d'actions, les propriétés pharmacocinétiques de ces différentes molécules et leur disponibilité en France.

Les différents protocoles de traitement sont analysés, certaines de ces molécules sont plus efficaces que d'autres, et on observe parfois le développement de résistances.

Enfin, si les anthelminthiques présents actuellement en France sont suffisants pour traiter les helminthoses, un grand nombre d'entre eux a été retiré du marché.

DISCIPLINE

PHARMACIE

MOTS-CLES

Helminthose, traitement, France, anthelminthique.

ADRESSE DE L'U.F.R

FACULTE DE PHARMACIE
2 rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES cedex