

Chimiothérapie et résistance aux antibilharziens

M. Sène

Introduction

La schistosomose humaine est l'une des maladies parasitaires les plus répandues dans le monde. Elle occupe la deuxième position, après le paludisme, sur le plan socio-économique et du point de vue de la santé publique, dans les régions tropicales et subtropicales. DOUMENGE *et al.* (1987) classaient la schistosomose, en tant que risque professionnel dans les zones rurales des pays en voie de développement, au premier rang en ce qui concerne la prévalence parmi les maladies à transmission hydrique.

La chimiothérapie est la principale méthode utilisée dans tous les programmes nationaux et internationaux de lutte contre les schistosomoses. Elle a réellement commencé avec les composés d'antimoine quand Christopherson avait observé en 1918 que les berbères atteints de leishmaniose et traités avec du tartrate de potassium et d'antimoine étaient guéris de leur hématurie due à la schistosomose urinaire. Ainsi, depuis le début du siècle de nombreux médicaments comme les composés d'antimoine, le niridazole, les nitrofuranes, le lucanthone, l'hycanthone, étaient utilisés mais furent abandonnés à cause de leur toxicité et des phénomènes de résistance observés. Cioli *et al.* (1995) mentionnaient que seuls le métrifonate, l'oxamniquine et le praziquantel sont d'usage courant. Cependant, le praziquantel est le médicament de premier choix à cause de son efficacité contre toutes les espèces de schistosomes, de l'absence d'effets indésirables très aigus à moyen et long terme et de la simplicité du traitement.

I Les composés chimiothérapeutiques utilisés

Les composés d'antimoine

Jusqu'après la deuxième guerre mondiale, pendant près de 50 ans, les composés d'antimoine étaient les seuls médicaments disponibles pour le traitement des schistosomoses. Plusieurs dérivés organiques avaient été testés mais abandonnés à cause des nombreux effets indésirables (toux pendant les injections, coliques, diarrhées, vomissements, arthralgies, myalgies, etc.), des complications cardio-vasculaires, des syndromes de choc, des dermatites. En outre, la durée du traitement était assez longue. Le tartrate d'émétine était administré par injection intraveineuse à des doses croissantes tous les deux jours pendant deux mois. Les bilharziens traités avec l'émétine recevaient des injections journalières pendant plus d'un mois et les doses nécessaires étaient à la limite de la toxicité.

Niridazole

Le niridazole, introduit en 1964 par Ciba-Geigy sous le nom d'Ambilhar®, avait suscité beaucoup d'attention. Il avait l'avantage d'être administré oralement (25 mg·kg⁻¹ pendant 7 jours ou 35 mg·kg⁻¹ pendant 5 jours). Cependant, il n'est pas très efficace et présente plusieurs inconvénients, tels que son administration en plusieurs doses et la survenue d'effets indésirables sévères (atteintes du système nerveux central, effets cancérigènes, mutagènes, toxiques et immunodépresseurs).

Métrifonate

Le métrifonate, encore appelé Bilharzil® (Bayer) a été introduit en 1967 ; il était administré à des doses de 7,5 à 10 mg·kg⁻¹, renouvelées trois fois, à des intervalles de 14 jours. Le métrifonate, efficace contre *Schistosoma haematobium*, est recommandé par l'OMS pour le traitement de la schistosomose urinaire et figure sur la liste des médicaments essentiels (WHO, 1992). Les effets secondaires obser-

vés sont faibles et disparaissent en quelques heures ; des effets toxiques à long terme n'ont jamais été signalés. De plus, le coût de production du métrifonate est théoriquement faible. KORTE *et al.*, (1986) estimaient le coût d'un traitement complet à un sixième de celui du praziquantel. Le seul inconvénient du métrifonate est l'administration à des doses répétées.

Nitrofuranes

L'activité des nitrofuranes contre les infections humaine et animale par *S. japonicum* a été rapportée (CIOLI *et al.*, 1995). Par exemple, le furapromidium était largement utilisé en Chine mais était toxique et présentait une activité suboptimale.

Hycanthone

L'hycanthone, un dérivé du lucanthone, est efficace contre *S. mansoni* et *S. japonicum*. Administré à des doses orales de 3 mg·kg⁻¹ pendant 3 à 4 jours ou à une dose intramusculaire unique de 3 mg·kg⁻¹, l'hycanthone donnait des résultats satisfaisants. Cependant, son utilisation clinique n'a pas duré longtemps à cause des effets indésirables importants, mutagène et cancérigène à long terme, et des problèmes de résistance. Il faut noter également qu'à ce moment le praziquantel devenait disponible.

Oxamniquine

L'oxamniquine, appelé Mansil® en Amérique du sud et Vansil® en Afrique, est très efficace contre la schistosomose intestinale à *S. mansoni*. CIOLI *et al.*, (1995) ont mentionné qu'une dose thérapeutique appropriée d'oxamniquine entraînait un taux de guérison de 80 % et même souvent de 90 %. Ils ajoutaient que la schistosomose intestinale à *S. mansoni* peut être traitée par l'oxamniquine à toutes les étapes de l'infection bien que son efficacité sur les schistosomes immatures soit toujours discutée. Au Brésil, des résultats satisfaisants ont été obtenus du point de vue efficacité et tolérance chez plus de 10 millions d'individus traités avec l'oxamniquine (ALMEIDA, 1982 ; FOSTER, 1987).

Les effets secondaires sont bénins (vertiges, maux de tête, somnolence) et durent de 1 à 5 heures après le traitement. Cependant, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les épileptiques.

Amoscanate

Les activités antihelminthiques de l'amoscanate (Oltipraz®) ont été rapportées pour la première fois par STRIEBEL (1976). Ce médicament a un large spectre d'activité; il agit non seulement sur les schistosomes mais aussi sur les filaires et nématodes gastro-intestinaux du genre *Ankylostoma*. Il a été largement utilisé en Chine. CIOLI *et al.* (1995) ont noté qu'en 1980 plus de 60 000 patients parasités par *S. japonicum* étaient traités avec des doses de 7 mg·kg⁻¹ pendant 3 jours consécutifs et le taux de guérison était supérieur à 92 %. Cependant, l'amoscanate a été abandonné à cause de son effet toxique sur le foie et parce que de meilleurs médicaments sont disponibles.

Praziquantel

Le praziquantel, encore appelé Biltricide®, est le médicament de premier choix à cause de son efficacité contre toutes les espèces de schistosomes, de l'absence d'effets indésirables à moyen et long terme et de la simplicité du traitement. Il est utilisé dans tous les programmes nationaux et internationaux de lutte contre les schistosomoses. La dose thérapeutique standard est de 40 mg·kg⁻¹ en une seule prise pour *S. mansoni*, *S. haematobium* et *S. intercalatum*. Dans le cas des infections à *S. japonicum*, la posologie recommandée est de 60 mg·kg⁻¹ par jour pendant deux ou trois jours. *S. mekongi* requiert deux traitements de 60 mg·kg⁻¹ (DAVIS, 1993).

Arthéméther

Des études menées récemment montrent que l'arthéméther présente une efficacité certaine contre les formes juvéniles du schistosome, notamment les cercaires. Cette molécule pourrait donc jouer un rôle dans la prévention de l'infection bilharzienne.

■ Résistance au praziquantel

Des tests d'efficacité du praziquantel effectués en Afrique, en Amérique du Sud, au Japon et aux Philippines, sous la supervision de l'OMS, ont montré des taux de guérison variant de 72 % à 100 % pour *S. haematobium*, de 63 % à 97 % pour *S. mansoni* et de 71 % à 99 % pour *S. japonicum* (KING MAHMOUD, 1989). En revanche, au Sénégal, des études récentes ont montré de faibles taux de guérison après traitement de la schistosomose intestinale à *S. mansoni* au praziquantel à la dose unique de 40 mg·kg⁻¹. STELMA *et al.* (1995) ont obtenu, 12 semaines après traitement, un taux de guérison de 18 % à Ndombo. Ce village est situé au nord du Sénégal où la prévalence d'infection par *S. mansoni* est de 91 % et où 41 % des bilharziens excrétaient plus de 1 000 œufs par gramme de fèces. Pour expliquer ce faible résultat, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses :

- les fortes intensités d'infection qui expliquent que quelques parasites échappent à l'action du médicament ;
- le temps de suivi qui est de 12 semaines après traitement et au cours duquel des réinfestations peuvent survenir ;
- persistance de formes juvéniles présentes au moment du traitement et sur lesquelles le médicament n'est pas actif ;
- une réponse immunitaire inadéquate parce que l'infection trop récente n'a pas laissé le temps au système immunitaire de développer une réponse adaptée ;
- une résistance de la souche sénégalaise de *S. mansoni* au praziquantel.

Concernant l'hypothèse du manque de maturation de la réponse immunitaire spécifique, il a été objecté qu'une telle limitation n'est pas rencontrée lors du traitement de sujets en transit en zone d'endémie exposés accidentellement et traités par le praziquantel.

La dernière hypothèse a soulevé pas mal de discussion à cause du fait que :

- FALLON et DOENHOFF (1994) ont pu induire la résistance au praziquantel et à l'oxamniquine chez des souris en leur administrant des doses croissantes de praziquantel et d'oxamniquine ;
- en Égypte, ISMAIL *et al.* (1996) ont pu observer chez 2,4 % des bilharziens, dans cinq villages de la région du Delta du Nil, une résistance au praziquantel.

Néanmoins, on ne pourrait attribuer ce faible taux de guérison seulement à la résistance au vu de la situation épidémiologique du Sénégal. PICQUET *et al.* (1998) ont observé à Nder, village situé à 25 km au sud de Ndombo, une nette amélioration du taux de guérison (76 %) après un deuxième traitement. À la lumière de cette observation, nous pensons que le faible taux de guérison obtenu à Ndombo serait plutôt dû aux fortes intensités parasitaires et à la réinfestation intense de la population continuellement exposée plutôt qu'à une résistance de *S. mansoni* au praziquantel. Cependant, des études plus détaillées de la susceptibilité des isolats de *S. mansoni* du Sénégal au praziquantel, en comparaison avec d'autres isolats d'origine géographique différente, méritent d'être développées car FALLON *et al.* (1995) ont montré que la souche sénégalaise était moins sensible que les souches portoricaine ou kenyane.

Bibliographie

- ALMEIDA, M. P., 1982 — The Brazilian program for schistosomiasis control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 31 : 76-86.
- CHRISTOPHERSON J. B., 1918 — The successful use of antimony in bilharziasis administered as intravenous injections of antimonium tartaratum, tartar emetic. *Lancet*, 2 : 325-327.
- CIOLI D., PICA-MATTOCCIA L., ARCHER S., 1995 — Antischistosomal drugs: Past, present... and future? *Pharmacol. Ther.*, 68 : 35-85.
- DAVIS A., 1993 — « Antischistosomal drugs and clinical practice ». In Jordan P., Webbe G., Sturrock R.F. (ed.) : *Human Schistosomiasis*. CAB International, Wallingford : 367-404.
- DOUMENGE J. P., MOTT K. E., CHEUNG C., CHAPUIS O., PERRIN M. F., REAUD-THOMAS G., 1987 — Atlas de la répartition mondiale des schistosomiasis. Ceget-CNRS et OMS, Talence et Genève, 400 p.
- FALLON P. G., DOENHOFF M. J., 1994 — Drug-resistant schistosomiasis : resistance to praziquantel and oxamniquin induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 51 : 83-88.
- FOSTER, R., 1987 — A review of clinical experience with oxamniquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81 : 55-59.
- ISMAIL M., METWALLY A., FARGHALY A., BRUCE J., TAO L., BENNETT J. L., 1996 — characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from egyptian villagers that tolerate high doses

of praziquantel. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 55 : 214-218.

KING C. H., MAHMOUD A. A. F., 1989 —
Drugs five years later : Praziquantel.
Ann. Intern. Med., 110 : 290-296.

KORTE R., SCHMIDT-EHRY B.,
KIELMAN A. A.,
BRINKMAN U. K., 1986 —
Cost and effectiveness of different
approaches to schistosomiasis
control in Africa. *Trop. Med. Parasitol.*,
37 : 149-152.

PICQUET M., VERCRUYSE J.,
SHAW D. J., DIOP M., LY A., 1998 —
Efficacy of praziquantel against
Schistosoma mansoni in northern
Senegal. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 92 : 90-93.

STELMA F. F., TALLA I., SOW S.,
KONGS A., NIANG M., POLMAN K.,
DEELDER A. M. GRYSSELS B., 1995 —
Efficacy and side effects
of praziquantel in an epidemic focus
of *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 53 : 167-170.

STRIEBEL H. P., 1976 —
4-Isothiocyanato-4'-nitrodiphenylamine
(C 9333-Go/CGP 4540),
an anthelmintic with an unusual
spectrum of activity against intestinal
nematodes, filariae and schistosomes.
Experientia, 32 : 457-458

WORLD HEALTH ORGANISATION, 1992 —
The use of essential drugs (seventh list).
Fifth Report of the WHO Expert
Committee, WHO Technical Report
Series n° 825, 74 p.