

## Le benznidazole : un des rares traitements de la maladie de Chagas

Coilliot C<sup>1</sup>, Rouault M<sup>1</sup>, Wolf A<sup>2</sup>, Boulliat C<sup>2</sup>, Beranger C<sup>1</sup>, Gaillard K<sup>2</sup>, Oliver M<sup>3</sup>

1. Service de pharmacie hospitalière Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon.

2. Service de Pharmacie Hospitalière Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille

3. Laboratoire de Biochimie et Toxicologie cliniques. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Marseille

*Med Trop* 2011 ; 71 : 25-27

**RÉSUMÉ** • Le benznidazole est indiqué chez l'homme dans le traitement de la maladie de Chagas, endémique en Amérique Latine. Le traitement entraîne de nombreux effets indésirables et son efficacité est limitée à certains stades de la maladie. De plus, l'apparition de résistances a conduit à l'étude de nouvelles stratégies thérapeutiques et au développement de nouvelles molécules

**MOTS-CLÉS** • Benznidazole. Maladie de Chagas. Traitement

**BENZNIDAZOLE: ONE OF THE RARE TREATMENT FOR CHAGAS DISEASE**

**ABSTRACT** • Benznidazole is indicated in the treatment of Chagas' disease, which is endemic in Latin America. However, it has numerous adverse effects and is effective only at certain disease stages. Because of these drawbacks and the appearance of resistance to benznidazole, there is ongoing research for alternative therapeutic strategies and new drugs.

**KEY WORDS** • Benznidazole. Chagas disease. Treatment.

La maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine, est une anthroponose endémique en Amérique latine causée par un protozoaire flagellé, *Trypanosoma cruzi*, transmis par les triatomés, des arthropodes proches des punaises appartenant à la famille des *Reduviidae* (figure 1).

En Amérique latine, la maladie touchait environ 25 % de la population, avec 15 à 16 millions de sujets infectés et 75 à 90 millions de sujets à haut risque d'infection (figure 2). Néanmoins, les programmes de contrôle anti-vectoriels développés depuis une vingtaine d'années ont porté leurs fruits et l'impact a été révisé à la baisse : 10 millions de sujets infectés pour 40 millions de sujets à risque (1). Le nombre de décès annuels imputables à la maladie de Chagas atteindrait 50 000. Il s'agit donc d'un problème de santé publique toujours majeur en Amérique latine.

La maladie de Chagas humaine évolue en deux phases : la phase aiguë qui survient juste après l'infection et dure de 6 à 8 semaines, puis la phase chronique asymptomatique pouvant évoluer vers

des complications cardiaques et digestives pour environ 30 % des patients (2).

La prévention repose uniquement sur la lutte antivectorielle, il n'existe pas de vaccin.

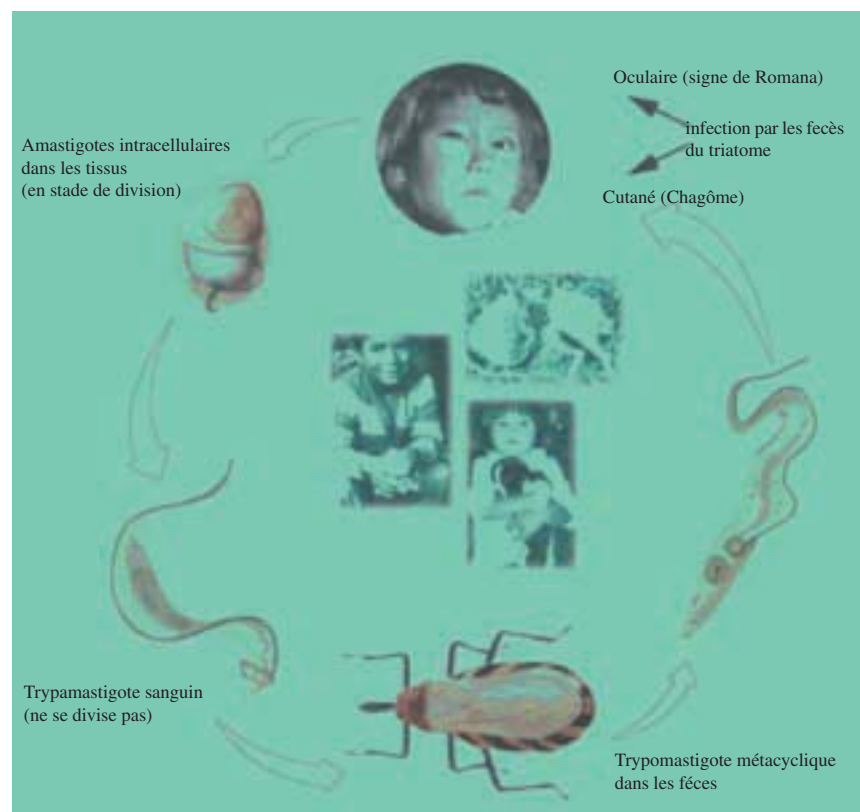


Figure 1. Cycle de *Trypanosoma cruzi* (4).

• Correspondance : manuela.oliver@santarm.fr

• Article reçu le 17/03/10, définitivement accepté le 31/03/10.



Figure 2. Zone endémique (5).

Le benznidazole (BNZ) a été mis sur le marché en 1972 par le laboratoire Roche sous le nom commercial Rochagan® pour le Brésil ou Radanil® pour l'Argentine, puis cédé en mars 2003 au gouvernement Brésilien et est désormais, produit par le laboratoire Lafepe pour le monde entier (3).

### Mode d'action et pharmacocinétique

Le benznidazole est un antiparasitaire dérivé du 2-nitroimidazole, actif en phase aiguë et en phase chronique de la maladie de Chagas. Son mode d'action repose sur la formation de liaisons covalentes avec l'ADN, les lipides et les protéines du parasite.

L'absorption par voie digestive est rapide et pratiquement totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures pour un volume de distribution de l'ordre de 0,6 L/kg. La liaison aux protéines est proche de 44 %. La demi-vie plasmatique est de 12 heures environ. Le benznidazole est métabolisé et les métabolites sont éliminés pour les deux tiers par voie rénale (6).

### Indications et posologies

La posologie standard est de 5 mg/kg/j en 2 prises en cours d'un repas pour limi-

ter les effets indésirables. Cependant, les essais réalisés en Amérique du Sud font apparaître différents cas de figure (7):

#### Patient immunocompétent

##### • Traitement de la phase aiguë

Lors de la phase aiguë, les recommandations de l'OMS (8) sont de traiter systématiquement par benznidazole à la posologie de 7,5 mg/kg/jour en 2 prises pendant 60 jours chez l'adulte de moins de 40 kg et à la posologie de 5 mg/kg/jour chez l'adulte de plus de 40 kg.

En pédiatrie, la posologie est de 5 à 10 mg/kg/j en 2 prises pendant 30 jours chez l'enfant de moins de 40 kg, et de 10 mg/kg/j en 2 prises chez le nourrisson. L'issue du traitement dépend de sa précocité, mais les études montrent 55 à 60 % d'efficacité clinique et parasitologique (7).

Dans le cas d'une maladie de Chagas congénitale, la posologie recommandée par l'OMS est de 10 mg/kg/jour pendant 60 jours, en demi-dose pour les nouveaux-nés de faible poids ou prématurés. L'efficacité du traitement est conditionnée par sa précocité.

Il est recommandé d'associer du phéno-barbital pour prévenir les manifestations neurologiques pendant les 15 premiers jours. Les réactions indésirables dermatologiques, seront traitées par des antihistaminiques.

Lors de transmission parentérale par accident d'exposition aux liquides biolo-

giques, la posologie est de 7 à 10 mg/kg/jour pendant au moins 15 jours si la sérologie du patient source est positive.

##### • Traitement en phase chronique

Lors de la phase asymptomatique, le traitement doit être prolongé pendant 2 à 3 mois à une posologie de 5 mg/kg/jour en 3 prises comme le recommande l'OMS. Une étude brésilienne a retrouvé 5 % de guérison à 3 ans (négativité de la sérologie et de la PCR) et une diminution du titre sérologique chez 90 % des patients (2).

Lors de l'apparition de complications, et en présence de troubles cardiaques évolués, la balance bénéfice-risque est en défaveur du traitement. Le traitement est alors avant tout symptomatique (9).

En revanche, le traitement par antiparasitaire au début des atteintes cardiaques montre de bons résultats tant chez les enfants que chez les adultes avec diminution de la charge parasitaire et amélioration clinique (9).

#### Patient immunodéprimé

Il est recommandé d'utiliser les antiparasitaires habituels aux mêmes doses que chez l'immunocompétent jusqu'à normalisation de la réponse immunitaire (parfois plus de 60 jours) puis de diviser par deux la posologie pour diminuer les effets indésirables. Une étude de cas de 2006 montre une survie à 3 ans sans rechute après traitement par benznidazole et antirétroviraux sur un patient sidéen présentant une méningoencéphalite chagastique alors que la survie médiane basse est de 10 jours (10).

Dans le cas de patients transplantés, le traitement peut se poursuivre pendant 2 ans (10).

#### Evaluation de l'efficacité du traitement

Il n'est pas recommandé d'utiliser la négativation de la sérologie comme critère d'efficacité, la séroconversion sérologique pouvant prendre plusieurs années. D'autant plus que les sérologies sont souvent retrouvées négatives chez les patients immunodéprimés.

Il est préférable d'utiliser la négativation du xéno-diagnostic (des réduves saines sont nourries du sang du patient et les trypanosomes sont recherchés 20 jours plus tard dans leurs déjections) ou la négativation de la PCR.

Chez les patients présentant une cardiopathie, la disparition des anomalies

retrouvées lors de l'électrocardiogramme est un critère d'efficacité.

### Effets indésirables (11)

Les effets indésirables sont nombreux et peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Le benznidazole est en général mieux toléré par les enfants que par les adultes. Ces effets indésirables ne doivent pas être sous-estimés car ils peuvent être sévères et à l'origine de décès.

#### 1. Gastro intestinaux

Il s'agit principalement de nausées, apparaissant en début de traitement mais disparaissant en quelques jours sans diminution de dose. L'administration est conseillée en cours de repas pour diminuer ces effets indésirables.

#### 2. Dermatologiques

Il peut s'agir d'éruption cutanée bénigne survenant à 7-10 jours de traitement ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. La survenue de réactions d'épidermolyse a été décrite.

Des réactions avec œdème généralisé, fièvre, adénopathies, myalgies et arthralgies, nécessitant l'arrêt temporaire du traitement ont été décrites. Dans la majorité des cas, ces effets ne réapparaissent pas lors de la réinstauration graduelle du traitement.

#### 3. Neurologiques

Il s'agit de polyneuropathies, de paresthésies et de polynévrites périphériques appa-

raissant lors de traitements longs ou en cas de surdosage. L'arrêt du traitement est indispensable.

#### 4. Hématologiques

Des thrombopénies et des agranulocytoses toxiques ont été observées. Elles sont rares, et régressent à l'arrêt du traitement. La réintroduction du traitement n'est pas recommandée.

#### 5. Psychiques

Bien que rares, des effets indésirables à titre de désorientation, d'insomnie, de difficultés à se concentrer, d'amnésie transitoire et de vertiges peuvent être rencontrés.

### Contre indications

Les effets mutagènes et tératogènes retrouvés chez l'animal n'ont pas été mis en évidence chez l'homme mais le benznidazole est néanmoins contre-indiqué chez la femme enceinte au premier trimestre. L'absorption d'alcool est largement déconseillée en raison d'une interférence du benznidazole dans le cycle d'oxydation de l'éthanol conduisant à un effet disulfiramide-like avec des crampes abdominales, nausée, vomissement, migraine et effet antabus (6).

### Aspects pratiques

Le benznidazole n'est commercialisé qu'en Amérique Latine, principalement au

Brésil et au Chili. En France ce médicament est soumis à une ATU nominative.

Les entreprises de service telles IDIS permettent de l'importer rapidement (12). La boîte de 100 comprimés de 100 mg coûte 414 euros. Le coût journalier du traitement en France pour un adulte de 70 Kg est de 14,49 euros. Le benznidazole doit être conservé dans un récipient hermétique à l'abri de la lumière et de l'humidité (6).

### Perspectives

Quel avenir pour le benznidazole ? Ses effets indésirables importants, son activité limitée à certains stades de la maladie et l'existence de résistances nécessitent la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques et le développement de nouveaux médicaments.

Des associations sont actuellement testées dont le but est d'obtenir une synergie d'action et d'éviter le développement de résistance : benznidazole + nifurtimox, benznidazole ou nifurtimox + allopurinol, benznidazole ou nifurtimox + kétoconazole, fluconazole, itraconazole ou posaconazole.

Les antifongiques azolés ont montré une activité *in vitro* dans la phase aiguë de l'infection et une inefficacité dans la phase chronique (13).

De nouvelles molécules sont également à l'étude. L'institut Pasteur par exemple travaille sur des inhibiteurs enzymatiques utilisables en thérapeutique (14). ■

## RÉFÉRENCES

- Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 2006 ; 22 : 583-8.
- Fernandes CD, Tiecher FM, Balbinot MM, Liarte DB, Scholl D, Steindel M, *et al.* Efficacy of benznidazol treatment for asymptomatic chagasic patients from state of Rio Grande do Sul evaluated during a three years follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009 ; 104 : 27-32.
- Soares Sobrinho JL, Antunes Lima LN, Cavalcanti Perrelli D, Luiz Da Silva Jeckson, Morais De Medeiros FP, De La Roca Soares MF *et al.* Development and *in vitro* evaluation of tablets based on the antichagasic benznidazole. *Rev Bras Cienc Farm* 2008 ; 44 : 383-9.
- University of Utah Press, The Parasitic Cycle of *T. cruzi* <http://www.uta.edu/chagas/html/indxCycl.html#cycle> consulté le 12 octobre 2009.
- OMS, Zone endémique de la maladie de Chagas <http://www.who.int/ctd/chagas/geo.htm> consulté le 12 octobre 2009.
- Drugs, Rochagan drugs information <http://www.drugs.com/mmx/rochagan.html> consulté le 29 octobre 2009.
- Apt WB, Heitmann I, Jercic I, Jofré L, Muñoz P, Noemí I, *et al.* Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas *Rev Chil Infect* 2008 ; 25 : 384-9.
- WHO Control of Chagas Disease. Expert Committee, Second Report, Technical Report Series, No. 905, WHO, Geneva, 2008.
- Institut de Veille Sanitaire. Emergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Evaluation en 2005 et perspectives, Paris, 2007.
- Corti M, Yampolsky C. Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006 ; 39 : 85-8.
- OMS. Fiche benznidazole à l'usage des prescripteurs. In «OMS, Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie». Deuxième édition Genève, 1997, p 94-95.
- Idis Pharma, contacts en France <http://www.idispharma.com/pharmacist-contact-us.php> consulté le 14 octobre 2009.
- Coura JR. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009 ; 104 : 549-54.
- Pasteur, Laboratoire d'Immunobiologie des Infections à *Trypanosoma*. <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/tcruzi/minoprio/minoprio.html> consulté le 16 octobre 2009.