TRAITEMENTS ANTIPARASITAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET CHEZ L'ENFANT EN 2003

D. RICHARD-LENOBLE, J. CHANDENIER, T.H. DUONG

Med Trop 2003 ; **63** : 491-497

RESUME • Le choix d'un antiparasitaire, comme celui de la plupart des anti-infectieux, tiendra compte de l'âge de la grossesse, de l'enfant, et du rapport bénéfice-risque attendu d'une prescription jamais anodine, bien que les contre-indications formelles soient rares. Les grandes endémies parasitaires les plus graves s'étendent outre-mer dans des pays en développement où l'environnement parasitaire, bactérien ou viral, de mal ou sous-nutrition, amènent à traiter une affection au milieu d'un complexe pathogène fragilisant la femme enceinte et l'enfant polyparasité. En région tempérée comme en région tropicale, les vraies révolutions thérapeutiques, mise sur le marché de nouvelles molécules ou nouvelles indications pour des produits déjà connus, sont rares. L'apparition et l'extension géographique continue des résistances des hématozoaires aux thérapeutiques antimalariques classiques et même plus récentes, stimulent la recherche de nouveaux principes actifs et d'associations médicamenteuses efficaces longtemps. De réelles révolutions thérapeutiques sont nées de la nécessité d'avoir une arme sans effets secondaires notables et en prise unique, pour gérer sans risque un programme de contrôle des grandes endémies parasitaires tropicales où sont concernés femmes enceintes et jeunes enfants. Dans le domaine des grandes endémies vermineuses, on peut noter : l'apparition spectaculaire de l'ivermectine à l'action polyvalente aussi bien contre les filarioses que dans la prise en charge des vers intestinaux ou des ectoparasitoses des pays tempérés comme tropicaux ; dans les plathelminthioses, surtout les bilharzioses, l'importance du praziquantel ; en place du bithionol, d'obtention difficile et déconseillé en cas de grossesse, le triclabendazole, dernier-né des benzimidazolés, prometteur pour les distomatoses éventuellement à prendre en charge chez la femme enceinte et l'enfant ; enfin, l'action de l'albendazole dans la giardiase, de la nitazoxamide contre les cryptosporidies, des dérivés de l'artémisinine dans les bilharzioses, et celle de la paromomycine, déconseillée chez la femme enceinte, sur les leishmanies.

MOTS-CLES • Antiparasitaires - Femme enceinte - Enfant.

ANTIPARASITIC TREATMENTS IN PREGNANT WOMEN AND CHILDREN IN 2003

ABSTRACT • Like antibacterial agents, antiparasite drugs for pregnant women and children must be chosen in function of the stage of pregnancy, age of the child, and expected benefit-risk ratio. While no agent is totally safe, there are few absolute contraindications. Most zones of serious endemic parasite disease are located in developing countries where parasite, bacterial, or viral conditions combined with poor nutrition treatment make it necessary to treat disease in a complex pathogenic environment that weakens pregnant women and children with multiple parasite infections. In both temperate and tropical zones, there have been few real therapeutic advances involving release of new products on the market or development of new indications for existing products. Constant appearance and extension of hematozoa resistance to conventional and even more recent antimalarial agents have prompted research to find new active drugs and long-lasting treatment combinations. Real therapeutic breakthroughs have resulted from the need to develop safe drugs without substantial side-effects for single-dose use in control programs against endemic parasite diseases in mass populations including pregnant women and young children in tropical zones. There are several notable examples in the field of major verminous diseases. Ivermectin is a versatile drug that can be used against filariasis as well as for management of intestinal worms or ectoparasitosis in temperate and tropical countries. Praziquantel is an important advance in platyhelminthiasis, especially bilharziais. Triclabendazole, the latest addition to the benzimidazole family, has shown promise as a substitute for bithionol, that is difficult to procure and not recommended in pregnant women, for treatment distomiasis occurring in pregnant women and children. Other examples include albendazole against giardiasis, nitazoxamide against cryptosporidiosis, artemisinine against bilharziasis, and paramomycine, not recommended in pregnant women, against leishmaniasis.

KEY WORDS • Antiparasite agents – Pregnant women – Children.

Les parasitoses à helminthes ou à protozoaires, isolées ou associées entre elles ou à d'autres agents infectieux, sont une importante cause de morbidité et de mortalité dans le monde et plus particulièrement chez la femme enceinte et l'enfant des pays en développement. Elles y représentent de réels problèmes de santé publique.

• *Travail du Service de Parasitologie-Mycologie Médecine Tropicale (D.R.L., Professeur des Universités, Chef de service ; J.C., T.H D., MCU-PH), Faculté de Médecine de Tours, France.*

• *Correspondance : L. RICHARD-LENOBLE, chef du service de Parasitologie-Médecine Tropicale, Faculté de Médecine de Tours, 2 bis boulevard Tonnellé, 37000 Tours • Fax : 02 47 37 69 55 • E-mail : drl@med.univ-tours.fr •*

Les affections les plus fréquentes diagnostiquées en zone tempérée sont, soit peu pathogènes (oxyurose, giardiase, téniases ou ectoparasitoses de l'enfant), exceptionnellement graves sauf dans le cas de la toxoplasmose congénitale, soit anecdotiques pour la trichinose ou les distomatoses, ou enfin opportunistes et difficiles à prendre en charge chez les immunodéprimés (isosporose, cryptosporidiose, microsporidiose, cyclosporose). Elles sont toujours à craindre chez un voyageur de retour de pays intertropicaux (paludisme, amibiase, leishmaniose, helminthiases) (1).

En l'absence de vaccins, la chimiothérapie a un rôle primordial non seulement pour le traitement curatif individuel, mais aussi en prophylaxie dans les programmes de lutte contre la transmission des grandes endémies, aux côtés des mesures d'hygiène et du contrôle des vecteurs.

DONNEES GENERALES

Les prescriptions d'antiparasitaires chez une femme enceinte ou un jeune enfant sont sous la dépendance de paramètres classiques : trimestre de grossesse et âge de l'enfant. Nous serons confrontés, pour les antiparasitaires comme pour d'autres agents infectieux, aux mêmes réserves nées de l'éventuel effet des molécules sur le développement du fœtus. Comme pour tout autre antibiotique, antiviral ou anti-inflammatoire, il reste toujours délicat de prescrire un antiparasitaire en tout début de grossesse, chez la femme allaitante ou chez un nouveau-né, bien que pour les femmes enceintes, les contre-indications formelles soient rares (2, 3).

La thérapeutique antiparasitaire s'applique, certes aux affections parasitaires vues en zones tempérées, mais davantage à celles qui sont le résultat de contaminations fréquentes et multiples en zone intertropicale. La mise au point thérapeutique est à envisager dans le champ d'application plus vaste des grandes endémies parasitaires des pays intertropicaux ou l'abord du traitement de l'enfant et de la femme enceinte est souvent plus délicat. Compte-tenu de l'environnement socio-économique et médical, l'appréciation du bénéfice-risque à prescrire, dans le cas d'une parasitose morbide éventuellement mortelle chez un malade consultant souvent tardivement, est diversement perçue. Le risque à prescrire vite une thérapeutique disponible même imparfaite est alors à évaluer en fonction de la gravité et de l'urgence. La prise en charge d'un paludisme chez une femme enceinte en milieu rural africain ne profite pas toujours d'un choix d'armes thérapeutiques équivalent à celui d'un milieu hospitalier des pays du Nord.

Par ailleurs, dans les pays défavorisés où le complexe pathogène habituel regroupe chez un même enfant parasitoses diverses, bactérioses et viroses multiples, le tout sur un terrain de mal ou de sous-nutrition, nous ne sommes plus amenés à prendre en charge une parasitose à l'aide, souvent, de plusieurs médicaments curatifs et symptomatiques comme en France, mais à gérer la prise en charge d'un enfant polyparasité à l'aide d'un seul médicament, peu accessible géographiquement et économiquement. La recherche d'une thérapeutique polyvalente reste une solution ; cette polyvalence le plus souvent bénéfique peut être parfois contrariée par les effets secondaires inattendus, résultat d'une activité sur une parasitose associée pas toujours identifiée.

Les médicaments antiparasitaires sont nombreux, étant donné la grande variété des affections provoquées par les parasites, qu'il s'agisse de protozoaires (paludisme, amibiase, trypanosomose, etc.), d'helminthes (ascaris, ankylostomes, ou encore filaires), ou d'ectoparasitoses (poux et sarcoptes). S'il existait, il y a une vingtaine d'années, des médicaments spécifiques à chaque affection parasitaire et souvent assez toxiques, les quelques produits récents présentent souvent un plus large spectre et sont mieux tolérés. La définition d'un médicament idéal en zone d'endémie est le résultat de contraintes logistiques dans la distribution communautaire de masse où le produit doit être efficace, à large spectre, bien toléré, en prise unique et à un coût abordable.

Les thérapeutiques peuvent être destinées au traitement curatif individuel, éventuellement en plusieurs cures, d'un sujet sorti du milieu de transmission mais aussi à ceux continuant à vivre en zone endémique, dans un milieu où les transmissions sont quasi continues et où les réinfestations post thérapeutiques sont souvent immédiates, limitant alors l'intérêt de traitements répétés éventuellement dangereux à la longue chez une femme enceinte ou un jeune enfant. Ils peuvent être différés si l'affection est sans risque important immédiat pour la mère ou l'enfant. La prophylaxie doit prendre alors le pas sur un traitement curatif à risque.

Il y a peu de révolutions, dans le domaine de la prise en charge des parasitoses humaines qui intéressent peu les laboratoires pharmaceutiques des pays du Nord. Si les recherches de nouveaux antiparasitaires sont modestes, l'accès aux molécules d'efficacité reconnue n'est pas toujours facile. Certains médicaments ne sont pas commercialisés en Europe alors qu'ils y sont fabriqués, d'autres ne peuvent être obtenus qu'auprès des hôpitaux, certains ne figurent pas dans le dictionnaire Vidal (triclabendazole, nitazoxanide, fumagilline), autant de facteurs limitant leur utilisation. D'autres sont chers, et dans le domaine des antipaludiques par exemple, ont une prise en charge limitée par la Sécurité Sociale (Malarone®, Lariam®, Savarine®, Halfan®), contrairement à la Nivaquine® contre laquelle les souches plasmodiales résistent de plus en plus et au Quinimax® ou à la Quinine Lafran®, traitements curatifs de référence. Les prescriptions de ces nouveaux médicaments à des personnes démunies (travailleurs migrants, patients des pays en développement) sont difficilement respectées.

En France, les parasitoses autochtones sont rares, souvent bénignes et leurs traitements restent classiques sans grande révolution. Elles profitent pour certains de l'efficacité démontrée sur des endémies majeures des pays intertropicaux. L'ivermectine (Mectizan®) en est un exemple. Largement prescrite en cure unique annuelle dans les programmes de contrôle de la transmission des filarioses (onchocercose en particulier), elle s'est avérée d'un intérêt majeur dans la prise en charge de l'ascaridiose, de l'anguillulose et d'ectoparasitoses (scabiose et récemment pédiculose) vues en France.

PALUDISME

D'excellents articles récents traitant de la prise en charge du paludisme chez l'enfant et la femme enceinte, nous autorisent à ne faire qu'un bref rappel (4-7).

Chez la femme enceinte

Plus fréquent chez la femme enceinte et plus grave chez la primigeste, le paludisme doit être pris en charge par un traitement prophylactique et éventuellement curatif. Seuls la chloroquine, le proguanil et la quinine sont autorisés. La chimioprophylaxie du paludisme chez les femmes enceintes par la chloroquine quotidienne ou la sulfadoxine-pyriméthamine (1 ou 2 doses/grossesse) fait partie du programme de lutte contre le paludisme recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La quinine peut être utilisée chez la femme enceinte. Par contre, elle a un effet myotonique sur un utérus présentant déjà des contractions. Utilisée aux doses thérapeutiques, la quinine n'est ni mutagène, ni tératogène ni embryo ou foetotoxique comme tous les autres schizontocides à l'exception de la pyriméthamine pendant le premier trimestre de grossesse. Les tétracyclines, comme la doxycycline (Vibramycine®, Doxypalu®), utilisée dans certaines zones de polychimiorésistance, sont contre indiquées pendant la grossesse et l'allaitement. Pour la méfloquine, l'absence d'effet malformatif ou foetotoxique trouvé à l'analyse d'un nombre important de grossesses exposées ne contre-indique pas formellement son administration en prophylaxie ; cependant, l'évaluation du bénéfice-risque attendu au cours du premier trimestre de grossesse est discutable (*BEH,* Recommandations sanitaires pour les voyageurs, N° 26-27/2003).

Chez l'enfant

L'action prophylactique est avant tout de limiter le risque de piqûres de moustiques en utilisant moustiquaires et répulsifs ; le diéthyltoluamide est l'un des répulsifs anti-insectes le plus efficace ; recommandé par certains chez les enfants et les adultes, y compris les femmes enceintes (7), d'autres lui préfèrent l'éthylhexanediol, afin de limiter chez le très jeune enfant les rares cas d'encéphalopathie décrits à la suite de pénétration percutanée du produit trop largement et trop fréquemment étalé.

Les antipaludiques classiquement autorisés chez l'enfant sans limitation d'âge sont la chloroquine et le proguanil à titre prophylactique. La présentation galénique des comprimés de Paludrine® (proguanil) des Laboratoires Astra Zeneca est passée de quadri à bi-sécable, compliquant la prescription à l'enfant de moins de 1 an pour lequel le sirop de chloroquine est la prophylaxie autorisée, mais de moins en moins efficace. La méfloquine (Lariam®) en comprimés quadrisécables à 250 mg est utilisable en prophylaxie chez l'enfant de plus de 15 kg. La Malarone®, récemment sur le marché en présentation pédiatrique (chaque comprimé pédiatrique contient 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil), est utilisable chez l'enfant de plus de 11 kg en traitement prophylactique. Les études d'efficacité et de tolérance pédiatrique faites en pays d'endémie ne semblent pas faire obstacle à cette indication. Aucun incident particulier n'a été signalé dans le cadre du *Malarone - Donation Program* qui recueillait les données pour les nourrissons et petits enfants de 5 à 11 kg. La Malarone® pédiatrique a les mêmes indications que le produit adulte. Les antifoliniques : proguanil, triméthoprime associé au sulfaméthoxazole et la pyriméthamine, seraient responsables d'anomalies fœtales et d'insuffisance médullaire. Comme pour la femme enceinte, les tétracyclines dont la doxycycline (Tolexine®, Doxypalu®, Vibramycine®) sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans.

En traitement curatif

Pour les accès graves à *P. falcipanum,* la quinine reste la référence. Des dérivés de l'artémisinine, isolés ou associés, très prometteurs, sont en cours de validation. L'artémisinine et ses dérivés (artésunate : Arsumax®, artéméther : Paluther®), très prometteurs dans les zones de polychimiorésistance, ne sont pas contre-indiqués chez la femme enceinte et le jeune enfant. Une nouvelle forme galénique de quinine, la Quinine® intra-rectal, est en développement chez le jeune enfant africain dans le traitement initial des accès graves (8). La chloroquine ne doit jamais être employée par voie parentérale chez l'enfant de moins de 3 ans.

Pour les formes non compliquées, on peut noter un regain d'intérêt pour l'amodiaquine (Flavoquine® ou Camoquin®), déconseillée en prophylaxie du fait d'une toxicité hépatique et médullaire, mais qui présente, en traitement curatif, moins d'échecs que la chloroquine et sans toxicité sérieuse démontrée chez la femme enceinte ou le jeune enfant (9). La pyronaridine, molécule utilisée en Chine et proche parente de l'amodiaquine, est insuffisamment documentée dans son utilisation chez l'enfant. La méfloquine (Lariam®) ne présente pas chez l'enfant les effets neuropsychiques observés chez l'adulte. Par contre les vomissements sont à craindre pour l'efficacité de cette molécule, uniquement prescrite par voie orale. En traitement curatif, le Lariam®, de plus en plus prescrit en France, est utilisable chez l'enfant de plus de 5 kg. La toxicité cardiaque de l'halofantrine (Halfan®) révélée chez l'adulte est exceptionnelle chez l'enfant et n'a pas été signalée dans les séries pédiatriques africaines. Dans le cas d'un accès simple palustre sans troubles digestifs importants (vomissements), on peut, chez l'enfant de plus de 10 kg, utiliser l'Halfan® sous forme de suspension (25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures).

Les schizonticides hépatiques et gamétocytocides anciens ou plus récents (primaquine, tafénoquine) n'ont pas de raison d'être prescrits chez la femme enceinte ou le jeune enfant.

Dans l'avenir, l'association de molécules aux niveaux d'action différents et le développement de nouvelles molécules (interférant dans les métabolismes des lipides : G25, ou la dégradation de l'hémoglobine, le métabolisme du fer et la pénétration des nutriments : ferroquines) devraient résoudre, pour un temps, le problème d'un développement excessif et trop rapide de résistances et permettre une large distribution dans les pays de forte transmission palustre.

TOXOPLASMOSE CONGENITALE

La toxoplasmose reste la première endémie parasitaire d'importance vue en France et nécessite rarement un traitement en dehors du contrôle d'une éventuelle transmission materno-fœtale et de la prise en charge du fœtus contaminé (10).

En l'absence d'essai randomisé, on discute encore du bénéfice-risque de l'utilisation de la spiramycine et/ou de la pyriméthamine et des sulfones - sulfamides dans la prévention de la transmission materno-fœtale. Par contre, leurs effets sur le bon développement du fœtus sont indéniables, justifiant la mise en route rapide d'un traitement dès la séroconversion connue. Globalement, le pourcentage d'enfants infectés est plus faible chez ceux nés de mères contaminées et traitées et ceci quelle que soit la thérapeutique : spiramycine associée ou non à la sulfadiazine, la pyriméthamine, les deux associées ou la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®). Le Malocide® (pyriméthamine) est le plus actif mais le plus toxique. En cas de contamination tardive chez la femme enceinte ou en cas de preuve de contamination fœtale, on peut utiliser, sous surveillance hématologique et hépatique, le Fansidar® ou l'association Malocide® - Adiazine®. D'autres molécules ont été proposées : l'azithromycine, qui fait l'objet d'évaluations dans la toxoplasmose congénitale, l'atovaquone, à l'efficacité démontrée dans la toxoplasmose cérébrale des sujets atteints de sida sans effet tératogène chez la femme enceinte et sans effet secondaire chez le très jeune enfant, et enfin la clindamycine, utilisée dans la toxoplasmose oculaire, qui traverse la barrière placentaire et n'est pas toxique pour le fœtus ; elle peut être conseillée chez les femmes ne supportant pas les autres médicaments.

PARASITOSES INTESTINALES (11)

Les dérivés imidazolés, apparus au début des années 1960, se sont améliorés. Prescrits en cures plus courtes et sans effets secondaires importants, ils couvrent la plupart des indications pour les parasitoses intestinales de l'enfant et celles de la femme enceinte. A cette longue lignée, dont le triclabendazole, dernier sorti, on doit ajouter deux « révolutions » thérapeutiques : le praziquantel (Biltricide®) et l'ivermectine (Mectizan® ou son équivalent commercialisé, le Stromectol®).

Protozooses intestinales

Dans le traitement éventuel d'une amibiase maladie ou d'une importante giardiase, le métronidazole (Flagyl®), remplaçant classique de la déhydroémétine, passe dans le lait. Son action mutagène et carcinogène établie chez diverses espèces bactériennes et animales est controversée chez l'homme ; il est toutefois prudent d'en éviter la prescription chez la femmme enceinte pendant les 3 premiers mois et chez les femmes allaitantes. On lui préférera cependant en début de grossesse les nitro-5-imidazolés de deuxième génération, prescrits en traitements brefs (tinidazole : Fasigyne®, omidazole : Tibéral®, mais plus le secnidazole : Flagentyl® retiré du marché en 2001-2002), qui sont également utilisables chez le jeune enfant. La trichomonase intestinale mais surtout vaginale, relativement fréquente chez la femme enceinte, peut être prise en charge par une cure unique d'un imidazolé récent (tinidazole, secnidazole ou ornidazole)

Verminoses intestinales

Peu présentes en pays tempérés, les verminoses intestinales sévères de l'enfant n'ont pas fait l'objet de révolutions thérapeutiques (12, 13).

• *Nématodoses*

Les benzimidazolés sont prescrits au fur et à mesure de la sortie de nouveaux composés, en cures plus courtes et avec une réduction des effets secondaires : l'albendazole (Zentel® ou Eskazole®, accessibles en milieu hospitalier), est apparu dans les années 1980, suivi du mébendazole (Vermox®, non commercialisé en France), ou son dérivé fluoré le flubendazole (Fluvermal®), seul disponible en pharmacie. L'oxyurose, l'ascaridiose et la trichocéphalose ont des sensibilités variables aux benzimidazolés (Tableau I). L'albendazole, remplaçant du tiabendazole (Mintézol®), fait l'objet d'une donation récente dans le cadre des programmes de lutte contre les filarioses lymphatiques(en association avec l'ivermectine (Mectizan®) ou la diéthylcarbamazine (Notézine®). Il est à éviter, comme d'autres benzimidazolés, chez la femme enceinte et le très jeune enfant (< 1 an), bien que la tératogénicité évoquée chez l'animal n'ait jamais été prouvée chez l'homme.

La prescription d'un anthelminthique intestinal en zone d'endémie, où la recontamination est de règle, amène à différer les prescriptions chez la femme enceinte en lui recommandant des règles d'hygiène élémentaire.

Ayant l'AMM en France (aucun effet tératogène n'a été démontré), le flubendazole (Fluvermal®) et le pamoate de pyrantel (Combantrin®, Helmintox®) peuvent être prescrits, comme l'embonate de pyrvinium (Povanyl®), dans le cas d'une oxyurose massive de la femme enceinte ou de l'enfant jeune.

L'ivermectine (Mectizan® ou Stromectol®), véritable révolution dans son utilisation en cure unique à la dose de 150 à 250 µg/kg pour les programmes de contrôle des filarioses (onchocercose ou filarioses lymphatiques), permet, à la suite de larges distributions communautaires, de réduire considérablement le portage et la transmission des nématodoses

Tableau I - Efficacité comparée des antihelminthiques utilisés dans les nématodoses intestinales de l'enfant (d'après (13)).

Nématodose intestinale	Efficacité des antihelminthiques		
	Albendazole	Mébendazole-Flubendazole	Ivermectine
Oxyurose	++	++	+
Ascaridiose	++	++	++
Trichocéphalose	+	++	+/-
Ankylostomose	++	+	-
Anguillulose	+	+/-	++

intestinales majeures, souvent regroupées chez un même enfant.

La découverte récente de ces effets sur les vers intestinaux, en particulier l'ascaridiose et l'anguillulose, mais avec une intéressante réduction des charges parasitaires dans l'ankylostomose ou la trichocéphalose (14), en fait un antihelminthique polyvalent particulièrement intéressant en zone d'endémie, complétant son activité sur les nématodoses tissulaires (microfilaires et *larva migrans* cutanée) et plus récemment les ectoparasites. La prescription d'ivermectine chez les enfants de moins de 5 ans ne fait pas partie de l'AMM. Les nombreuses prescriptions en campagnes de masse au cours des programmes de lutte contre les filarioses, tant chez la femme, dont la grossesse était ignorée lors de la première distribution, que chez l'enfant entre 2 et 4 ans, n'ont pas occasionné d'effets secondaires particuliers. Cependant, devant l'absence d'études, difficiles à conduire chez l'homme, et malgré l'absence d'effet tératogène chez l'animal, l'ivermectine n'est pas conseillée chez la femme enceinte. En l'absence d'études suffisantes, il en est de même chez le jeune enfant de moins de 5 ans, fort porteur de 2 à 4 ans de multiples parasitoses et qui pourraient profiter de cette thérapeutique polyvalente en cure unique et par voie orale. Chez l'enfant de plus de 5 kg, la dose par kg est la même que celle de l'adulte. La mise à disposition de comprimés à 3 mg (à côté de ceux à 6 mg destinés aux adultes) facilite la distribution aux tranches d'âge les plus jeunes (15).

L'ivermectine est accessible en milieu hospitalier sous le nom de Mectizan® et commercialisé en pharmacie sous celui de Stromectol®, dont l'indication pour l'anguillulose (2 comprimés à 6 mg en cure unique pour l'adulte soit 200 µg/kg/cure) s'étend au domaine des ectoparasitoses (scabiose et pédiculose) et, à la même dose, à celui des *larva migrans* cutanées (16).

• *Trématodoses*

Que ce soient pour celles, graves, des pays d'endémie (bilharzioses, distomatoses), ou pour les cestodoses adultes cosmopolites ou larvaires, il y a peu de nouveautés :

Le praziquantel (Biltricide®) en comprimés sécables à 600 mg a révolutionné le traitement des bilharzioses quelle qu'en soit l'espèce, l'oxamniquine (Vansil®) assurant surtout la prise en charge des bilharzioses intestinales. Ces 2 antibilharziens ne sont pas contre-indiqués chez la femme enceinte et l'enfant. Le traitement pouvant souvent être différé, on évitera de le prescrire au premier trimestre de grossesse et chez la femme allaitante, ceci bien qu'aucune étude chez l'animal n'ait révélé de tératogénicité ou d'effet embryotoxique. Le Vansil® (oxamniquine actif sur *S. mansoni*) ou le Bilarcil® (métrifonate actif sur *S. haematobium*) ne sont plus guère utilisés.

Dans le domaine des distomatoses, des molécules récentes ont remplacé les anciennes aux cures longues et suivies d'effets secondaires souvent bruyants. Le même praziquantel s'est avéré efficace et sans danger. Il est actif sur la plupart des douves mais ne l'est pas sur les fascioloses dont *Fasciola hepatica*. Le triclabendazole (Fasinex® en pharmacopée vétérinaire), dernier-né des imidazolés, fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans le cadre de la fasciolose humaine et devrait être commercialisé sous le nom d'Egaten®). Actif sur les douves du genre Fasciola adultes ou sous forme larvaire, à la dose de 10 mg/kg, il est sans inconvénient chez l'enfant de plus de 10 ans. Sa toxicité chez le jeune enfant reste à évaluer. Il remplace la Déhydroémétine®, retirée de la vente en France comme le bithionol ou Bitin®, non conseillé chez la femme enceinte.

Le triclabendazole, de plus, est prometteur sur les distomatoses asiatiques hépato-biliaires (fascioloses, clonorchioses et opistorchioses) traitées actuellement avec prudence chez la femme enceinte par le Biltricide® (praziquantel) ou le Bilevon® (triclofolan), mais aussi sur les douves pulmonaires (paragonimoses), et même sur les douves intestinales (Fasciolopsis, Metagonimus ou Hétérophyes) pour lesquelles le Biltricide® est également actif et bien toléré .

• *Cestodoses adultes ou taeniases :*

La Trédémine®, non absorbée par l'intestin, est atoxique et peut être prescrite dans la téniase chez la femme enceinte si nécessaire, de même que le praziquantel (Biltricide®), qui n'a pas provoqué d'incident à la suite de prescriptions en cure unique à faible dose (10 mg/kg).

Pour les cestodoses larvaires dont l'hydatidose, pour laquelle l'albendazole en cure longue a pu être envisagée, seule l'exérèse chirurgicale est conseillée chez la femme enceinte en cas de localisation à risque à gérer en urgence.

La cysticercose nécessite une prescription de praziquantel en cure longue à forte dose (45 à 60 mg/kg/jour pendant 15 jours), *a priori* déconseillée chez la femme enceinte sauf dans les formes cliniques graves.

NEMATODOSES TISSULAIRES

Filarioses

La plupart du temps, le traitement peut être différé chez la femme enceinte. La diéthylcarbamazine (Notézine®) n'est pas contre-indiquée et l'ivermectine (16), microfilaricide efficace très largement utilisé dans les programmes de lutte contre l'onchocercose et les filarioses lymphatiques, est déconseillée en l'absence d'études complémentaires, chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 5 ans. Il en est de même pour l'albendazole.

Larva migrans cutanée ou viscérale

L'ivermectine (Mectizan®) est actif sur les syndromes de *larva migrans* cutanée, mais non efficace sur les *larva migrans* tissulaires (dont la toxocarose, fréquente chez l'enfant).

Protozooses plus rares

• *Leishmanioses*

L'abstention thérapeutique est la règle, dans le cas d'une forme cutanée, chez une femme enceinte, mais devant

le risque d'une évolution grave de la leishmaniose viscérale, des cures de Glucantime® (N-glucamine) ou de dérivés pentavalents de l'antimoine : stibiogluconate de sodium (Pentostam®) ou antimoniate de méglumine (Glucantime®) peuvent être prescrits sans risque pour le foetus. La pentamidine, a pu entraîner des avortement et reste contre-indiquée en cas de grossesse et chez le jeune enfant. L'amphotéricine B (Fungi zone® ou AmBisome®) sans effet térat ogène chez l'animal, peut être utilisée avec prudence chez la femme enceinte. La paromomycine, efficace en topique sur les lésions débutantes de leishmaniose tégumentaire (17), reste contre-indiquée chez la femme enceinte et le jeune enfant. La miltéfosine (hexadécylphosphocholine) paraît un traitement prometteur par voie orale dans les leishmanioses viscérales vues en Inde (18).

• *Trypanosomoses*

Il s'agit de tableaux cliniques graves où la notion de rapport bénéfice/risque et de pronostic vital amène a utiliser des thérapeutiques parfois dangereuses mais avec peu de substitution possible dans le cas d'une femme enceinte ou d'un jeune enfant. Le bénéfice attendu justifie le risque thérapeutique éventuel.

Une trypanosomose africaine en phase neurologique grave est classiquement prise en charge par le mélarsoprol (Arsobal®) dont on connaît les risques. L'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®), utilisé en l'absence d'atteinte neurologique, est déconseillé chez la femme enceinte. Des molécules, pour certaines plus récentes, sont évaluées : l'acétunate de diminazène (Bérényl®), la suramine sodique (Moranyl® ou Germanin®) et plus encore l'eflornithine (Ornidyl®, DFMO ou α-difluorométhylornithine). Le DFMO est prescrit en phase neurologique de la maladie du sommeil à *T.b. gambiense*, et fait preuve d'efficacité sans toxicité chez l'enfant (19), par contre il est inefficace sur la trypanosomose est-africaine à *T.b. rhodesiense*. Le DFMO est accessible gratuitement, à la demande, auprès de l'OMS (20).

Le traitement de la maladie de Chagas à *T. cruzi* reste possible avec le nifurtimox (Lampit®) ou le benzinidazole (Radanil®) sans contre-indications formelles dans leur utilisation chez l'enfant et la femme enceinte.

PARASITOSES DE L'IMMUNODÉPRIMÉ

Le traitement est plus délicat encore dans le cas d'une femme enceinte ou d'un jeune enfant. Si l'albendazole peut être conseillé dans le traitement de la microsporidiose, une plus grande prudence est de mise dans le contrôle d'une pneumocystose par le Bactrim®, le Pentacarinat® ou des molécules prometteuses comme le DFMO ou l'atovaquone (également active sur les toxoplasmes). La paromomycine (Humagel®) d'efficacité partielle sur la cryptosporidiose est contre-indiquée chez la femme enceinte et le jeune enfant.

Quelques essais récents méritent d'être rapportés :

L'albendazole serait efficace dans la giardiase, classiquement traitée par le métronidazole ou des imidazolés plus récents. A la dose de 400 mg par jour pendant 5 jours, il a permis de traiter 97 % d'enfants du Bengladesh porteurs de giardia (21). Ce même produit aurait une activité in vitro et *in vivo* sur les microsporidies (22).

La fumagilline extraite d'*Aspergillus fumigatus* inhibe la croissance des amibes et paraît active sur les microsporidies oculaires des patients immunodéprimés (23).

D'utilisation rare surtout chez la femme enceinte et le jeune enfant, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole serait efficace sur le développement pathogène des cyclosporidies et d'*Isospora belli*.

La nitazoxanide (composé 5-nitrothiazolé) s'est avérée efficace contre les cryptosporidies en plus d'une action non négligeable sur les nématodes, cestodes et trématodes, et sur les bactéries anaérobies ou aérobies. L'absence de recul et d'études suffisantes chez la femme enceinte et le très jeune enfant amène à ne l'utiliser qu'avec prudence (24).

INDICATIONS NOUVELLES

Aux quelques médicaments « nouveaux » s'ajoutent des indications nouvelles à l'essai pour des molécules déjà connues dans d'autres applications. A titre d'exemples :

- l'albendazole ou Zentel® ou Eskazole® (1 cp/jour x 7 jours), actif dans la giardiase (récidivante sous Flagyl®) (25) ; il aurait également une action sur les filaires adultes et peut-être sur les microfilaires, qui l'ont fait proposer dans les programmes de lutte contre les filarioses en association avec l'ivermectine et/ou la diéthylcarbamazine ;
- la Paromomycine® (aminosidine), efficace dans les leishmanioses mais déconseillée chez la femme enceinte;
- la nitazoxanide, seule active contre les cryptosporidies (1-2 g/jour pendant 20 à 30 jours) (24) ;
- l'ivermectine (Stromectol®), dont les indications s'étendent à la gale et qui s'avère efficace dans la pédiculose;
- l'artéméther, antipaludique qui agirait sur les bilharzioses.

RESISTANCES AUX ANTIPARASITAIRES

Nous ne reviendrons pas sur la malheureuse et trop « classique » expansion géographique de la résistance du paludisme à la chloroquine depuis les années 60 en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est, puis les années 80 en Afrique intertropicale, à laquelle s'ajoutent régulièrement une progressive polychimiorésistance. En dehors des antipaludiques, le développement des résistances aux antiparasitaires est encore modeste.

Chez les helminthes multicellulaires complexes, l'émergence de résistances aux thérapeutiques paraît limitée, comparée à celle des protozoaires à réplication rapide comme c'est le cas des hématozoaires : sont apparues ponctuellement, depuis peu, quelques foyers de résistance des bilharzies (*S. mansoni*) au praziquantel (Biltricide®) chez des sujets contaminés en Egypte (1998), de Trichomonas au métronidazole aux USA (1999). En 1997, une résistance de *Necator*

americanus au mébendazole est décrite au Mali et la même année en Australie, celle *d'Ancylostoma duodenale* au pyrantel.

Ces résistances, importantes dans le domaine du paludisme, ponctuelles pour d'autres parasitoses, nous amènent à adapter de nouvelles stratégies consistant à associer des molécules aux sites d'action différents, mieux contrôler les schémas thérapeutiques existants et à développer de nouvelles molécules. L'extension de ces résistances (surtout dans le cas du paludisme) dues aux prescriptions mal ou insuffisamment suivies chez les voyageurs ou les habitants des zones de transmission, peut compliquer la prise en charge des parasitoses cosmopolites ou tropicales vues en France.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ANTIPARASITAIRES (25)

Quelques interactions médicamenteuses entre certains antiparasitaires et d'autres molécules sont à connaître afin d'en déconseiller la prescription sur les populations fragilisées : femmes enceintes et très jeunes enfants. Les topiques gastro-intestinaux diminuent l'absorption de la chloroquine. L'halofantrine est fortement déconseillée en association avec les médicaments susceptibles d'entraîner des troubles du rythme et avec les hypokaliémants (diurétiques, laxatifs, amphotéricine B, corticoïdes, tétracosactide), avec un risque de majoration de troubles du rythme ventriculaire et de torsades de pointes. La valpromide (Dépamide®) augmente l'effet convulsivant de la méfloquine, dont l'association avec la quinine, qui présente le même risque, est également contre-indiquée. Les effets bradycardisants de la méfloquine sont amplifiés par l'association aux bétabloquants. La dexaméthasone diminue les concentrations plasmatiques du praziquantel. Les nitro-5-imidazolés, pris en même temps qu'une absorption d'alcool, entraînent un effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie) et, associés à la warfarine (anticoagulant oral), augmentent son effet anticoagulant et le risque hémorragique. Métronidazole et ornidazole sont déconseillés en association avec le disulfiramе (bouffées délirantes) ou le fluoro-uracile, augmentant sa toxicité par diminution de sa clairance. La pentamidine et la pyriméthamine déconseillées chez la femme enceinte le sont d'autant plus qu'elles sont associées à la didanosine. Le foscarnet et les médicaments donnant des torsades de pointe ne sont pas à prendre en même temps que la pentamidine. La didanosine, le triméthoprime à fortes doses et la zidovudine ne peuvent être prescrits avec la pyriméthamine.

REFERENCES

1 - CAUMES E - La Santé des voyageurs. Flammarion ed, Paris 2001, 181 p.

2 - BOUREE P, LEMETAYER MF - Maladies tropicales et grossesse. Pradel ed, Paris, 1990, 228 p.

3 - LIU LX, WELLER PF - Antiparasitic drugs. *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 1178-1184.

4 - IMBERT P, LAURENT C - Traitement du paludisme de l'enfant :1. Paludisme simple. *Med Trop* 2002 ; **62** : 554-560.

5 - IMBERT P, GENDREL D - Traitement du paludisme chez l'enfant : 2. Paludisme grave. *Med Trop* 2002 ; **62** : 657-663.

6 - PRADINES B, VIAL H, OLLIARO P - Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes, récents développements et perspectives. *Med Trop* 2003 ; **63** : 79-98.

7 - STARR M - Malaria affects children and pregnant women most. *BMJ* 2000 ; **321** : 1288.

8 - BARENNES H, KAILOU D, PUSSARD E et Coll - Administration intrarectale de la quinine : un traitement précoce du paludisme grave de l'enfant ? *Cahiers Sante* 2001 ; **11** : 145-53.

9 - BRASSEUR P, GUIGUEMDE R, DIALLO S *et Coll* - Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; **93** : 645-650.

10 - STRAY-PEDERSEN B, FOULON W - Effect of treatment on the infected pregnant woman and fœtus. In « AMBROISE-THOMAS P, ESKILD PETERSEN - Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control ». Eskild Petersen ed, Oslo, 1999, pp 141-152.

11 - CHANDENIER J - Parasitoses intestinales de l'enfant : aspects thérapeutiques. *MT Pediatrie* 2001 ; **4** : 28-30.

12 - DANIS M., BRUCKER G - Les nouveaux antiparasitaires. *Rev Prat* 1984 ; **34** : 1993-1998.

13 - DE SILVA N, GUYATT H, BUNDY D - Antihelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs* 1997 ; **53** : 769-788.

14 - RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, DUONG TH - Ivermectin, benzymidazoled and pyrantel pamoate on mass intestinal nematodosis control in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 18-19.

15 - RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, RUPPE E *et Coll* - Ivermectin in loiasis and concomitant *O. volvulus* and *M. perstans* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1988 ; **39** : 480-483.

16 - RICHARD-LENOBLE D. Indications du Mectizan® en médecine humaine hors onchocercose. *Cahiers Sante* 1998 ; **8** : 84-7.

17 - LIGHTBURN E, MORAND J-J, MEYNARD J-B *et Coll* - Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du nouveau monde : expérience à propos de 326 cas traités par iséthionate de pentamidine à fortes doses. *Med Trop* 2003 ; **63** : 35-44.

18 - SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP *et Coll* - Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1739-46.

19 - BENHAMOU PH, CHANDENIER J, SCHECHTER PJ *et Coll* - Trypanosomiase africaine de l'enfant traité par éflornithine. Un cas. *Presse Med* 1989 ; **18** : 1099-1102.

20 - Trypanosomoses (maladie du sommeil). In « PICHARD E - MalinTrop afrique : Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique ». John Libbey ed, Paris, 2002, pp 551-555.

21 - HALL A, NAHAR Q - Albendazole as treatment for infections with Giardia duodenalis in children in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 84-86.

22 - BEAUVAIS B, SAÏGA C, CHALLIER S, DEROUIN F - *In vitro* model to access effect of antimicrobial agents on *Encephalitozoon cuniculi. Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; **38** : 2440-2448.

23 - WILKINS JH, JOSHI N, MARGOLIS TP *et Coll* - Microsporidial keratoconjonctivitis treated successfully with a short course of fumagillin. *Eye* 1994 ; **8** : 703-704.

24 - DOUMBO O, ROSSIGNOL J-F, PICHARD E *et Coll* - Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; **56** : 637-639.

25 - AUTRET-LECAT E - Infectiologie-Parasitologie. In « Guide pratique du Médicament. Pédiatrie ». Vidal concepts ed, Paris, 2000, pp 258-268.