

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES TRAITEMENTS ANTHELMINTHIQUES

X. BOHAND, O. AUPÉE

Med Trop 2006; **66** : 329-330

RÉSUMÉ • En raison de l'existence actuelle de médicaments efficaces, faciles d'utilisation et bien tolérés, la recherche pour le traitement des helminthiases humaines semble piétiner. Pourtant, ces parasitoses ont un impact médical très important dans de nombreux pays, où elles représentent un lourd fardeau socio-économique. A l'heure où pointent les premières inquiétudes en matière de résistance, la commercialisation de nouveaux médicaments (nitazoxanide, tribendimidine) reste très limitée. Les associations de médicaments anthelminthiques offrent une alternative dans certaines situations d'échecs thérapeutiques. Les études portant sur de futurs vaccins, sur les médicaments utilisés en médecine vétérinaire ou encore sur les plantes médicinales pourraient offrir à l'avenir de nouveaux médicaments efficaces.

MOTS-CLÉS • Anthelminthiques - Associations médicamenteuses - Nitazoxanide - Plantes médicinales - Tribendimidine.

DEVELOPMENT OF NOVEL ANTHELMINTHIC THERAPIES

ABSTRACT • Since existing medications are effective, easy-to-use and well tolerated, research in the treatment of helminthiasis in humans seems to be at a standstill. However this type of parasitic infection is still a major public-health concern and heavy socioeconomic burden in many countries. Despite observance of the first disturbing signs of resistance, release of new anthelmintics on the market (e.g. nitazoxanide and tribendimidine) remains slow. Treatment using drug combinations offers an alternative for therapeutic failure in some cases. Ongoing studies focusing on development of a vaccine, on adaptation of medications used in veterinary medicine or on the action of medicinal plants hold forth hope of finding effective new treatments.

KEY WORDS • Anthelmintic – Drug combinations – Nitazoxanide – Medicinal plants – Tribendimidine.

À côté de médicaments généralement plus anciens (pyrantel, niclosamide, pipérazine...), les benzimidazolés (albendazole, flubendazole, mébendazole), l'ivermectine et le praziquantel se positionnent aujourd'hui comme les traitements de référence des helminthiases humaines (1). Le triclabendazole, dérivé benzimidazolé au profil d'activité très spécifique mis à profit dans le traitement de la fasciolose, complète cet arsenal thérapeutique (2). Caractérisés par leur large spectre d'activité à l'exclusion du triclabendazole, leur bonne tolérance et leur facilité d'utilisation, ces médicaments commercialisés au cours des dernières décennies, ont largement démontré leur efficacité (3). Toutefois, leur utilisation à grande échelle depuis des années fait redouter l'émergence de résistances déjà décrites ponctuellement, mais dont la médecine vétérinaire fait largement état (4, 5). Le spectre de ces résistances impose donc aujourd'hui des recherches pour améliorer la prise en charge des helminthiases. Plusieurs pistes sont explorées.

• Travail de l'HIA Percy (X.B., Pharmacien principal, Pharmacien des hôpitaux des armées, Chef du service de pharmacie ; O.A., Pharmacien, assistant des hôpitaux des armées), Clamart, France.

• Correspondance : X. BOHAND, HIA Percy, 101 avenue Henri Barbusse, 92141 Clamart Cedex • Fax : 33 1 41 46 64 59.

• Courriel : pharmacie.percy@free.fr •

NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Les voies de recherche s'orientent vers la mise au point et l'évaluation de nouveaux médicaments. Le nitazoxanide, dérivé nitroimidazolé proche du métronidazole, décrit pour la première fois en 1984 et récemment commercialisé, est utilisé par voie orale et bien toléré. En raison d'un spectre d'activité très large, il se présente comme une alternative très intéressante dans le traitement des ascarioses, des téniasis, de la trichocéphalose, des strongyloïdoses et des fascioloses (6, 7). La tribendimidine, autre médicament anthelminthique de large spectre, a récemment été autorisé à la commercialisation en Chine (8).

D'autres médicaments en sont à un stade moins avancé. Souvent issus d'une médecine vétérinaire très active, en raison d'enjeux économiques de taille, plusieurs médicaments (oxibendazole, moxidectine...) ont fait l'objet d'expérimentations convaincantes chez l'homme, lesquelles méritent maintenant d'être poursuivies (9).

D'autres pistes s'orientent vers des médicaments déjà commercialisés dans d'autres indications. Il convient de citer la ciclosporine, puissant immunosuppresseur, qui a démontré de réelles propriétés antischistosomes et le métronidazole, actif dans les fascioloses humaines (10, 11). Mais ce sont surtout les dérivés de l'artémisinine, principe actif extrait d'*Artemisia annua*, qui ont révélé des propriétés anthelminthiques tout à fait intéressantes en particulier dans le trai-

tement des schistosomoses. Dans cette pathologie, l'artéether, l'artémether, l'artésunate et la dihydroartémisinine, largement connus pour leurs propriétés antipaludiques, peuvent constituer une alternative au traitement par le praziquantel (12, 13).

Enfin, beaucoup d'espoirs reposent sur la mise au point de vaccins. Après des études concluantes chez l'animal, le vaccin Na ASP-2 devrait faire l'objet prochainement d'évaluations cliniques chez l'homme (14).

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

A l'instar de leur utilisation dans d'autres pathologies, les associations de médicaments ayant des mécanismes d'action différents peuvent constituer une alternative intéressante dans certaines situations. En cas de synergie d'action, chaque médicament pourrait être utilisé à des doses moindres. Il en résulterait probablement une toxicité diminuée. Ces associations font souvent appel à des médicaments plus anciens que l'avènement des benzimidazolés, du praziquantel et de l'ivermectine avait presque fait oublier. Des expériences ont ainsi été conduites avec succès en associant praziquantel et oxamniquine, praziquantel et dérivés de l'artémisinine dans le traitement des schistosomoses, ainsi que mébendazole et lévamisole dans les ankylostomoses (15, 16).

AUTRES PISTES

L'extraordinaire richesse de la flore à travers le monde laisse penser que de nouvelles plantes médicinales dévoileront des propriétés antiparasitaires (17). Une application récente est représentée par la myrrhe, médicament commercialisé uniquement en Egypte dans le traitement des schistosomoses, mais dont les propriétés semblent toujours aussi mystérieuses (18).

Enfin, il est reconnu que le mauvais usage des médicaments peut être une source d'échec thérapeutique. La mise au point de nouvelles formulations galéniques peut améliorer le bon usage des antihelminthiques et ainsi renforcer leur efficacité. La fabrication de comprimés matriciels de mébendazole ou d'une forme orale adaptée aux enfants de praziquantel illustre ces voies de recherches (18 ;19).

CONCLUSION

En raison de l'existence actuelle de médicaments efficaces, faciles d'utilisation et très bien tolérés, et par manque d'encouragements financiers, la recherche pour le traitement des helminthiases humaines semble piétiner. Pourtant, ces parasitoses ont actuellement un impact médical très important dans de nombreux pays, où elles représentent un lourd fardeau socio-économique. A l'heure où pointent également les premières inquiétudes en matière de résistance, la légitimité de la recherche de nouveaux médicaments antihelminthiques semble une évidence. L'arrivée sur le marché de

nouveaux médicaments reste aujourd'hui très limitée, même si différentes voies de recherche sont explorées. Des efforts méritent d'être consentis tant la situation pourrait devenir préoccupante dans les années à venir ■

RÉFÉRENCES

- 1 - GROVER JK, VATS V, UPPAL G, YADAV S - Anthelmintics: a review. *Trop Gastroenterol* 2001 ; **22** : 180-9.
- 2 - BOHAND X, EDOUARD B, MASLIN J - Médicaments antihelminthiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-006-G-10, 2004.
- 3 - RICHTER J - The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. *Acta Trop* 2003 ; **86** : 161-83.
- 4 - GEERTS S, GRYSEELS B - Anthelmintic resistance in human helminths: a review. *Trop Med Int Health* 2001 ; **6** : 915-21.
- 5 - MCKELLAR QA, JACKSON F - Veterinary anthelmintics: old and new. *Trends Parasitol* 2004 ; **20** : 456-61.
- 6 - GILLES HM, HOFFMAN PS - Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 2002 ; **18** : 95-7.
- 7 - FOX LM, SARAVOLATZ LD - Nitazoxanide: a new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005 ; **40** : 1173-80.
- 8 - XIAO SH, HUI-MING W, TANNER M *et Coll* - Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta trop* 2005 ; **94** : 1-14.
- 9 - HORTON J - Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol* 2003 ; **19** : 527-31.
- 10 - CIOLI D - Chemotherapy of Schistosomiasis: an update. *Parasitol Today* 1998 ; **14** : 418-22.
- 11 - MANSOUR-GHANAIE F, SHAFAGHI A, FALLAH MS - The effect of metronidazole in treating human fasciolosis. *Med Sci Monit* 2003 ; **9** : 127-30.
- 12 - UTZINGER J, XIAO S, N'GORAN EK *et Coll* - The potential of artemether for the control of Schistosomiasis. *Int J Parasitol* 2001 ; **31** : 1549-62.
- 13 - CHIPPAUX JP, LE HESRAN JY, GARCIA A, BRASSEUR P - Recent studies have reported significant toxicity of artemisinin and its derivatives for schistosomula in various Schistosoma species. *Am J Trop Med Hyg* 2003 ; **68** : 24-32.
- 14 - BETHONY J, BROOKER S, ALBONICO M *et Coll* - Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006 ; **367** : 1521-32.
- 15 - XIAO SH - Development of antischistosomal drugs in China, with particular consideration to praziquantel and the artemisinins. *Acta Trop* 2005 ; **96** : 153-67.
- 16 - ALBONICO M, BICKLE Q, RAMSAN M *et Coll* - Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. *Bull World Health Organ* 2003 ; **81** : 343-52.
- 17 - TAGBOTO S, TOWNSON S - Antiparasitic properties of medicinal plants and other naturally occurring products. *Adv Parasitol* 2001 ; **50** : 199-295.
- 18 - FENWICK A, SAVIOLI L, ENGELS D *et Coll* - Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol* 2003 ; **19** : 509-15.
- 19 - KRISHNAIAH YSR, VEER RAJU P *et Coll* - Development of colon targeted drug delivery systems for mebendazole. *J Control Release* 2001 ; **77** : 87-95.