



HAL
open science

Étude rétrospective sur l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine per os chez 27 nourrissons atteints de gale récalcitrante

Céline Bécourt

► **To cite this version:**

Céline Bécourt. Étude rétrospective sur l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine per os chez 27 nourrissons atteints de gale récalcitrante. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00845764

HAL Id: dumas-00845764

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00845764v1>

Submitted on 17 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2013

N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

Céline BÉCOURT

Née le 8 Mars 1986 à Saint Pol sur Ternoise

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 2013

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR L'EFFICACITÉ ET
LA TOLÉRANCE DE L'IVERMECTINE PER OS
CHEZ 27 NOURRISSONS ATTEINTS
DE GALE RÉCALCITRANTE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Pascal JOLY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Christian THUILLEZ
Monsieur le Professeur Philippe MUsETTE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Xavier BALGUERIE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2013

N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

Céline BÉCOURT

Née le 8 Mars 1986 à Saint Pol sur Ternoise

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 2013

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR L'EFFICACITÉ ET
LA TOLÉRANCE DE L'IVERMECTINE PER OS
CHEZ 27 NOURRISSONS ATTEINTS
DE GALE RÉCALCITRANTE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Pascal JOLY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Christian THUILLEZ
Monsieur le Professeur Philippe MUNETTE
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Xavier BALGUERIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-**

J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI Moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Jacques BENICHOU médicale	HCN	Biostatistiques et informatique
M. Jean-Paul BESSOU vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-

Mme Françoise BEURET-BLANQUART réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW santé	HCH	Epidémiologie, économie de la
M. Jean - Nicolas DACHER Médicale	HCN	Radiologie et Imagerie
M. Stéfan DARMONI Médicale/Techniques de communication	HCN	Informatique
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET Interne - Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine –
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUKROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice DUPARC Orthopédique et Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie
M. Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie

M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mme Annie LAQUERRIERE pathologiques	HCN	Anatomie cytologie
M. Vincent LAUDENBACH chirurgicale	HCN	Anesthésie et réanimation
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie

M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON maxillo-faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES et de la reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>) Médecine d'urgence	HCN	Réanimation Médicale,
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre VERA l'image	C.B	Biophysique et traitement de
M. Eric VERIN réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS moléculaire	HCN	Biochimie et biologie
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE tropicales	HCN	Maladies infectieuses et
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER chirurgicale	HCN	Anesthésie - Réanimation
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER santé	HCN	Epidémiologie, économie de la
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB la santé	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie

M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**

Chimie Analytique

Mlle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS

GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier

Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB Santé	Législation, Economie de la
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**
moléculaire

Biochimie et biologie

(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**
moléculaire

Biochimie et biologie

(UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN**
(Néovasc)

Neurosciences

Mme Pascaline **GAILDRAT**
moléculaire humaine

Génétique

(UMR 1079)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**
Inserm 1076)

Physiologie (Unité

Mme Isabelle **TOURNIER**
1079)

Biochimie (UMR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**
ADEN)

Physiologie (Groupe

Mme Su **RUAN**

Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur JOLY,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse et qui m'a accueillie dans son service.

Pour son précieux enseignement, sa rigueur, et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de mon internat.

Qu'il soit assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur THUILLEZ,

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Qu'il soit assuré de toute ma gratitude et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MUNETTE,

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Pour son enseignement, sa disponibilité et son optimisme,

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur BALGUERIE,

Que je remercie de participer au jury de cette thèse et de l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Merci de m'avoir enseigné patiemment la dermatologie, merci pour sa gentillesse et sa disponibilité,

Qu'il reçoive l'expression de toute ma reconnaissance.

Merci aux centres de pharmacovigilance de Rouen et de Caen et à Céline Leblanc pour les renseignements fournis et l'aide apportée à cette thèse.

Merci au Docteur Perrier pour les données épidémiologiques concernant le CHU.

A mes proches,

*avec évidemment une pensée spéciale pour **Ben**...*

A notre bonheur,

A tous les kilomètres parcourus... bientôt la fin des sombres dimanche soirs !!!

Mes parents, pour votre soutien indéfectible, merci pour tout

Steph de Monac et Pierro, avec toute mon affection. On ne va pas vous laisser tranquilles au bout du monde bien longtemps !!!

Mariette et Nico, mes frangins bien aimés

Claude, pour ton incroyable dynamisme

Flo et Philippe, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement dans la famille

Mimi, Baud et Zélinette, vive votre enthousiasme et votre gentillesse, et à notre nouvelle vie boulonnaise...

Aurélié, Anthony, Estéban et Thaïs, pour le soleil et la joie de vivre que vous nous apportez du sud

A toute ma famille, pour plus de réunions....

A mes potos,

Alflush, ta joie de vivre, et ta soif d'aventures ;)

Manue, très très fière d'être ta témoin, **et Antoine**, bientôt le jour J !

Marie, Jérôme et la petite Louise, la mascotte de l'équipe

Quentinou, Cha, Thibault et Elliot, vous me manquez dans vos contrées lointaines...

Nikos, Anne Cé et Alice, ma famille rouennaise

Marie, Fred et Elise, Amélie et Soizic, Dédèle et Mathieu, Sof, Julien et Lyne, pour tous nos souvenirs du collège, du lycée, de Quend, puis les mariages, les enfants, les séances de rééducation....pour plein d'autres souvenirs !

A mes copains Lillois et Rouennais

A mes copines de dermatologie,

Valou, et nos conversations à bâtons rompus

Clairette, en souvenir de nos folles matinées de consult'

Nono, merci pour ton initiation au golf et peut être un jour qui sait, au kite

Agnès, merci pour ton appart pendant ton séjour chez les caribous, et préviens moi si tu changes de lunettes !!!

Emilie, Charlotte, Fatimah, Marie Hortense, merci pour votre entrain

Flo, Céline, Naïf et Sandy, merci pour tout

A Anne Béné, merci pour tes précieux conseils et ta disponibilité

A Madame Boullié, Sophie, Damien et Priscille, merci pour votre aide pendant ces 4 années

A toute l'équipe de Dermatologie, avec laquelle j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler dans la bonne humeur, je vous remercie pour tout

A l'équipe d'Anapath, à mes co-internes, à Hélène et Max, et à Philippe, Christel et Moutaz, merci pour votre accueil et pour votre initiation joviale à l'anapath.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine triphosphate
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPV	Centre de pharmacovigilance
Da	Dalton
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
Ig	Immunoglobuline
INVS	Institut de Veille sanitaire
IVM	Ivermectine
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramme
h	Heure
LCR	Liquide céphalo-rachidien
ml	Millilitre
mm	Millimètre
MEB	Microscope électronique à balayage
M1	Après 1 mois
M3	Après 3 mois
MSD	Laboratoire pharmaceutique fabricant le Stromectol [®] (Merck Sharp and Dohme)
P-gp	P-glycoprotéine
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central
µg	Microgramme

SOMMAIRE

I - INTRODUCTION	2
II - DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA GALE	4
1) Épidémiologie	4
2) Les signes cliniques	7
3) Le diagnostic	11
4) Le parasite	14
5) La transmission	18
6) Les complications	19
7) Le traitement	21
A. Chez le grand enfant et l'adulte	22
B. Chez l'enfant de moins de 15 kg	23
C. L'ivermectine (Stromectol®)	26
D. Mode d'action de l'ivermectine	27
E. Utilisation de l'ivermectine	35
III - PATIENTS ET MÉTHODES	37
IV - RÉSULTATS	40
V - DISCUSSION	44
1) Efficacité de l'ivermectine	44
A. Chez l'adulte	44
B. Chez le nourrisson	47
2) Tolérance de l'ivermectine	50
3) Toxicité potentielle de la molécule	52
VI - CONCLUSION	59
VII - BIBLIOGRAPHIE	61
VIII - ANNEXES	69
1) Les caractéristiques des nourrissons de notre série	69
2. Article accepté pour publication	71

I - INTRODUCTION

La gale est une ectoparasitose transmise par un parasite, le *Sarcoptes scabiei variante hominis*, adapté uniquement à l'être humain. Elle est en nette recrudescence depuis plusieurs années, avec une augmentation estimée à environ 10% depuis 2002 en France [1].

La gale touche les individus de tous âges, de tous milieux sociaux, dans toutes les conditions climatiques.

Les nourrissons sont particulièrement vulnérables en raison des contacts physiques étroits qu'ils ont avec les membres de leur entourage [2]. Leur parasitisme est souvent plus important.

Les complications médicales sont rares, et sont essentiellement la survenue d'un eczéma et d'impétigo. Le retentissement psychologique de la gale peut cependant être majeur, surtout du fait du prurit souvent insomniant. Cette maladie a encore une image très négative, car elle est perçue comme honteuse, évoquant un déficit d'hygiène. Les malades n'avouent pas à leur entourage qu'ils en sont atteints, ce qui est à l'origine de contaminations en chaîne.

La gale persiste en l'absence de traitement. Celui-ci, qu'il soit réalisé par voie locale ou générale, est compliqué et coûteux.

L'ivermectine per os est le traitement de référence chez l'adulte dans la plupart des pays d'Europe. L'utilisation de cette molécule n'a pas été autorisée chez l'enfant pesant moins de 15 kg car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies. Cependant, aucune étude n'a réellement mis en évidence d'effet secondaire chez les nourrissons alors que l'ivermectine a largement été utilisée dans des campagnes de traitement de parasitoses systémiques.

La réalisation d'études complémentaires pourrait permettre son utilisation chez l'enfant de moins de 15 kg, si son innocuité était établie.

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez 27 nourrissons pesant moins de 15 kg, pour lesquels un traitement par ivermectine per os avait été administré pour une gale récalcitrante ou récidivante malgré tous les topiques employés.

L'objectif principal était d'étudier l'efficacité et les effets secondaires de la molécule dans cette série de nourrissons. Nous avons ensuite réalisé une revue de la littérature sur l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine, puis sur les données, principalement neurologiques, la concernant.

II - DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA GALE

1) Épidémiologie

Le nombre exact de personnes infectées par la gale n'est pas connu mais est estimé à plus de 300 millions de cas de gale par an dans le monde [3]. Son incidence est en augmentation.

En France, la gale n'est pas à déclaration obligatoire.

D'après les données de l'INVS (Institut de veille sanitaire) [1,4], en se basant sur les ventes annuelles nationales de benzoate de benzyle et d'ivermectine entre 2005 et 2009, le nombre annuel moyen de cas de gale est estimé à 337 – 352 cas/10⁵ habitants.

Durant cette période, les ventes de benzoate de benzyle sont passées de 290 à 413 flacons pour 10⁵ habitants par an (+ 11% par an) et celles de l'ivermectine de 222 à 509 traitements per os pour 10⁵ habitants par an (+ 24% par an) (**Figure 1**).

Cependant, cette étude est imparfaite car elle ne tient pas compte des différences de pratiques de signalement qui divergent beaucoup entre les régions.

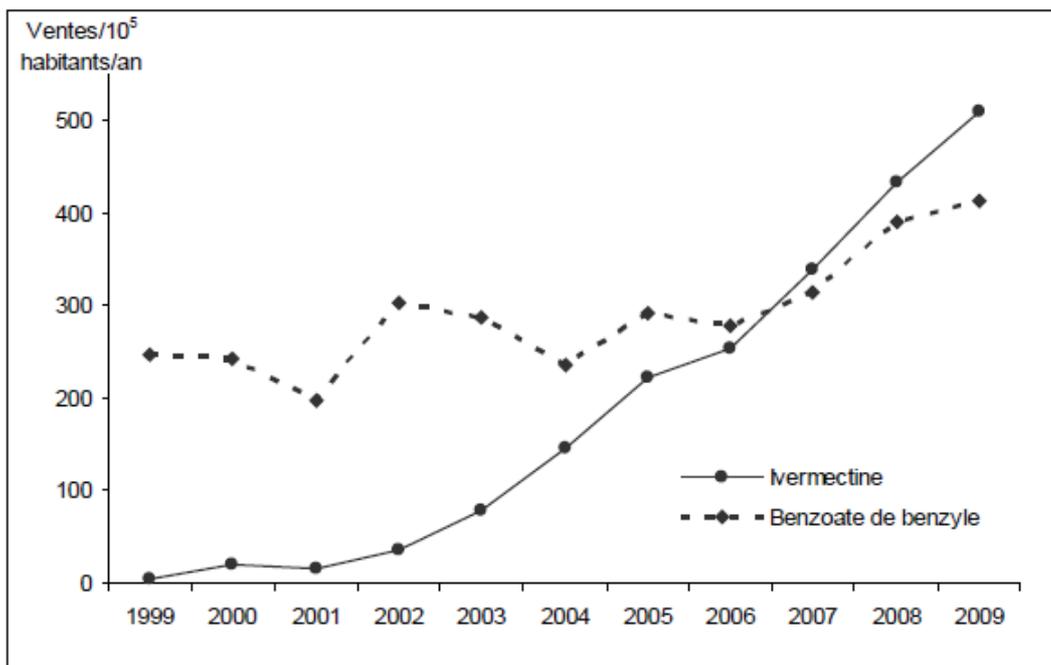


Figure 1 : Ventes par année d'ivermectine et de benzoate de benzyle rapportées à 100000 habitants, en France, entre 1999 et 2009 [1,4].

De nombreux cas sont observés chez les nourrissons et les enfants [5], mais les données les concernant sont peu précises.

Il y a très peu d'enquêtes de prévalence dans les pays occidentaux. La plupart sont faites dans des pays en développement où les taux les plus importants sont observés chez les enfants et les adolescents.

Ainsi, dans les régions tropicales, la prévalence de la gale est estimée à environ 5 à 10% chez les enfants [6]. Dans les communautés aborigènes australiennes où la gale est endémique, sa prévalence était mesurée en 2000 à 50% chez les enfants et à 25 % chez les adultes [7].

Dans les pays développés, les taux d'infestation sont similaires à tous les âges.

Les facteurs de risque de la gale sont la vie en collectivité, l'immigration, le manque d'hygiène, la dénutrition, le fait d'être sans domicile, la démence, les contacts sexuels et la difficulté d'accès aux structures de soins [8].

2) Les signes cliniques

Chez l'adulte et le grand enfant, il s'agit surtout d'un prurit intense, souvent familial, à recrudescence nocturne.

Certaines lésions sont spécifiques de la gale : les sillons scabieux, les vésicules perlées où se logent les nymphes d'acariens, les chancres scabieux, les nodules scabieux localisés aux aisselles, au scrotum. Les zones principalement atteintes sont les faces antérieures des poignets, les espaces interdigitaux, les emmanchures antérieures des aisselles, les mamelons, l'ombilic, les organes génitaux.

Il y a de possibles lésions secondaires comme une eczématisation, des érosions, des stries de grattage.

Chez le petit enfant avant l'âge de la marche, ce sont plutôt des lésions vésiculo-pustuleuses, voire papuleuses des paumes et des plantes - ces dernières étant particulièrement évocatrices - une atteinte du visage, du dos, du cuir chevelu, et des lésions volontiers impétiginisées (**Figures 2,3,4**).

Les nodules scabieux sont observés dans les régions axillaires et inguino-génitales. L'enfant est souvent irritable et s'alimente moins.

Avant l'âge de 4 mois, le prurit ne se manifeste pas par des lésions de grattage mais par une agitation ou des symptômes de tortillement souvent au déshabillage, du fait d'une immaturité neurologique.

La gale est à l'origine de 6% des éruptions pustuleuses du nourrisson [9].

Le principal diagnostic différentiel à évoquer est l'acropustulose infantile palmo-plantaire. Il s'agit de vésiculo-pustules prurigineuses, surtout des paumes et des plantes. Elle évolue par poussées espacées de quelques semaines. Elle survient le plus souvent après une véritable scabiose. Le mécanisme évoqué est une réaction d'hypersensibilité au parasite. L'absence de sillons, l'absence de prurit dans l'entourage, la résistance aux traitements antiscabieux et la réponse aux dermocorticoïdes permettent de poser le diagnostic [10].

Les autres diagnostics différentiels à évoquer chez le nourrisson sont la dermatite atopique, les piqûres d'insecte, l'impétigo, l'histiocytose langerhansienne, l'urticaire pigmentaire, la virose, la pustulose néonatale transitoire ... [2].



Figure 2 : Lésions papuleuses palmaires et sillons impétiginisés chez un nourrisson.

(Service de Dermatologie, CHU de Rouen).



Figure 3 : Lésions vésiculo-pustuleuses plantaires chez un nourrisson.

(Service de Dermatologie, CHU de Rouen).



Figure 4 : Lésions papuleuses dorsales chez un nourrisson atteint de gale
(Service de Dermatologie, CHU de Rouen).

3) Le diagnostic

Le diagnostic est souvent retenu sur les données anamnestiques et l'aspect clinique global. Cependant, la visualisation du parasite permet une confirmation dans les situations incertaines, notamment en cas de récives, et aide à obtenir l'adhésion de la famille au traitement, cher et contraignant.

Il peut être fait par un prélèvement parasitologique, réalisé par grattage à l'extrémité papuleuse du sillon, à l'aide d'un vaccinostyle. Cependant, la mise en évidence du parasite au microscope est très opérateur-dépendant, chronophage et manque souvent de sensibilité. De plus, le prélèvement est douloureux, en particulier chez le nourrisson. La sensibilité augmente avec le nombre de sites prélevés et la répétition des examens.

Il est tout à fait licite qu'en cas de suspicion clinique importante, le traitement soit entrepris, même en l'absence de parasite à l'examen direct.

La recherche du sarcopte en dermoscopie est particulièrement intéressante chez le nourrisson. C'est un examen non invasif, facile à réaliser, indolore, qui permet d'examiner plusieurs sites en quelques minutes.

A fort grossissement (x 10 ou x 20), il apparaît comme un deltaplane (petite structure triangulaire sombre) à l'extrémité d'un sillon de microbulles d'air, ce qui est pathognomonique de la présence du sarcopte. Il s'agit de la tête et des deux paires de pattes avant (**Figure 5**) [11].

L'étude de Dupuy et al retrouvait une sensibilité de la dermoscopie dans la gale de 91% et une spécificité de 86% [12].

Dans une étude réalisée par Argenziano et al, un opérateur, même peu entraîné, détectait le parasite en quelques minutes dans 93% des 70 cas de gale. Lorsque le parasite n'était pas vu au cours du premier examen, la recherche du parasite avec le dermoscope était positive 20 jours après lors d'une seconde évaluation [13].

Il n'existe pas de diagnostic biologique pour la gale. Les malades ont une augmentation du taux des IgE, qui diminue avec un traitement efficace [14]. Mais ce dosage n'est pas réalisé en pratique courante.

La réalisation d'une biopsie cutanée n'est généralement pas justifiée. Elle met en évidence au niveau d'un sillon la femelle du sarcopte et ses œufs dans la stratum corneum. L'épiderme est le siège d'une acanthose, d'une spongiose, d'une exocytose d'éosinophiles et de neutrophiles. Dans le derme, il existe un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées et de nombreux éosinophiles (**Figure 6**).

Par contre, en cas de nodules persistants et isolés, la biopsie est indiquée pour éliminer une hémopathie, notamment chez l'enfant [2].

Des techniques de biologie moléculaire, dont la sensibilité semble excellente, sont actuellement en cours de développement.



Figure 5 : Visualisation du sarcopte sous la forme d'un deltaplane (tête et deux paires de pattes avant) en dermoscopie, grossissement x 20 (Service de Dermatologie, CHU de Rouen).



Figure 6 : Visualisation du sarcopte en immuno-fluorescence. La biopsie confirme le diagnostic quand elle montre une partie ou la totalité du sarcopte, ce qui est rare

(image du Dr Courville, Service d'Anatomopathologie, CHU de Rouen).

4) Le parasite

Le *Sarcoptes scabiei variante hominis* est un parasite de la classe des arachnidés, de la sous classe des acariens, de l'ordre des astigmatés et de la famille des sarcoptes (**Figure 7**).

Au stade adulte, les femelles mesurent 350 μm et les males 250 μm de long.

Le sarcopte passe par 4 étapes au cours du cycle : oeuf, larve, nymphe, stade adulte.

Après l'accouplement, le male meurt et la femelle fécondée creuse un sillon dans la couche cornée. Elle parcourt environ 2,5 mm/jour dans la peau et pond 3 à 5 œufs par jour jusqu'à la fin de sa vie (1 à 2 mois). Chaque œuf donne en 3 à 4 jours une larve qui devient une nymphe, plus petite que la forme adulte (**Figure 8**). Puis, elle se transforme en sarcopte adulte en 4 à 7 jours. La durée du cycle est de 30 à 60 jours (**Figure 9**).

Même dans les conditions les plus favorables, seuls 10% des œufs atteignent le stade adulte.

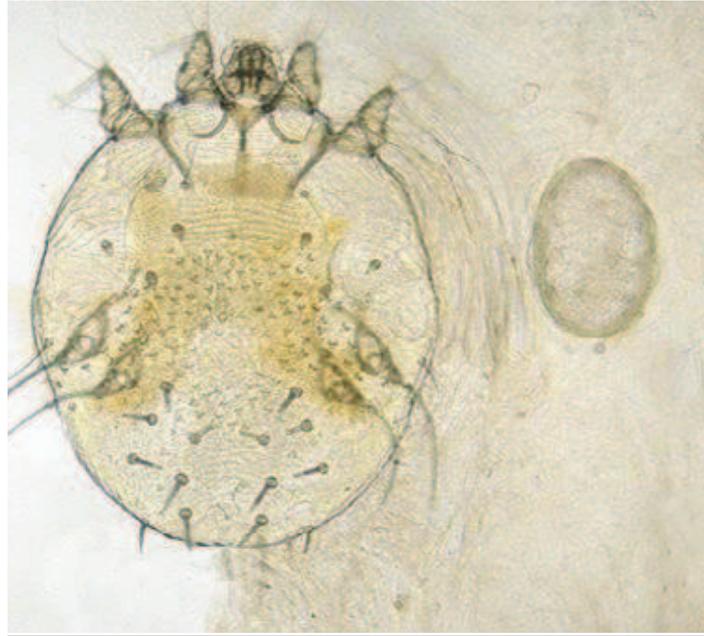


Figure 7 : *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*.

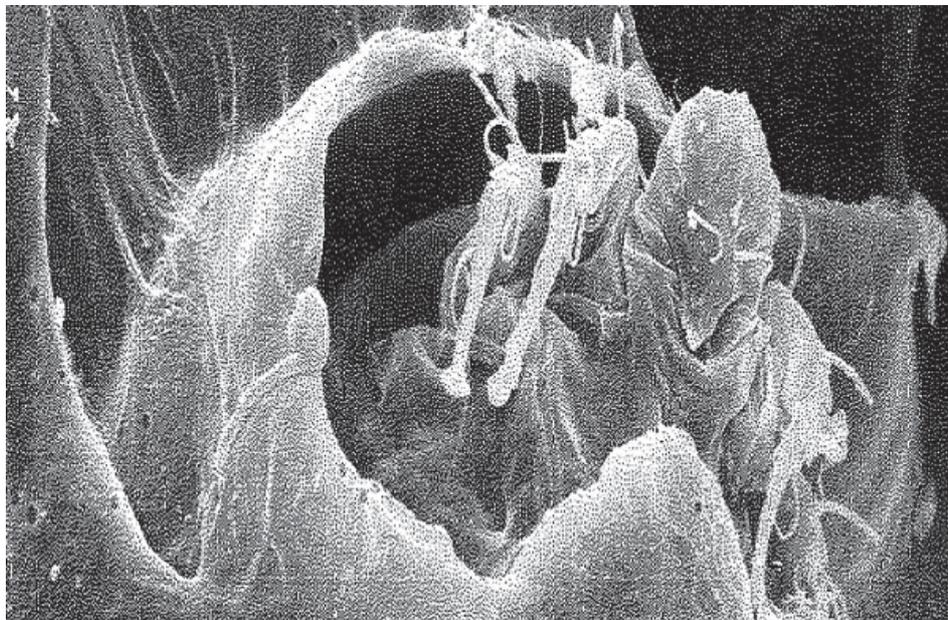


Figure 8 : Naissance de la larve (x 1400), examen au microscope électronique à balayage (Philips MEB 501) [15].

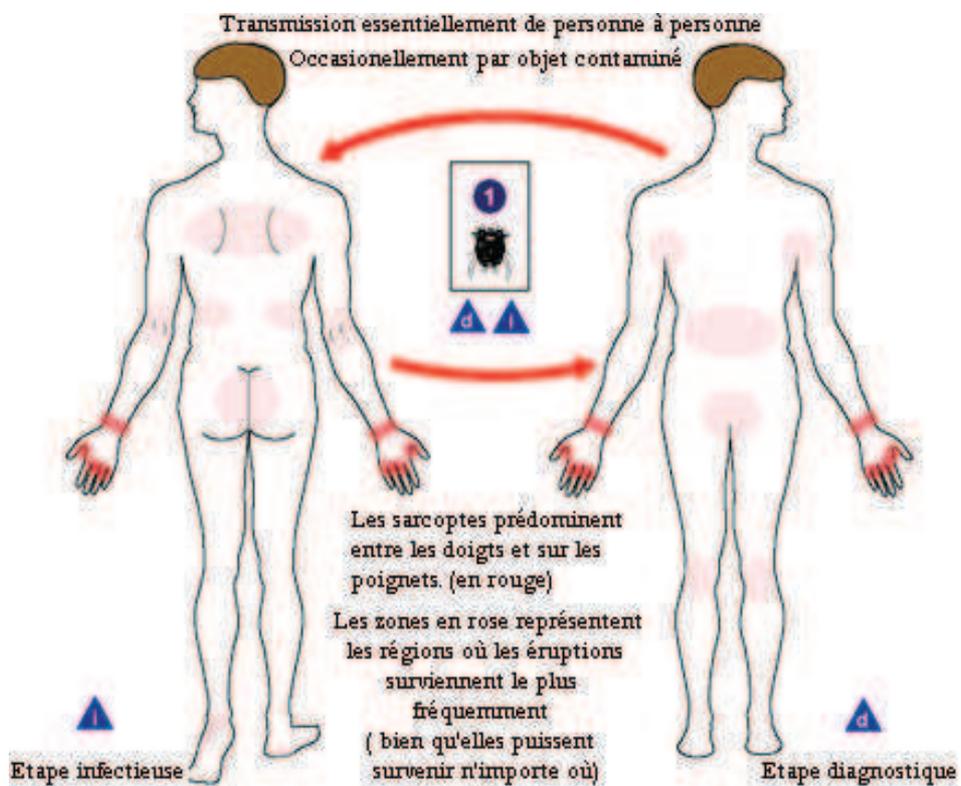
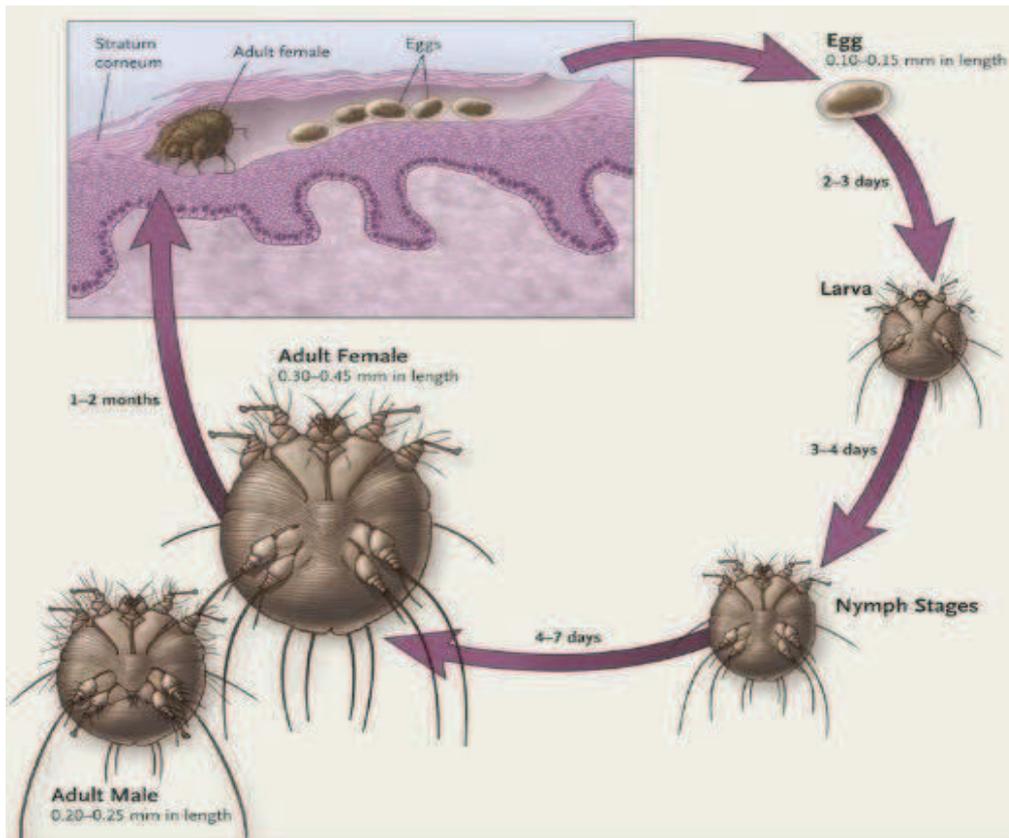


Figure 9 : Le cycle parasitaire de la gale chez l'homme [16,17].

Les signes cliniques sont liés à la migration du parasite sous la peau, mais aussi à la réaction immunitaire contre celui-ci.

Une fois que le sarcopte pénètre sous la peau, il libère une substance qui rentre en contact avec les kératinocytes et les cellules de Langerhans, ce qui est à l'origine de réactions inflammatoire et immune [18].

Certains auteurs considèrent que la réaction immunologique est dirigée contre la salive du sarcopte, et d'autres plutôt contre les déjections. La réaction immunitaire d'hypersensibilité est à la fois de type I et IV, ce qui explique la durée variable d'incubation.

Les patients qui n'ont jamais eu de contact avec le sarcopte ont un rash 10 à 30 jours après, avec une moyenne de trois semaines, correspondant habituellement à une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV [14].

Lors d'une éventuelle seconde contamination, les symptômes peuvent apparaître en un à trois jours, probablement du fait d'une réaction d'hypersensibilité de type I.

5) La transmission

La maladie est transmise par un contact « peau à peau » direct dans 95% des cas, ce qui explique la rapidité de la contagion familiale.

Il faut environ 15 à 20 minutes pour qu'un patient avec une gale conventionnelle transfère le sarcopte à un autre. La gale doit être également considérée comme une infection sexuellement transmissible.

Deux formes cliniques sont à distinguer dans leur risque de transmission :

- la gale commune (quelques dizaines de parasites)
- la gale profuse (plusieurs milliers de parasites) : gale hyperkératosique et gale disséminée inflammatoire.

L'immunodépression est un facteur de risque de gale profuse. La contagiosité est proportionnellement liée à la charge en sarcoptes. En cas de gale profuse, elle est 1000 à 10000 fois supérieure.

Les gales hyperkératosiques (plus de 4700 sarcoptes par gramme de peau) peuvent être à l'origine d'une infection indirecte par l'environnement [19].

6) Les complications

Le prurit peut être à l'origine d'insomnies, d'excoriations.

Ces dernières peuvent se compliquer d'infections cutanées à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, puis de glomérulonéphrites dont les conséquences peuvent être sévères [20,21].

Quand les patients ont de multiples lésions, une complication fréquente est la pyodermite, dont la prévalence diminue lorsque l'on traite la scabiose [22].

Il a été montré qu'une affection rénale asymptomatique secondaire à une première gale peut causer des dommages glomérulaires après plusieurs années. Dans les pays tropicaux, des épidémies de gale se recoupant avec des glomérulopathies post-streptococciques sont classiquement observées [23]. Cela explique l'importance de réaliser une bandelette urinaire trois semaines après une gale impétiginisée.

La prévalence des complications cutanées ou rénales diminue dans une population fortement touchée par la gale si le traitement spécifique est administré.

Des fièvres rhumatismales et des sepsis sont également observés après des épidémies de gale.

La gale a aussi des conséquences socio économiques majeures, surtout dans les pays en voie de développement, et pose un problème de santé publique [24].

Les prix indicatifs des traitements en France sont : 12,82 euros pour un flacon de 125 ml d'Ascabiol[®] lotion, 15,75 euros pour un flacon de 200 ml de Sprégal[®], 6,85 euros pour la crème Eurax[®] - ces scabicides locaux étant non remboursés - et 10,45 euros pour un flacon de 200 ml d'A-PAR utilisé pour désinfecter l'environnement.

A l'inverse du traitement local, l'ivermectine est remboursée à 65% par l'assurance maladie. Le prix public pour 4 comprimés d'ivermectine (adaptés pour une personne de 60 kg) est de 19,56 euros.

En 2009-2010, le traitement complet d'une famille française standard avec 2 enfants, associant ivermectine, scabicide local et traitement environnemental représentait ainsi une dépense d'au moins 75 euros non remboursés par l'assurance maladie, sans tenir compte du coût d'un second traitement 8 à 15 jours plus tard [1].

7) Le traitement

Il n'y a pas de guérison spontanée de la maladie. Le but du traitement est d'éradiquer le parasite, mais aussi de prévenir la contagion. Il existe deux types de traitements : par voie locale ou par voie générale.

Outre le sujet atteint, il faut traiter en même temps tous les sujets « contacts », symptomatiques ou non. Ainsi, plusieurs types de sujets contacts sont définis :

1^{er} cercle : personnes ayant eu un contact prolongé avec un cas (entourage familial proche, relations sexuelles, soins de nursing...)

2^{ème} cercle : personnes vivant ou travaillant dans la collectivité.

3^{ème} cercle : personnes visitant occasionnellement la collectivité, entourage familial des personnes fréquentant régulièrement la collectivité.

En cas de **gale commune**, les personnes atteintes et les sujets contacts du 1^{er} cercle sont traités, même s'ils sont asymptomatiques.

En cas de **gale de profuse, hyperkératosique ou d'épidémie importante**, toutes les personnes atteintes sont traitées, les sujets contacts du 2^{ème} cercle et le cas échéant, les sujets contacts du 3^{ème} cercle [25].

Il faut décontaminer tout le linge et la literie utilisés depuis moins de 72 heures (10 jours en cas de gale profuse/hyperkératosique) en machine à 60°C et réserver les insecticides en poudre au linge non lavable.

A. Chez le grand enfant et l'adulte

En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander préférentiellement un traitement par voie locale (Ascabiol[®], Sprégal[®]), per os (Stromectol[®]), ou une association des deux en raison d'une efficacité supérieure dans le traitement de la gale commune [26].

Cependant, certains arguments sont en faveur d'un traitement par voie générale (ivermectine : Stromectol[®]) : la facilité d'administration et d'observance, la bonne tolérance, l'absence de contre-indications majeures, le remboursement par l'assurance maladie [26].

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé estime important le rapport efficacité/tolérance de l'ivermectine dans la gale. L'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de la molécule est de niveau 2 (amélioration « importante ») [27].

Les effets indésirables potentiels des scabicides topiques sont l'eczématisation, rarement des complications neurologiques, les contraintes liées à l'application, les problèmes d'observance et de remboursement [28].

B. Chez l'enfant de moins de 15 kg

Le traitement per os (Stromectol[®]) n'est pas autorisé légalement. En effet, d'après les bases de données médicamenteuses «Vidal», «Thériaque», «Claude Bernard» et la notice MSD : quelle que soit l'indication, sa sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg.

Les traitements disponibles en France sont donc les traitements locaux (**Tableau 1**) : l'Ascabiol[®] ou le Sprégal[®]. Ils sont actifs à tous les stades du cycle de développement du parasite, avec un délai d'action immédiat [29].

Il existe d'autres traitements locaux, mais qui ne sont pas employés en France : le lindane (Elenol[®]) est contre-indiqué avant l'âge de dix ans car des convulsions ont été rapportées [30], des résistances et un risque d'irritation locale [31] ; la perméthrine à 5% en crème est le traitement de référence de la gale aux États-Unis et au Royaume-Uni, mais il n'existe pas de préparation commercialisée en France, ni de dossier en cours d'étude pour une autorisation de mise sur le marché.

Chez le nourrisson, toutes les régions du corps et le cuir chevelu doivent être traités, en respectant les muqueuses. Le visage est traité en protégeant les yeux et la bouche. Les ongles doivent être coupés et traités.

En cas d'impétiginisation chez l'enfant, il est possible de débiter par 24 à 48 heures d'antibiotiques, de type synergistine ou macrolide par voie générale, à poursuivre pendant 7

jours. Une bandelette urinaire est à réaliser trois semaines après chez l'enfant pour ne pas méconnaître une glomérulonéphrite post-streptococcique.

En cas d'eczématisation, il faut privilégier le traitement émollient intensif, puis la corticothérapie locale, plutôt débutée 24 heures après le traitement scabicide topique.

- **L'Ascabiol[®]** est le traitement de référence du nourrisson en France. Il associe deux principes actifs : le benzoate de benzyle (10%) et le sulfiram. Ce sont deux acaricides dits non classés, car leur mode d'action vis-à-vis des acariens est inconnu. Ils pourraient agir sur le système nerveux du parasite, causant son décès.

L'Ascabiol[®] est appliqué à l'aide d'un pinceau et il est possible de renouveler l'application 24 heures à 7 jours plus tard en cas de gale profuse.

Chez l'enfant de moins de deux ans, les recommandations du *Vidal* sont de réaliser une application unique d'une durée inférieure à 12 heures, et non pas de 24 heures comme chez le grand enfant.

Aucune étude n'a réellement évalué les conséquences des adaptations des doses des scabicides locaux réalisées chez le nourrisson, en termes d'efficacité et de toxicité.

Parfois, il est recommandé de diluer l'Ascabiol[®] dans de l'eau. Cependant, ce n'est pas une mention légale car l'intérêt de cette dilution n'est pas certain.

Il est conseillé dans le *Vidal* de bander les mains de l'enfant pour éviter toute ingestion accidentelle du produit. Il existe un risque neurologique à type de convulsions [32], qui augmente chez les enfants de moins de deux ans et lors de l'utilisation sur une peau lésée.

Dans la base nationale de pharmacovigilance, 6 cas de convulsions ont été rapportés avec le benzoate de benzyle (un enfant de 6 ans 3 jours après l'application, un enfant de 9 ans qui convulsait lors de la réalisation du 2^{ème} badigeon, une enfant de 4 ans et demi, avec une

hyperthermie, qui convulsait après un shampoing anti poux, un enfant de 2 ans qui convulsait 15 minutes après l'ingestion de 15 ml d'Ascabiol[®] (mauvaise compréhension de la mère), un homme de 54 ans en sevrage éthylique, qui convulsait le jour du badigeon, et un homme de 53 ans, dialysé, qui convulsait 3 jours après le badigeon d'Ascabiol[®]).

- **Le Sprégal[®]** (pyréthriinoïde de synthèse), en aérosol, ne doit pas être employé en cas d'antécédent d'asthme ou de bronchite dyspnéisante. Il est appliqué pendant 12 heures, chez l'adulte comme chez le nourrisson, puis rincé.

L'excipient contient 6 % d'alcool benzylique et le gaz propulseur est du fréon. Il semblerait un peu moins efficace que le benzoate de benzyle.

La guérison est jugée sur l'amélioration clinique et aucun prélèvement n'est nécessaire. Cependant, l'efficacité des traitements locaux n'est pas absolue et la question s'est posée d'utiliser le traitement per os, l'ivermectine (Stromectol[®]), chez des nourrissons ayant une gale récalcitrante ou particulièrement récidivante.

PRINCIPE ACTIF	SPÉCIALITÉ	GALÉNIQUE	EFFETS SECONDAIRES
Benzoate de benzyle + Sulfiram	Ascabiol[®]	Lotion à 10%	Irritation eczématisation convulsions
Pyréthriinoïde de synthèse	Sprégal[®]	Spray	Irritation cutanée crise d'asthme

Tableau 1 : Les traitements topiques utilisés en France.

C. L'ivermectine (Stromectol[®])

C'est une lactone macrocyclique fabriquée à partir d'un mélange de deux avermectines (antibiotiques de type macrolide), isolées à partir de la souche d'un actinomycète, le *Streptomyces avermitilis*.

L'ivermectine a un très grand spectre d'action antiparasitaire (onchocercose, filariose, nématodose intestinale, ectoparasitose...).

En 1978, la molécule est d'abord commercialisée pour l'usage vétérinaire (Ivomec[®]) [33].

En 1981, les premiers essais sont réalisés chez l'homme au Sénégal pour traiter l'onchocercose (cécité des rivières). Les résultats et la tolérance sont excellents [34].

En 1987, le produit obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'homme pour traiter l'onchocercose. Plus de 20 millions de personnes reçoivent la molécule lors de campagnes de traitements de masse, ce qui permet de découvrir par hasard son efficacité contre la gale.

La molécule existe alors sous deux noms : le Mectizan[®] (AMM en 1987), délivré gratuitement pour l'onchocercose et le Stromectol[®], autorisé pour l'utilisation humaine en 1996 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la strongyloïdose et de l'onchocercose.

En 2001, le Stromectol[®] obtient l'AMM en France pour la gale et est remboursé par l'assurance maladie en 2003.

Il a les indications thérapeutiques suivantes : l'anguillulose gastro-intestinale, la filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti* et la gale sarcoptique humaine.

D. Mode d'action de l'ivermectine

Le mode d'action de l'ivermectine (IVM) semble dépendre de son effet sur les canaux ioniques des membranes cellulaires. Elle agit sur les canaux chlorure GABA-dépendants (acide gamma-aminobutyrique) et sur les canaux chlorure glutamate-dépendants.

En se fixant sur ces canaux, elle entraîne un influx d'ions négatifs et une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure. L'hyperpolarisation qui en résulte inhibe la transmission de l'influx nerveux entre les synapses des neurones.

Les canaux chlorure glutamate-dépendants sont observés sur les cellules nerveuses et les gaines musculaires des invertébrés, ce qui explique la paralysie des fonctions motrices périphériques et la mort, sûrement par asphyxie du parasite (**Figure 10**) [35,36,37].

Chez les mammifères, notamment l'homme, il n'y a pas de canaux chlorure glutamate-dépendants, mais des canaux chlorure GABA-dépendants. Ceux-ci sont présents uniquement dans le système nerveux central (SNC). Ces canaux nécessitent des concentrations d'ivermectine plus élevées que les nématodes ou les arthropodes pour être affectés [38].

De plus, le poids moléculaire important de la molécule explique qu'elle passe difficilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cela permet d'utiliser l'ivermectine avec plus de sécurité chez les mammifères [39].

La pharmacodynamie de la molécule est rappelée dans le **Tableau 2**.

Poids moléculaire	élevé
	lipophile soluble dans la plupart des solvants organiques mais insoluble dans l'eau
	se lie à 93 % aux protéines
Métabolisme	hépatique
Pic plasmatique	4 à 5 heures après l'ingestion pic de concentration dans le sébum, la sueur et les squames 8 heures après la 1 ^{ère} dose
½ vie plasmatique	molécule : entre 12 et 24 heures métabolites : 3 jours environ
Excrétion	fèces moins de 1% dans les urines
	pas d'interaction médicamenteuse connue

Tableau 2 : Pharmacodynamie de l'ivermectine.

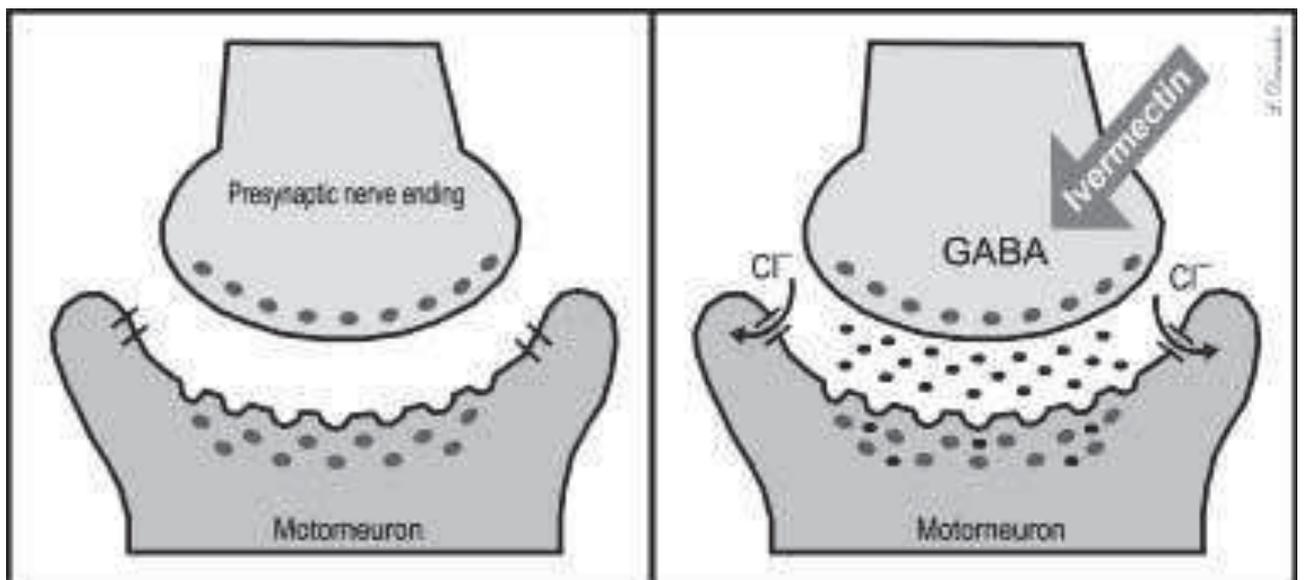


Figure 10 : Action de l'ivermectine sur un canal chlorure GABA-dépendant localisé sur une synapse d'un parasite.

La fixation de l'ivermectine sur la zone présynaptique entraîne l'augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure et l'inhibition de l'influx nerveux entre les neurones [40].

Le SNC possède trois barrières qui régissent les échanges entre les compartiments tissulaires et liquidiens (**Figure 11**) [41] :

- **la barrière hémato-liquidienne**, qui sépare le compartiment sanguin du liquide céphalo-rachidien (LCR). Elle est retrouvée au niveau des villosités arachnoïdiennes et des plexus choroïdes.

- **la barrière liquido-tissulaire** entre le LCR et le parenchyme cérébral. Elle est constituée par l'épendyme ventriculaire et la pie mère.

- **la barrière hémato-encéphalique (BHE)** qui sépare le compartiment sanguin de l'espace extra-cellulaire cérébral. Elle est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales au niveau des capillaires cérébraux, unies par des jonctions serrées et étanches (**Figure 12**).

Ces jonctions serrées sont des structures complexes qui limitent le passage des ions et des petites molécules hydrophiles. Elles sont la principale cause de la faible perméabilité de la BHE.

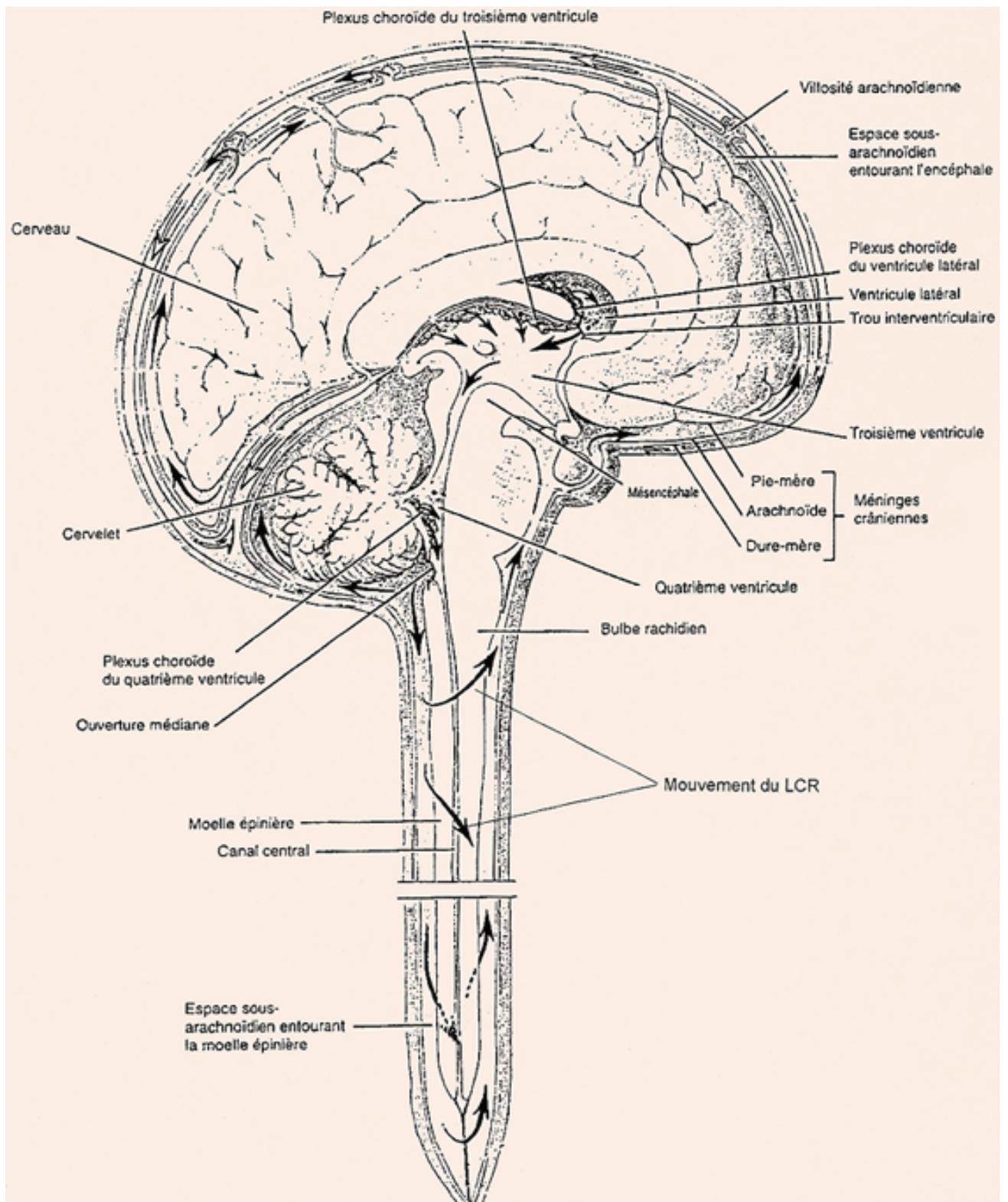


Figure 11 : Coupe de l'encéphale et des ventricules chez l'homme (les flèches représentent la circulation du LCR) [42].

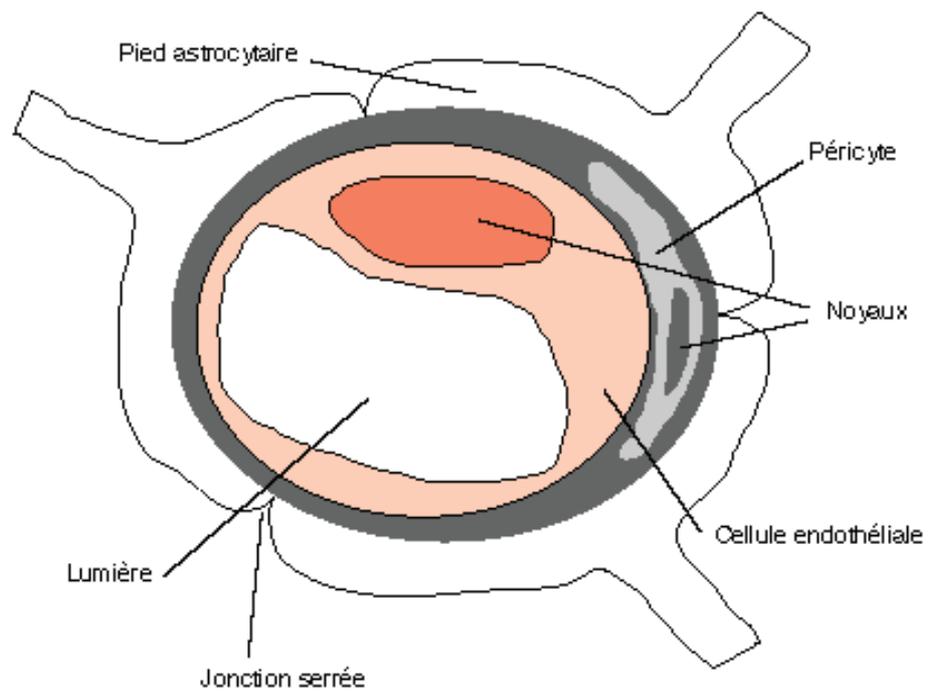


Figure 12 : Représentation schématique des éléments de la BHE [43].

Les barrières hémato-liquidienne et liquido-tissulaire ont été peu étudiées sur le plan de la pharmacodynamie des médicaments. De plus, la surface vasculaire cérébrale de la BHE est 5000 fois plus importante que celle de la barrière hémato-liquidienne [41].

En conditions normales, la barrière hémato-encéphalique assure un environnement extrêmement contrôlé en limitant les mécanismes de transport des molécules à travers la membrane des cellules endothéliales [44].

Des transporteurs d'efflux participent à la protection de l'organisme en s'opposant à la pénétration de certaines substances à travers la BHE.

Chez l'homme, la **P-glycoprotéine (P-gp)** est un élément clé de la BHE.

C'est un transporteur d'efflux transmembranaire de 170 kDa, trouvé sur la face luminale des cellules endothéliales des capillaires de la BHE [45,53,46].

Elle est découverte en 1975 par Juliano et Ling et permet de comprendre la résistance de cellules tumorales cérébrales de mammifères à certains médicaments anticancéreux [47].

Elle est également mise en évidence dans de nombreux tissus qui participent au métabolisme des médicaments et qui constituent des barrières de protection de l'organisme : les cellules de la lumière intestinale, les hépatocytes, les cellules proximales rénales [48].

La P-gp agit par un mécanisme de capture/excrétion active, donc de transfert actif en dehors du cerveau (« pompe énergie dépendante »), en utilisant l'ATP comme source d'énergie.

Son rôle est de refouler activement les molécules lipophiles qui auraient pu passer à travers la membrane des cellules endothéliales [44].

Les molécules pouvant être transportées par la P-gp sont hydrophobes et de masse moléculaire élevée (de 250 à 1250 Da) [44]. L'ivermectine est un excellent substrat de la P-gp [49].

Il semble difficile d'affirmer, contrairement à ce qui a été rapporté dans le rapport du Haut Conseil de la Santé Publique en novembre 2012, que l'ivermectine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique des mammifères [26]. En effet, il semble préférable de préciser que la molécule peut pénétrer cette barrière. Elle passe la membrane externe de l'endothélium capillaire, puis est systématiquement captée par la cellule endothéliale et est excrétée activement par la P-glycoprotéine dans le plasma.

Ainsi, par son processus d'efflux, sa localisation, sa forte expression sur la BHE et sa non spécificité de substrat, la P-gp participe à la protection et à la détoxification du SNC de l'homme vis à vis de substances potentiellement neurotoxiques [50].

Elle est codée chez l'homme par le gène multi-drug resistance **Mdr1**, situé sur le bras long du chromosome 7q21 [41].

E. Utilisation de l'ivermectine

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'ivermectine est prescrite dans la gale en dose orale unique, à 200 µg par kg de poids corporel.

L'ivermectine agissant sur le système nerveux des acariens, il est supposé qu'elle puisse agir sur les larves et les nymphes également [26]. Cependant, elle n'aurait pas a priori d'activité ovicide car le SNC n'est pas formé [29]. Les œufs des sarcoptes mettant 4 jours environ pour éclore, une nouvelle prise d'ivermectine est fortement conseillée 7 à 10 jours après la première dose (avis d'expert) [26,51,52]. Malgré un faible niveau de preuve, la deuxième dose serait plutôt à réaliser 8 jours plus tard [26].

D'après les études, après une prise d'ivermectine le taux de guérison à la deuxième semaine ne dépasse pas 70 à 75%. Il atteint 90 à 95% après deux prises [26].

De plus, selon les RCP, le patient ne doit pas prendre de nourriture deux heures avant et après l'administration. En effet, l'influence de l'alimentation est mal connue et l'absorption par la muqueuse digestive pourrait être significativement augmentée après un repas riche en graisses.

En 2002, une étude de Guzzo et al montrait que son absorption après un repas riche en graisses était 2.5 fois plus importante que chez le sujet à jeun [53].

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés peuvent être écrasés.

Selon les recommandations du laboratoire, la guérison n'est définitive qu'après 4 semaines du traitement.

Bien que sa sécurité d'emploi n'ait pas été établie chez le nourrisson de moins de 15 kg,

- l'utilisation massive de l'ivermectine chez des millions de personnes lors des campagnes de traitement de l'anguillulose et de l'onchocercose [54],

- l'absence d'effets secondaires sévères décrits chez l'enfant de moins de deux ans dans les grandes études de parasitologie pour des parasitoses tissulaires potentiellement sévères, même si les données sont peu précises,

- son autorisation chez la femme enceinte quel que soit le terme,

- le fait que sa non-indication chez le nourrisson soit plutôt liée à l'absence d'études par les grands laboratoires plutôt qu'à une véritable contre-indication [55],

nous ont amenés à prescrire cette molécule en consultation de Dermatologie, à des nourrissons pesant moins de 15 kg, ayant une gale particulièrement récalcitrante ou récidivante. Les parents avaient reçu une information éclairée.

Ces petits patients ont été considérés en impasse thérapeutique car il était difficile de proposer une nouvelle application locale de scabicide étant donné l'importance et la gravité de leurs signes cliniques.

Il nous a paru nécessaire d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement par une étude rétrospective des nourrissons pris en charge entre le 1^{er} janvier 2009 et le 1^{er} mars 2013 au CHU de Rouen.

En accord avec le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest I, cette étude observationnelle, rétrospective et non interventionnelle ne relevait pas de l'avis préalable du comité d'éthique.

III - PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, dans le service de Dermatologie du CHU de Rouen, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 1^{er} mars 2013.

Les dossiers des enfants de moins de deux ans ayant consulté dans le service de Dermatologie à cette période ont été extraits du système informatique de l'hôpital et leur motif de consultation a été étudié.

La sélection des dossiers a été faite avec la limite d'âge de deux ans car d'après les courbes théoriques staturo-pondérales de l'enfant, le poids d'un enfant de 24 mois est normalement de moins de 15 kg. Hors c'est le poids en dessous duquel l'ivermectine n'est pas autorisée.

Cette limite d'âge a facilité nos recherches dans les dossiers des patients du CHU (**Figure 13**).

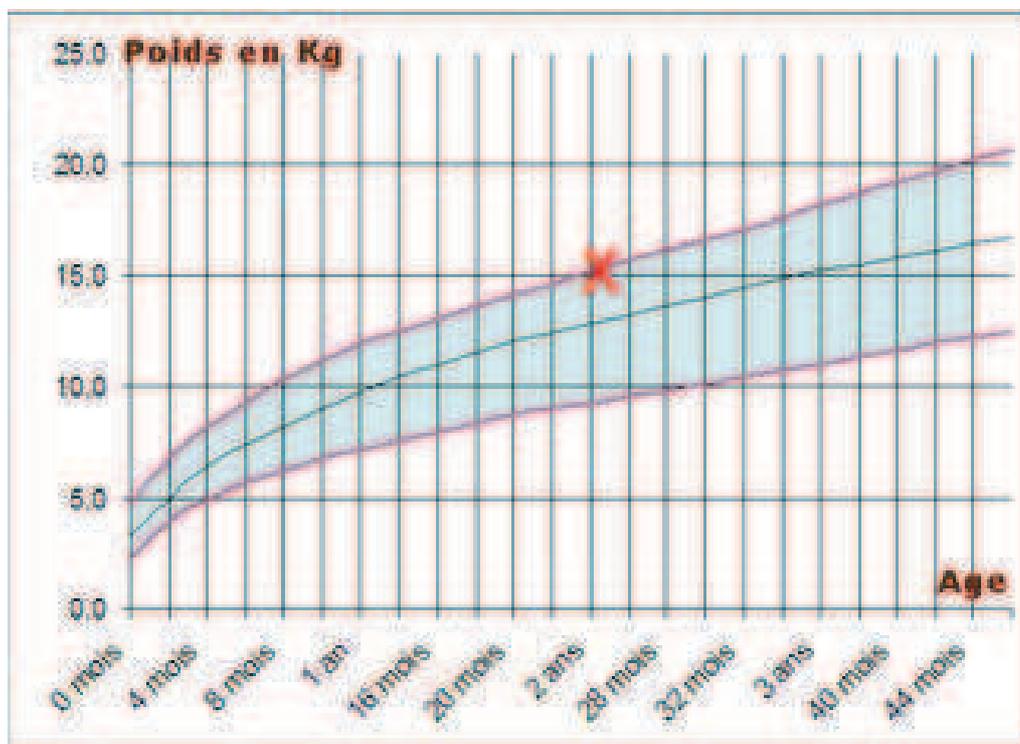


Figure 13 : La courbe staturo-pondérale de l'enfant.

1842 enfants de moins de deux ans ont consulté pendant cette période en consultation de Dermatologie au CHU de Rouen. Parmi ceux-ci, **257 nourrissons** ont été traités pour une gale, et **27 de ces 257 enfants** ont reçu un traitement par ivermectine.

La décision de débiter un traitement par ivermectine avait reposé sur :

- un diagnostic de gale certain, fait par un dermatologue sur la présence des trois critères suivants :
 - i) une histoire de prurit et/ou l'observation de signes cliniques dans l'entourage du nourrisson
 - ii) des signes cliniques en faveur d'une gale chez le nourrisson, c'est-à-dire un prurit, et/ou des sillons, des bulles, des pustules sur les paumes et les plantes, et/ou des nodules
 - iii) la visualisation du parasite par l'examen dermoscopique
- la notion d'échec d'au moins deux traitements topiques par benzoate de benzyle (Ascabiol®) ou pyréthrianoïde de synthèse (Sprégal®) correctement appliqués
- l'obtention de l'accord des parents après information éclairée sur l'emploi hors AMM de la molécule.

La date de fin d'étude a été choisie afin d'avoir un recul de suivi de 3 mois, jugé suffisant pour établir l'efficacité et recueillir d'éventuels effets secondaires de l'ivermectine.

Tous les enfants avaient reçu un traitement par ivermectine per os à 200 µg/kg, donné initialement et 14 jours après la 1^{ère} dose. Ils pesaient tous moins de 15 kg.

A cause du caractère récalcitrant de la gale et de la prescription hors AMM, un rendez-vous de consultation en Dermatologie avait été prévu un mois après le traitement de gale pour évaluer l'efficacité, et pour interroger les parents sur la survenue d'effets secondaires potentiels connus de l'ivermectine (céphalée, troubles du sommeil, malaise, vertige, convulsions, flush, confusion, majoration du prurit ou autre...).

La guérison était définie par la disparition complète du prurit et des lésions cutanées.

Les parents avaient été informés de la nécessité de signaler d'éventuels effets secondaires. Ils avaient été joints par téléphone trois mois après la première dose d'ivermectine pour vérifier qu'aucun nouvel effet indésirable n'était survenu.

Méthode :

Le pharmacien du nourrisson avait préparé des gélules d'ivermectine à 200 µg/kg de poids corporel, en accord avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Il avait utilisé pour cela les comprimés commercialisés d'ivermectine.

Le plus souvent, les parents avaient mélangé les gélules avec l'alimentation habituelle.

Les membres de l'entourage du même cercle avaient été traités dans le même temps par deux doses d'ivermectine à 200 µg/kg. Une désinfection du linge et de la literie utilisés les 7 jours précédents avait été réalisée par lavage à 60°C ou par mise en présence d'un insecticide dans un sac plastique gardé fermé 72 heures, puis ils avaient été lavés.

Aucun nourrisson n'avait dans son entourage de proche pesant moins de 15 kg et ayant reçu également la molécule. Des recommandations écrites avaient été données aux parents des nourrissons pour détailler le traitement.

Aucun examen biologique n'avait été effectué en l'absence de point d'appel clinique.

IV - RÉSULTATS

257 nourrissons de moins de deux ans ont été vus en consultation de Dermatologie au CHU de Rouen pour un motif de gale entre le 1^{er} janvier 2009 et le 1^{er} mars 2013.

27 nourrissons (14 garçons et 13 filles) sur les 257 ont été traités par ivermectine, soit 10.5% des nourrissons (cf **Tableau en annexe** : les caractéristiques des nourrissons de notre série).

- L'**âge médian** était de 10 mois (extrêmes : 3 à 22 mois).
- Le **poids médian** était de 8,5 kg (extrêmes : 5 à 15 kg).
- Des **traitements locaux** avaient été réalisés préalablement sans guérison clinique (**Tableau 3**).

Traitement local reçu	Asc x 2	Asc x 3	Asc x 4	Asc x 5	Asc >10	Spr x 1 et Asc x 1	Spr x 2	Spr x 3
Nombre d'enfants	12	3	2	4	1	2	1	2

Tableau 3 : Les traitements topiques réalisés avant de débiter le Stromectol[®].

Asc = Ascabiol[®]
Spr = Sprégal[®]

- La **durée médiane** de la gale avant le traitement par ivermectine était de 3 mois (extrêmes : 1 à 12 mois).

Lors de la réévaluation clinique après un mois (M1) (Figure 14) :

- 21 nourrissons sur les 27 (77.8%) étaient revus en consultation de Dermatologie, 3 nourrissons n'étaient pas revenus, mais les parents étaient joints par téléphone et 3 enfants étaient perdus de vue.

- 19 enfants sur 27 étaient guéris lors de la réévaluation à M1.

- 5 nourrissons sur 27 n'étaient pas guéris lors de la réévaluation clinique à M1.

- 3 nourrissons sur 27 étaient perdus de vue et considérés comme des échecs.

Le taux de guérison était de 70.3% (19/27) après le 1^{er} mois.

Le délai exact de guérison était difficile à définir précisément dans cette étude rétrospective car cela aurait nécessité des évaluations précises durant le mois suivant le traitement par ivermectine.

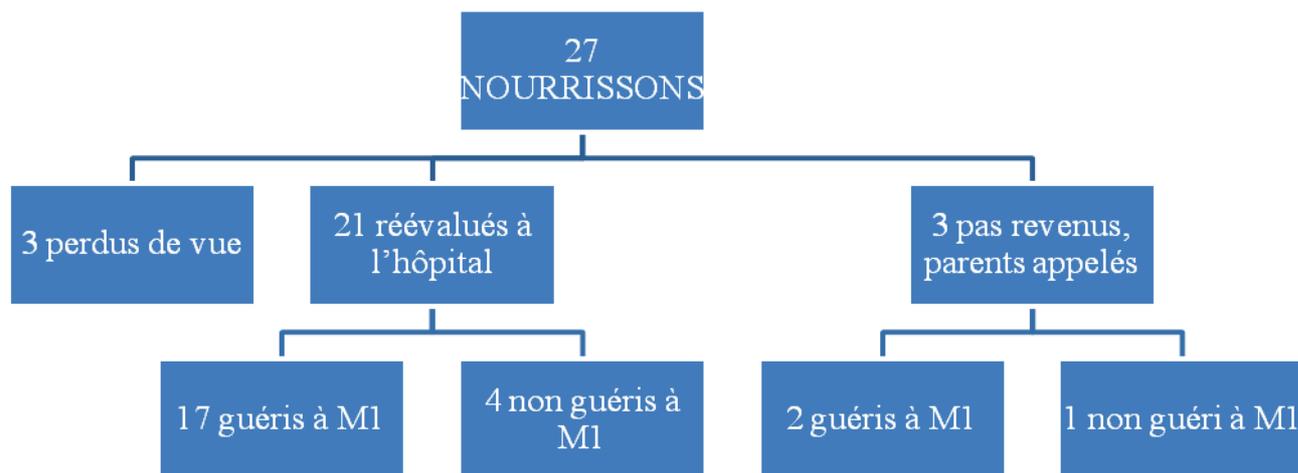


Figure 14 : Organigramme

Après interrogatoire des parents :

Tous les enfants avaient ingéré correctement la molécule à 15 jours d'intervalle.

Quelques effets indésirables étaient rapportés par les parents :

- Un enfant a eu un épisode de vomissement quelques minutes après la première prise de Stromectol® (à noter que la mère rapportait également une virose type gastro entérite à cette période dans le foyer familial).
- Quatre nourrissons ont eu un renforcement de l'eczéma dans les suites du traitement.
- Un nourrisson a présenté une xérose cutanée.
- Un enfant s'est gratté intensément dans les jours qui suivaient l'ingestion de la molécule.
- Un parent a rapporté dans les jours qui suivaient la prise, une agitation chez son enfant qui semblait plus nerveux et irritable, sans survenue de convulsion ou de trouble neurologique.

Suite à l'appel téléphonique au 3^{ème} mois, aucun nouvel effet indésirable n'était rapporté par les parents des nourrissons.

V - DISCUSSION

1. Efficacité de l'ivermectine

L'ivermectine est le traitement de référence de la gale des adultes dans de nombreux pays [56].

Environ 45 millions de personnes originaires de plus de 30 pays différents ont reçu plus de 150 millions de doses d'ivermectine [57].

Plusieurs essais comparatifs ont été réalisés pour définir l'efficacité de la molécule dans la gale, mais les résultats sont difficiles à interpréter car les critères d'évaluation étaient variables (clinique ou clinique + examen parasitologique).

De plus, il est parfois difficile d'apprécier objectivement la guérison de la gale car le prurit peut persister quelques semaines après le traitement pour diverses raisons (irritation cutanée due au traitement, persistance de la gale à cause d'un traitement insuffisant, hyperkératose, parasitophobie, autre cause de prurit masquée par la gale (dermatite atopique chez l'enfant), réinfestation, réinfection...).

A. Chez l'adulte

L'ivermectine a montré son efficacité dans la gale commune du sujet immunocompétent.

En 1993, dans une étude randomisée, contrôlée, 29 patients recevaient une dose de 200 µg/kg d'ivermectine pour une gale, versus 26 patients qui recevaient un placebo. Après 7 jours, 23

patients sur 29 (79%) du groupe ivermectine étaient cliniquement guéris contre 4 sur 26 (15%) des patients du groupe placebo, ce qui était statistiquement significatif [58].

L'efficacité d'une dose optimale de 200 µg/kg pour traiter une gale non compliquée était retrouvée par la suite [59,60,61].

L'intérêt d'une 2^{ème} dose a été évoqué. Dans une étude ouverte portant sur 19 malades, aucun d'entre eux n'avait de symptômes après la 2^{ème} dose d'ivermectine à 200 µg/kg réalisée 8 jours plus tard. 7 patients sur les 19 notaient une augmentation du prurit 24 à 72 heures après la 1^{ère} dose. 3 patients avaient une éruption vésiculo-pustuleuse entre J2 et J4 [62].

L'ivermectine a montré une efficacité identique, voire supérieure contre traitement local pour traiter la gale [63].

En 1999, dans une étude randomisée, prospective, contrôlée, en double aveugle, il n'y avait pas de différence significative concernant la guérison de 53 malades atteints de gale, ayant reçu soit un traitement par ivermectine à 200 µg/kg en prise unique, soit une application de lindane à 1%. Les effets secondaires étaient modérés et transitoires dans les deux groupes [64].

Une étude randomisée en double aveugle en Polynésie française, comparait deux applications de benzoate de benzyle à 10% chez 23 malades, à une prise unique d'ivermectine à 100 µg/kg chez 21 malades. Il s'agissait d'une faible dose par rapport à celle recommandée de 200 µg/kg. Au 30^{ème} jour, 70% des patients du 1^{er} groupe et 48% des patients du 2nd groupe étaient guéris. Cependant, la différence observée n'était pas statistiquement significative [65].

Dans une étude contrôlée, randomisée, portant sur 200 malades, le groupe recevant l'ivermectine à 200 µg/kg avait un taux de guérison à un mois de 82,6%, et celui qui avait eu une application de lindane à 1% avait un taux de guérison de 44,44%. La différence était statistiquement significative [66].

La molécule a aussi montré son efficacité dans la gale commune du malade infecté par le VIH.

Dans l'étude de Meinking et al, 11 patients en bonne santé et 11 patients atteints par le VIH recevaient la molécule pour une gale. Un mois après une dose unique de 150 à 200 µg/kg d'ivermectine, aucun des patients en bonne santé n'avait de gale et 8 des patients séropositifs sur 11 (73%) étaient guéris (clinique et examen parasitologique) [59].

En cas de gale sévère ne répondant pas au traitement ou de gale profuse ou croûteuse, il est recommandé d'associer un traitement par voie locale à l'ivermectine [28].

Dans une étude concernant 20 malades atteints de gale kératosique résistant au traitement topique, le taux de guérison était de 40% (8/20) après une dose d'ivermectine associée à une application locale de perméthrine à 5% et à un traitement kératolytique. La réalisation de trois doses d'ivermectine à 15 jours d'intervalle permettait la guérison de 8 patients sur 10 [67].

Des résistances à la molécule étaient rapportées après environ 20 années d'utilisation.

Des altérations de la structure du gène de la P-glycoprotéine ou de sa transcription étaient décrites chez des nématodes de moutons résistants à l'ivermectine [68].

Une autre explication de la résistance était la possible apparition de mutations des gènes codant les canaux chlorure glutamate-dépendants qui modulent l'activité de l'ivermectine, sous la pression de sélection de la molécule [68,69].

Des résistances étaient observées chez des arthropodes lors d'expériences en laboratoire.

Chez l'homme, deux cas de résistances au sarcopte étaient rapportés : les patients avaient reçu pour l'un 30 doses d'ivermectine en 4 ans, et pour l'autre 58 doses en 4 ans et demi, suggérant l'induction d'une résistance par un traitement répété [69]. Les deux malades appartenaient à une communauté aborigène d'Australie où la gale sévit de manière endémique.

Les mécanismes de résistance à l'ivermectine doivent encore être élucidés.

Il persiste des questions concernant la dose optimale requise et les conséquences d'une utilisation massive de la molécule dans l'émergence de gales résistantes [70].

B. Chez le nourrisson

Dans notre étude, nous avons observé un taux de guérison de 70.3% (19 sur les 27 nourrissons traités), lors de la réévaluation clinique du 1^{er} mois, chez des enfants qui n'avaient pas répondu à au moins deux traitements scabicides locaux standard correctement réalisés.

Cela nous apparaît être un très bon résultat thérapeutique, ce d'autant que l'échec chez les huit autres nourrissons pourrait être lié à une re-contamination, plus qu'à un échec du traitement par ivermectine lui-même.

Dans notre série, les parents ont dû mélanger le plus souvent la molécule aux aliments pour faciliter l'ingestion. Cela n'a pas, semble-t-il, modifié l'efficacité de la molécule. Il avait été

choisi de donner la 2^{ème} dose 14 jours après la première, ce qui a donné de bons résultats thérapeutiques.

Le bénéfice de l'ivermectine dans la gale a été rapporté chez l'enfant dans quelques études. Mais à notre connaissance, aucune grande série n'a été réalisée chez les nourrissons.

Deux séries, dans lesquelles les enfants et les nourrissons n'étaient pas différenciés, montraient l'utilisation de l'ivermectine dans la gale.

Il s'agit d'une étude au Vanuatu, dans le Pacifique sud, où la gale est un problème de santé publique. 80 enfants âgés de 6 mois à 14 ans recevaient un traitement par benzoate de benzyle à 10%, ou par ivermectine per os, en dose unique à 200 µg/kg. Après trois semaines, le taux de guérison était de 56% avec l'ivermectine et de 51% avec le benzoate de benzyle. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Aucun effet secondaire n'était relevé avec ces traitements, sauf l'observation de plus de réactions cutanées avec le benzoate de benzyle [71].

L'autre étude se déroulait à Mexico. 18 enfants âgés de 14 mois à 17 ans étaient traités par ivermectine, donnée à une dose allant de 150 à 200 µg/kg, pour une gale ou une larva migrans cutanée. 15 étaient guéris après la 1^{ère} dose d'ivermectine et 3 avaient une gale profuse et nécessitaient une 2^{ème} dose. Aucun effet indésirable n'était rapporté [72].

Nous avons identifié plusieurs cas cliniques qui rapportent son utilisation avec d'excellents résultats chez des enfants, sans effet secondaire [73,74,75].

La molécule était employée chez une enfant de 10 ans atteinte de VIH et chez une enfant de 15 ans présentant un syndrome de Down, avec une excellente efficacité et tolérance [76].

Un garçon de deux ans atteint de gale norvégienne, qui n'avait pas répondu à un traitement topique, tolérait parfaitement l'ivermectine per os à 200 µg/kg et ne présentait aucune récurrence durant les 5 mois de suivi [77].

Une fille de 11 ans, atteinte d'une gale profuse, était guérie suite à un traitement par ivermectine. Elle présentait un œdème de la face après la 1^{ère} dose, mais aucun effet secondaire après la 2^{ème} [78].

Un garçon de 4 ans prenait par inadvertance une dose inconnue d'ivermectine préparée pour une utilisation sur un animal. Il demeurait asymptomatique, ce qui renforçait l'impression du haut seuil de tolérance de la molécule [79].

Aucun effet indésirable sérieux n'était rapporté dans un programme de masse contre la gale, chez des enfants de plus de 15 kg dans les îles Salomons [80].

La molécule a également montré son efficacité pour traiter les poux [81].

Chosidow et al comparaient en 2010, en double aveugle, l'utilisation d'ivermectine per os à la dose de 400 µg/kg, à une lotion de malathion (insecticide organophosphoré) à 0,5% à J1 et J8, chez des enfants porteurs de poux. Ils avaient résisté à un traitement topique réalisé 2 à 6 semaines avant le début de l'étude. Les enfants avaient tous plus de deux ans et pesaient plus de 15 kg. On observait une efficacité significativement supérieure de l'ivermectine en comparaison au malathion [82].

2. Tolérance de l'ivermectine

La molécule a été très bien tolérée dans notre série de nourrissons. Des effets indésirables bénins et transitoires ont été observés.

Cependant, certains effets indésirables comme les maux de tête ou les nausées, très subjectifs, étaient difficiles à évaluer par l'entourage du nourrisson.

Les données biologiques, comme les fonctions hépatiques ou rénales n'ont pas été étudiées dans notre série pour rechercher d'éventuelles modifications, ce qui a pu nous faire sous-estimer certains effets secondaires possibles de la molécule.

Les effets secondaires les plus sévères de l'ivermectine ont été rapportés dans le cadre de traitements d'onchocercose ou de filariose. Ils sont liés au décès du parasite et à la réaction aux microfilaries mortes, plutôt qu'à une réaction au médicament [83]. L'intensité de ces effets indésirables semble corrélée à l'importance de la charge sanguine en microfilaries avant le traitement.

Ainsi, des encéphalites graves ont été rapportées chez des sujets infectés par la Loa Loa.

Cette réaction aux microfilaries mortes, même si elle n'a semble-t-il, jamais été décrite avec le traitement de gale, pourrait également expliquer l'exacerbation d'eczéma et de prurit qui a été constatée par les parents chez certains nourrissons de notre étude.

Les effets secondaires rapportés dans les RCP de la molécule utilisée pour la gale sont une exacerbation transitoire du prurit en début de traitement, une éosinophilie transitoire, une anomalie de la fonction hépatique avec une augmentation transitoire des transaminases et des PAL, une hématurie, une éruption cutanée, de très rares nécrolyses épidermiques toxiques et syndromes de Stevens-Johnson.

Par ailleurs, des volontaires sains recevaient des doses d'ivermectine allant jusqu'à dix fois la dose recommandée de 200 µg/kg. La tolérance était excellente et les paramètres pharmacocinétiques restaient similaires [53].

Après avis du centre de pharmacovigilance (CPV) de Rouen, lorsque l'on interroge la base nationale de pharmacovigilance sur les effets indésirables neurologiques observés chez les enfants pesant moins de 15 kg, un cas est rapporté concernant un enfant de 21 mois qui présentait des hématomes après un accident de voiture (CPV de Caen).

Il avait reçu de l'ivermectine pour une gale 9 et 2 jours avant l'apparition des hématomes.

Cependant l'imputabilité de la molécule a été considérée comme douteuse. Aucun autre effet secondaire neurologique n'a été rapporté chez des enfants de moins de 15 kg.

3. Toxicité potentielle de la molécule

Le passage de l'ivermectine à travers la barrière hémato-encéphalique du nourrisson n'est pas connu. C'est une des raisons pouvant expliquer l'absence d'AMM chez l'enfant de moins de 15 kg, car cette molécule pourrait avoir une potentielle toxicité neurologique.

C'est cette toxicité que nous redoutions principalement en prescrivant la molécule, ce d'autant que plusieurs éléments pourraient être en faveur :

- ✓ **La toxicité neurologique de la molécule a été rapportée chez des personnes âgées traitées par ivermectine et ayant potentiellement une altération de la BHE.**

En avril 1997, un article paru dans le Lancet mettait en évidence la survenue d'un nombre excessif de décès dans une cohorte de 47 patients d'un service de psychiatrie [84]. Ils avaient reçu un traitement local contre la gale par crotamiton, puis par lindane et une dose orale d'ivermectine. 15 des 47 malades mourraient dans les 6 mois. Le décès était précédé de troubles du comportement (anorexie, léthargie). Aucune autopsie n'était réalisée et leurs médicaments habituels n'étaient pas connus.

Cependant ces résultats étaient controversés par la suite car il y avait un biais majeur et des facteurs confondants, les malades ayant de nombreux troubles neurologiques ayant pu causer le décès.

Aucune preuve d'augmentation des décès après un traitement par ivermectine n'était retrouvée dans d'autres études réalisées chez des personnes âgées [85,86,87].

La Food and Drug Administration a réalisé une synthèse des potentiels effets secondaires de la molécule et n'a pas retenu cette association [88].

- ✓ **Des réactions paradoxales ont été observées chez des chiens de race colley recevant des doses normales d'ivermectine, qui mouraient avec des signes de neurotoxicose sévères.**

Les vétérinaires remarquaient que ces chiens présentaient des signes de toxicité à des doses d'ivermectine de 100 µg/kg.

L'étude du gène Mdr1 codant la P-glycoprotéine de ces chiens de race colley mettait en évidence une mutation la rendant non fonctionnelle [89]. Son analyse montrait que la différence entre la sensibilité et l'insensibilité à l'ivermectine était due à une délétion homozygote 4 bp du 4^{ème} exon de l'ADN du gène [90].

Les doses d'ivermectine mesurées dans leurs cerveaux étaient 10 à 100 fois supérieures à celles des chiens sans mutation ayant reçu la même dose. La molécule s'accumulait dans le cerveau et entraînait le décès (**Figure 15**) [91].

En 1994, Schinkel et al ciblaient le gène Mdr1 et produisaient une lignée de souris déficientes en P-glycoprotéine [92,93].

Après exposition à l'ivermectine, ces souris présentaient des réactions de toxicité et mourraient. L'analyse des concentrations d'ivermectine dans leur cerveau montrait des taux très élevés, jusqu'à 80 à 90 fois ceux des souris ayant une P-gp fonctionnelle.

Ainsi, la toxicité neurologique observée chez les chiens colley et les souris était due à une mutation du gène Mdr1.

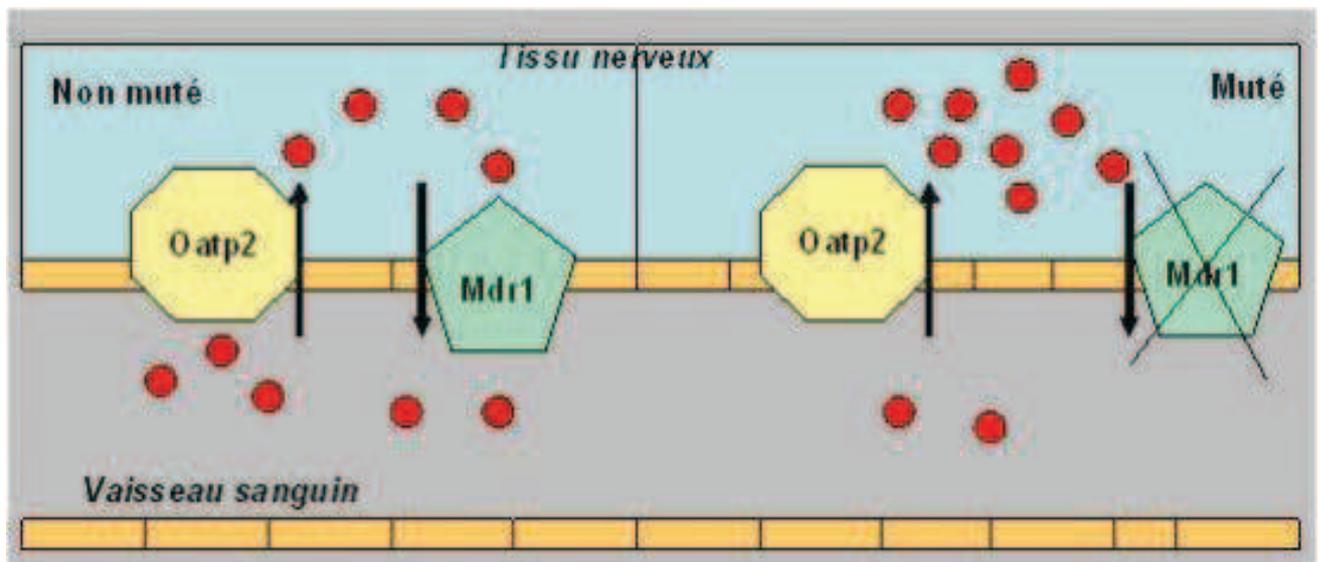


Figure 15 : Passage de l'ivermectine à travers la BHE.

Sur le schéma «Non muté», le transporteur Mdr1 joue le rôle de barrière. Le médicament est repoussé vers le compartiment sanguin afin de protéger le tissu nerveux.

Sur le schéma «Muté», les substances médicamenteuses ne sont plus repoussées vers le compartiment sanguin et s'accumulent dans le tissu nerveux [89].

Par la suite, un polymorphisme du gène codant la P-gp des cellules cancéreuses humaines a été rapporté in vitro [94], puis des mutations du gène Mdr1 ont été mises en évidence chez l'homme.

Plus de 4000 volontaires ont eu un génotypage de Mdr1, sans que des réarrangements majeurs du gène semblables à ceux observés chez les chiens de race colley ou les souris ne soient observés. Des polymorphismes nucléotidiques ont été mis en évidence, avec des variabilités selon l'ethnie [95].

La plupart des mutations observées étaient silencieuses, mais il était montré par exemple, que la mutation SNP C3435T était associée à la diminution de 50% de l'expression de la P-gp intestinale et à une augmentation de l'absorption intestinale et des concentrations plasmatiques de la digoxine [96].

Cependant, chez l'homme, aucune mutation du gène Mdr1 à l'origine d'une altération des fonctions de la P-glycoprotéine localisée sur la BHE n'a été rapportée à ce jour [95].

Macdonald et al ont évalué par un travail statistique que la fréquence d'une telle mutation serait très rare dans la population humaine du fait de la nécessité d'un déficit homozygote du gène Mdr1 [95]. Cependant, l'analyse de 4000 volontaires ne semble pas être un échantillon suffisant pour pouvoir conclure avec certitude à une absence de mutation chez l'homme.

Dans une étude en 2005, Brunner et al analysaient par un scanner couplé à la tomographie à émission de positons, le passage cérébral du C-vérapamil, connu pour se lier à la P-gp. L'étude effectuée chez des volontaires sains ayant des génotypes différents de la P-gp ne montrait aucune différence de passage de la molécule [97].

- ✓ **L'ivermectine n'est pas autorisée chez le nourrisson de moins de 15 kg, possiblement du fait d'une immaturité supposée de la BHE, liée à une potentielle perméabilité passive ou à des systèmes de détoxification non matures.**

Les nourrissons sont le plus souvent exclus des études faites pour établir l'efficacité et la tolérance de nouveaux médicaments, pour des raisons éthiques, médico-légales, techniques et économiques. Actuellement, près de 80% des médicaments employés chez les adultes n'ont pas obtenu d'autorisation en pédiatrie [98]. Le cerveau en développement est forcément immature mais il est nécessaire de comparer le statut fonctionnel de la BHE du nourrisson à celui des adultes. Cette immaturité supposée de la BHE du nourrisson est souvent reprise mais repose sur peu de certitudes [99].

Certaines données semblent rassurantes.

En effet, certaines études rapportent **la présence de jonctions serrées très tôt au cours du développement humain** entre les cellules endothéliales de la BHE et entre les cellules épithéliales des plexus choroïdes, et la présence de jonctions à l'extérieur de la BHE non retrouvées chez l'adulte [99,100,101,102]. La perméabilité passive des molécules semble ainsi limitée. Il a été montré que ces jonctions permettent de limiter le passage de molécules de petit poids moléculaire et qu'elles fonctionnent très tôt au cours du développement [99].

Par ailleurs, des transporteurs spécifiques de protéines plasmatiques, plus actifs que chez l'adulte, ont été mis en évidence très précocement au cours du développement, sur les barrières cérébrales, avec un rôle sur l'entrée et la sortie des molécules [99].

De plus, des études immuno-histochimiques ont montré que **la P-glycoprotéine cérébrale apparaît tôt dans le développement humain**. Elle a été détectée dans les micro-vaisseaux cérébraux dès la 8^{ème} semaine de vie embryonnaire et permet de protéger le SNC du fœtus contre les substances neurotoxiques [103].

✓ La P-glycoprotéine est retrouvée sur les microvillosités placentaires du syncytiotrophoblaste dès le 1er trimestre [104].

Elle protège le fœtus des molécules potentiellement tératogènes et les ramène vers la circulation sanguine maternelle [104].

Des toxicités ont été observées chez des fœtus de souris n'ayant pas de P-glycoprotéine placentaire maternelle fonctionnelle. Suite à une exposition à l'ivermectine, 100% des fœtus de souris dont les mères avaient un déficit homozygote de la P-gp avaient des fentes palatines, et 30% des fœtus s'il s'agissait d'un déficit hétérozygote [105].

Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve que le polymorphisme du gène Mdr1 chez l'homme puisse affecter l'expression de la P-gp localisée sur le placenta et qu'il ait des conséquences cliniques [104].

Le centre de référence des médicaments tératogènes considère que l'ivermectine peut être administrée chez des femmes enceintes quel que soit le terme de la grossesse.

Moins de 2% de son taux est mesuré dans le lait maternel. L'ivermectine ne doit être donnée aux mères allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru par le nourrisson. Par précaution, elle est administrée une semaine après la naissance de l'enfant.

Des centaines de femmes enceintes, ignorant leur grossesse ont été traitées et aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nouveaux nés dont les mères avaient eu le traitement pour une anguillulose ou une onchocercose [106].

Au Libéria, aucune augmentation d'effets secondaires (avortements, anomalies congénitales, mort-nés, mortalité infantile), n'a été constatée chez les 203 enfants dont les mères avaient eu le traitement pendant leur grossesse [107].

Des résultats similaires ont été observés au Ghana, chez des nouveaux nés de mère traitées contre une filariose lymphatique [108].

Dans une campagne de traitement contre la gale au Mali, des femmes enceintes qui avaient reçu la molécule par inadvertance n'ont pas eu d'effet indésirable [109].

VI - CONCLUSION

Notre étude rétrospective collige 27 observations de nourrissons de moins de 15 kg qui ont reçu un traitement par ivermectine pour une gale persistant après au moins deux traitements locaux scabicides correctement réalisés.

Nous avons constaté un taux de guérison satisfaisant de 70.3% (19/27), évalué un mois après le traitement. Les effets indésirables de la molécule étaient bénins et transitoires : exacerbation d'eczéma et de prurit, xérose cutanée, vomissement, agitation.

Cependant, les limites principales de notre étude sont le caractère rétrospectif et le nombre restreint d'enfants inclus, puisque nous avons choisi de traiter les enfants les plus sévèrement atteints uniquement, soit 27 nourrissons sur les 257 vus pour une gale durant cette période.

Chez l'adulte, les connaissances actuelles sur la molécule elle-même, sa tolérance clinique et les moyens de détoxification du cerveau, sont des facteurs rassurants quant à la neurotoxicité de la molécule.

Chez le nourrisson, les études disponibles sont en faveur de la présence des mêmes systèmes cérébraux de détoxification que ceux de l'adulte.

Les données cliniques de pharmacologie et de pharmacovigilance plaident donc en faveur d'une prescription possible chez le petit enfant de moins de 15 kg, porteur de gale récidivante et/ou récalcitrante après un traitement standard local bien conduit. L'absence d'AMM pourrait être liée à l'absence d'études, plutôt qu'au risque théorique d'effets secondaires graves.

La prescription d'ivermectine per os chez le nourrisson pourrait permettre de limiter le risque de re-contamination intra-familiale. Cette molécule offre des avantages par rapport aux traitements locaux : sa grande efficacité, sa facilité d'emploi, la compliance, l'absence d'irritation locale, son remboursement par l'assurance maladie.

Cependant, cette prescription d'ivermectine chez le nourrisson doit rester très prudente en l'absence d'AMM et d'étude à plus grande échelle. Des recherches seraient utiles pour comprendre le mécanisme d'action de l'ivermectine et étudier la BHE du petit enfant et sa perméabilité.

En outre, la gale est une pathologie, qui est certes très répandue, mais qui ne présente pas de danger majeur pour le nourrisson et il faut réserver la prescription de l'ivermectine aux cas exceptionnels de maladie non contrôlée malgré les traitements topiques.

VII – BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bitar D, Thiolet J, Haeghebaert S, et al. La gale en France entre 1999 et 2010: augmentation de l'incidence et implications en santé publique. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:428-34.
- [2] Royer M, Latre C, Paul C, et al. Infantile scabies. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:876-81.
- [3] Orkin M. Scabies: what's new? *Curr. Probl. Dermatol.* 1995;22:105-11.
- [4] Bitar D, Castor C, Che D, Fischer A, Haeghebaert S, Thiolet J. La gale est-elle en augmentation en France? État des lieux à partir de diverses enquêtes régionales et nationales – 2008-2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2011. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>.
- [5] Pouessel G, Dumortier J, Lagrée M, et al. Scabies: a common infection in children. *Arch Pediatr.* 2012;19:1259-60.
- [6] Hay R, Steer A, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world, its prevalence, complications, and management. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:313-23.
- [7] Currie BJ, Carapetis JR. Skin infections and infestations in Aboriginal communities in northern Australia. *Australas. J. Dermatol.* 2000;41:139-43.
- [8] Hicks M, Elston D. Scabies. *Dermatol Ther.* 2009;22:279-92.
- [9] Nanda S, Reddy B, Ramji S, Pandhi D. Analytical study of pustular eruptions in neonates. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:210-5.
- [10] Dorton D, Kaufmann M. Palmoplantar pustules in an infant. Acropustulosis of infancy. *Arch Dermatol.* 1996;132:1365-6;1368-9.
- [11] Prins C, Stucki L, French L, Saurat J, Braun R. Dermoscopy for the in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Dermatology.* 2004;208:241-3.
- [12] Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, et al. Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad of Dermatol.* 2007;56:53-62.
- [13] Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol.* 1997;133:751-3.
- [14] Cabrera R, Agar A, Dahl M. The immunology of scabies. *Semin Dermatol.* 1993;12:15-21.

- [15] Van Neste D, Mrena E, Marchal G. Life cycle of scabies mite (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) studied by scanning electron microscopy (author's transl). *Ann Dermatol Venereol*. 1981;108:355-61.
- [16] [http://commons.wikipedia.org/wiki/File:Scabies_LifeCycle_\(French_version\).GIF](http://commons.wikipedia.org/wiki/File:Scabies_LifeCycle_(French_version).GIF)
- [17] Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*. 2010;362:717-25.
- [18] Arlian L, Morgan M, Neal J. Modulation of cytokine expression in human keratinocytes and fibroblasts by extracts of scabies mites. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69:652-6.
- [19] Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet*. 2000;355:819-26.
- [20] Reid H, Birju B, Holder Y, Hospedales J, Poon-King T. Epidemic scabies in four Caribbean Islands, 1981-1988. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84:298-300.
- [21] Streeton C, Hanna J, Messer R, et al. An epidemic of acute post-streptococcal glomerulonephritis among aboriginal children. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:245-8.
- [22] Wong L, Amega B, Connors C, et al. Outcome of an interventional program for scabies in an Indigenous community. *Med J Aust*. 2001;175:367-70.
- [23] Svartman M, Finklea J, Earle D, Potter E, Poon-King T. Epidemic scabies and acute glomerulonephritis in Trinidad. *Lancet*. 1972;29:249-51.
- [24] Hay R, Estrada Castanon R, Alarcon Hernandez H, et al. Wastage of family income on skin disease in Mexico. *BMJ*. 1994;309:848.
- [25] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France - Section maladies transmissibles - du 27 Juin 2003 relatif à la conduite à tenir devant un cas de gale. Disponible sur: www.sante.gouv.fr.
- [26] Haut Conseil de la Santé publique. Recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale. 9 Novembre 2012.
- [27] Disponible sur: <http://agmed.sante.gouv.fr>
- [28] Develoux M. Ivermectin. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131:561-70.
- [29] Castor C, Bernadou I. Epidémie de gale communautaire. Guide d'investigation et d'aide à la gestion. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. 2008.
- [30] Meinking T, Taplin D. Safety of permethrin vs lindane for the treatment of scabies. *Arch Dermatol*. 1996;132:959-62.
- [31] Haustein U, Hlawa B. Treatment of scabies with permethrin versus lindane and benzyl benzoate. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:348-51.

- [32] Lee B, Groth P. Scabies: transcutaneous poisoning during treatment. *Pediatrics*. 1977;59:643.
- [33] Campbell W. Ivermectin as an antiparasitic agent for use in humans. *Annu Rev Microbiol*. 1991;45:445-74.
- [34] Aziz M, Diallo S, Diop I, Lariviere M, Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*. 1982;2:171-3.
- [35] Scheriff J, Kotze A, Sangster N, Hennessy D. Effect of ivermectin on feeding by *Haemonchus contortus* in vivo. *Vet Parasitol*. 2005;128:341-6.
- [36] Geary T, Sims S, Thomas E, Vanover L, et al. *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx. *Exp Parasitol*. 1993;77:88-96.
- [37] Martin R. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet J*. 1997;154:11-34.
- [38] Lankas G, Gordon L. Ivermectin and Abamectin. Toxicology. Campbell WC editor. New York. 1989;89-112.
- [39] Schinkel A, Wagenaar E, Mol C, van Deemter L. P-Glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest*. 1996;97:2517-24.
- [40] Dourmishev A, Dourmishev L, Schwartz R. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*. 2005;44:981-8.
- [41] Vautier S, Fernandez C, Milane A, Lacomblez L, et al. ABCB1 (P-glycoprotein) and blood-brain barrier: role in neurological diseases and their treatments. *J Pharm Clin*. 2006;25:225-35.
- [42] Pham Y, Gimenez F. Capture, efflux et modulation du transport des médicaments au niveau cérébral. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2001;20:52-63.
- [43] Schlosshauer B. The blood-brain barrier: morphology, molecules, and neurothelin. *Bioessays*. 1993;15:341-6.
- [44] Copin JC, Gasche Y. Morphology and physiology of the blood-brain barrier. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22:202-14.
- [45] Cordon-Cardo C, O'Brien J, Casals D, Rittman-Grauer L, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86:695-8.
- [46] Nobmann S, Bauer B, Fricker G. Ivermectin excretion by isolated functionally intact brain endothelial capillaries. *Br J Pharmacol*. 2001;132:722-8.

- [47] Juliano R, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*. 1976;455:152-62.
- [48] Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman M, et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:7735-8.
- [49] Didier A, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. *Anticancer Drugs*. 1996;7:745-51.
- [50] Liu Y, Hu M. P-glycoprotein and bioavailability-implication of polymorphism. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:877-81.
- [51] Vaidhyanathan U. Review of ivermectin in scabies. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:496-504.
- [52] Burkhart C, Burkhart C. Ivermectin: a few caveats are warranted before initiating therapy for scabies. *Arch Dermatol*. 1999;135:1549-50.
- [53] Guzzo C, Furtek C, Porras A, Chen C, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:1122-33.
- [54] Pacqué M, Muñoz B, Greene BM, White AT, et al. Safety of and compliance with community-based ivermectin therapy. *Lancet*. 1990;335:1377-80.
- [55] Hey E. Part Introduction, in *Neonatal Formulary 6: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life*. Wiley-Blackwell, Oxford, UK. 2011.
- [56] Del Giudice P, Marty P. Ivermectin a new therapeutic weapon in dermatology?. *Arch Dermatol*. 1999;135:705-6.
- [57] Ottesen EA, Hooper PJ, Bradley M, Biswas G. The global programme to eliminate lymphatic filariasis: health impact after 8 years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e317.
- [58] Macotela-Ruiz E, Pena-Gonzalez G. The treatment of scabies with oral ivermectin. *Gac Med Mex*. 1993;129:201-5.
- [59] Meinking T, Taplin D, Hermida J, Pardo R, Kerdel F. The treatment of scabies with ivermectin. *N Engl J Med*. 1995;333:26-30.
- [60] Dunne CL, Malone CJ, Whitworth JA. A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Trans. R Soc Trop Med Hyg*. 1991;85:550-1.
- [61] Kar S, Mania J, Patnaik S. The use of ivermectin for scabies. *Natl Med J India*. 1994;7:15-6.
- [62] Dourmishev A, Serafimova D, Dourmishev L. Efficacy and tolerance of oral ivermectin in scabies. *J Eur Acad of Dermatol Venereol*. 1998;1:247-51.

- [63] Buffet M, Dupin N. Current treatments for scabies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17:217-25.
- [64] Chouela E, Abeldano A, Pellerano G, et al. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch Dermatol*. 1999;135:651-5.
- [65] Glaziou P, Cartel J, Alzieu P, Briot C. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate for treatment of scabies. *Trop Med Parasitol*. 1993;44:331-2.
- [66] Madan V, Jaskiran K, Gupta U, Gupta DK. Oral ivermectin in scabies patients: a comparison with 1% topical lindane lotion. *J. Dermatol*. 2001;28:481-4.
- [67] Huffam S, Currie B. Ivermectin for *Sarcoptes scabiei* hyperinfestation. *Int J Infect Dis*. 1998;2:152-4.
- [68] Xu M, Molento M, Blackhall W, Ribeiro P, et al. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog1. *Mol Biochem Parasitol*. 1998;91:327-35.
- [69] Currie B, Harumal P, McKinnon M, Walton S. First documentation of in vivo and in vitro ivermectin resistance in *sarcoptes scabiei*. *Clin Infect Dis*. 2004;39:8-12.
- [70] Fox L. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:588-93.
- [71] Brooks P, Grace R. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:401-4.
- [72] Del Mar Saez-de-Ocariz M, McKinster C, et al. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:264-7.
- [73] Patel A, Hogan P, Walder B. Crusted scabies in two immunocompromised children: successful treatment with oral ivermectin. *Australas J Dermatol*. 1999;40:37-40.
- [74] Larralde M, Mijelshon L, Gonzalez A, Mora E, et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:69-70.
- [75] Gladstone H, Darmstadt G. Crusted scabies in an immunocompetent child: treatment with ivermectin. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:144-8.
- [76] Cestari S, Petri V, Rotta O, et al. Oral treatment of crusted scabies with ivermectin: report of two cases. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:410-4.
- [77] Marlière V, Roul S, Labrèze C, Taïeb A. Crusted (Norwegian) scabies induced by use of topical corticosteroids and treated successfully with ivermectin. *J Pediatr*. 1999;135:122-4.
- [78] Jaramillo-Ayerbe F, Berrio-Munoz J. Ivermectin for crusted Norwegian scabies induced by use of topical steroids. *Arch Dermatol*. 1998;134:143-5.

- [79] Meinking T, Elgart G. Scabies therapy for the millenium. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:154-6.
- [80] Lawrence G, Leafasia J, Sheridan J, Hills S, et al. Control of scabies, skin sores and haematuria in children in the Salomon Islands: another role for ivermectin. *Bull World Health Organ*. 2005;83:34-42.
- [81] Jairo V, Ahumada N, Gonzalez F. Pediculosis capitis tratamiento de la escabiasis con ivermectina. *Act Ter Dermatol*. 1997;20:99-103.
- [82] Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, Izri A, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med*. 2010;362:896-905.
- [83] Fawcett R. Ivermectin use in scabies. *Am Fam Physician*. 2003;68:1089-92.
- [84] Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet*. 1997;349:1144-5.
- [85] Currie B, Huffam S, O'Brien D, Walton S. Ivermectin for scabies. *Lancet*. 1997;350:1551.
- [86] Del Giudice P, Marty P, Gari-Toussaint M, Le Fichoux Y. Ivermectin in elderly patients. *Arch Dermatol*. 1999;135:351-2.
- [87] Reintjes R, Hoek C. Deaths associated with ivermectin for scabies. *Lancet*. 1997;350:215; author reply 216.
- [88] Coyne PE, Addiss DG. Deaths associated with ivermectin for scabies. *Lancet*. 1997;350:215-6.
- [89] Mealey K, Bentjen S, Gay J, Cantor G. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*. 2001;11:727-33.
- [90] Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage J, Drag M, et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol*. 2003;460:85-91.
- [91] Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a,b* P-glycoprotein- and *bcrp*- deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009;32:87-96.
- [92] Schinkel A, Smit J, van Tellingen O, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*. 1994;77:491-502.
- [93] Schinkel A, Mol C, Wagenaar E, van Deemter L, et al. Multidrug resistance and the role of P-glycoprotein knockout mice. *Eur J Cancer*. 1995;31:1295-8.

- [94] Kioka N, Tsubota J, Kakehi Y, Komano T, et al. P-glycoprotein gene (MDR1) cDNA from human adrenal: normal P-glycoprotein carries Gly185 with an altered pattern of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162:224-31.
- [95] Macdonald N, Gledhill A. Potential impact of ABCB1 (p-glycoprotein) polymorphisms on avermectin toxicity in humans. *Arch Toxicol.* 2007;81:553-63.
- [96] Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58:809-12.
- [97] Brunner M, Langer O, Sunder-Plassmann R, Dobrozemsky G, et al. Influence of functional haplotypes in the drug transporter gene ABCB1 on central nervous system drug distribution in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:182-90.
- [98] Antonucci R, Porcella A. Current pharmacotherapy in the newborn. *Research and Reports in Neonatology.* 2012;2:85-94.
- [99] Saunders N, Liddelow S, Dziegielewska K. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol.* 2012;3:1-18.
- [100] Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26:85-91.
- [101] Møllgård K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1986;12:337-58.
- [102] Ek C, Dziegielewska KM, Habgood MD, Saunders NR. Neuro Barriers in the developing brain and Neurotoxicology. *Neurotoxicology.* 2012;33:586-604.
- [103] Schumacher U, Møllgård K. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochem Cell Biol.* 1997;108:179-82.
- [104] Ceckova-Novotna M, Pavek P, Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol.* 2006;22:400-10.
- [105] Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME, et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol.* 1998;12:457-63.
- [106] Chippaux J, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould J. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:318.
- [107] Pacqué M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, et al. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet.* 336:1486-9.

[108] Gyapong J, Chinbuah M, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health*. 2003;8:1093-101.

[109] Doumbo O, Soula G, Kodio G, Perrenoud M. Ivermectin and pregnancy in mass treatment in Mali. *Bull Soc Pathol Exot*. 1992;85:247-51.

VIII - ANNEXES

1. Les caractéristiques des nourrissons de notre série (page 40)

Enfant	Fille / Garçon	Age (mois) quand Stromectol	Poids (kg) quand Stromectol	Durée de la gale avant (mois)	Sarcopte au dermoscope	Guéri à M1
1	F	15	11	3	OUI	NON
2	G	4	6	1	OUI	OUI
3	G	3	5,4	2	OUI	OUI
4	G	8	7,5	6	OUI	OUI
5	G	11	12	3	OUI	OUI
6	F	14	8,5	2	OUI	NON
7	G	11	9	3	OUI	OUI
8	F	10	10	9	OUI	OUI
9	F	13	10	1	OUI	OUI
10	F	3	5,4	2	OUI	OUI
11	G	9	11	3	OUI	NON
12	G	16	11	6	OUI	PERDU DE VUE

13	G	7	7	2	OUI	OUI
14	F	21	10	11	OUI	NON
15	G	15	8,5	3	OUI	NON
16	F	3	5	1	OUI	OUI
17	G	8	9	3	OUI	OUI
18	G	22	15	1	OUI	OUI
19	G	5	6,5	1	OUI	OUI
20	F	9	7	4	OUI	OUI
21	G	5	7	1	OUI	OUI
22	F	19	12	3	OUI	OUI
23	F	3,5	6	2	OUI	OUI
24	F	13	8	2	OUI	PERDU DE VUE
25	F	19	12	2	OUI	OUI
26	G	14	9	12	OUI	PERDU DE VUE
27	F	9	8	6	OUI	OUI

2. Article accepté pour publication dans the British Journal of Dermatology, rubrique Concise Communication.

"Treatment of scabies with oral ivermectin in infants: a retrospective study on tolerance and efficacy"

C. Bécourt¹, C. Marguet², X. Balguerie¹, P. Joly¹

Departments of ¹Dermatology and ²Paediatrics, Hôpital Charles Nicolle –
Rouen University Hospitals, 1 Rue de Germont, 76000 Rouen, France

The incidence of scabies is increasing in Europe.¹⁻² Many cases have been observed in children and infants who are particularly vulnerable because of narrow physical contacts with other humans.³ Despite the fact that we did not find large series specifically reporting on infant scabies in the literature, the professional experience of dermatologists suggests that scabies might have a more recalcitrant or relapsing course in infants than in older children and adults. Although, no precise epidemiology concerning the incidence of scabies in infants is available, it has been estimated that, scabies would represent about 5% to 10% of the whole number of cases of scabies in infants living in tropical areas.⁴ Numerous topical treatments have been approved for treatment of scabies in adults namely, benzyl benzoate, permethrin and crotamiton. Unfortunately, these topical treatments are often poorly tolerated in infants due to local irritation, because infants' skin is more sensitive than that of older children. Furthermore, benzyl benzoate can induce neurological side effects, such as convulsions.³⁻⁵ Oral ivermectin has been approved for treatment of scabies in adult patients in some European countries. However, its prescription in children who weigh less than 15 Kg, remains off-label. The aim of the present study was to report our experience on the safety and efficacy of oral ivermectin in refractory scabies in infants.

Materials and Methods

A retrospective study was performed in the Dermatology and Paediatrics Departments of Rouen University Hospital between January 2009 and October 2012. Cases of infants with a diagnosis of scabies were identified from the hospital diagnosis database, and analyzed. Inclusion criteria were as follows: 1) infants (younger than 24 months at time of diagnosis); 2) weighing less than 15 kg; 3) diagnosis of scabies performed by a senior dermatologist on: i) history of pruritus and/or observation of clinical features of scabies in patient's relatives; ii) suggestive clinical features of scabies in the infant, namely: pruritus, and/or burrows, acropustulosis, blisters, pustules on soles and palms, and/or nodules; iii) the observation of parasites on dermoscopic examination; 4) failure of at least two previous topical treatments with benzyl benzoate or permethrin; 5) treatment with oral ivermectin at a dosage of 200 µg/kg given at baseline and 14 days later; and 6) minimum follow-up of 3 months after ivermectin treatment.

To obtain a total dose of ivermectin corresponding to the standard dose of 200 µg/Kg, patient's pharmacists were asked to prepare individual capsules for each infant. For this, they used the commercially available 3 mg tablets and adapted the ivermectin dose in the capsule depending on infant's weight. The capsule of ivermectin was mixing by parents in infants' food.

Parents were informed of the off-label use of ivermectin in their children. Infants' parents were requested to return to hospital 1 month after ivermectin treatment. Additionally, they were asked to fill in a questionnaire on any abnormal reactions or behavior that they might have observed in their infant, corresponding to treatment side effects, namely headache, insomnia, dizziness, convulsions, flush, behaviour disorders, and increased itching. Healing was defined as the complete disappearance of pruritus and skin lesions. According to the

French law, this type of retrospective non interventional study does not require the formal approval of the Ethics Committee.

Results

Two hundred and nineteen cases of scabies which occurred in infants between January 2009 and October 2012 were identified from the Hospital data base.

Eighteen infants were given oral ivermectin. Three patients were not included because their follow-up was shorter than 3 months after ivermectin treatment. Median age was 10 months [range 3 months to 22 months], and median weight was 8 Kg [range 5 Kg to 15 Kg]. Previous treatment was unsuccessful in all patients, with two (n=9), three (n=1), or more (n=2), applications of benzyl benzoate, alone (n=12) or associated with permethrin (n=3). Median duration of scabies before ivermectin treatment was 2 months [range 1 to 6 months]. All patients were given two doses of ivermectin, 200 µg/Kg, at baseline and 14 days later.

Furthermore, members of the same household were treated at the same time with two doses of ivermectin, 200 µg/Kg. All members of the household, who received ivermectin, weighed more than 15 Kg. Bedding and clothing worn or used during the 7 days before treatment were machine washed at 60°C, and written instructions were given to the parents.

Twelve out of 15 infants were seen 1 month after ivermectin treatment and were evaluated clinically. Two parents of infants declined to return to hospital for the 1- month evaluation because their infant had not complained of pruritus, and they were subsequently contacted by phone. One infant was lost to follow-up.

All but this latter patient were called 3 months after ivermectin treatment to assess the absence of pruritus or, on the contrary, the occurrence of a relapse. One month after ivermectin treatment, 12 of the 14 followed infants achieved healing, and two infants still had clinical features of active scabies. One of them was given an additional course of ivermectin and healed. The other one was treated with topical applications of benzyl benzoate and healed.

Overall, three months after the first ivermectin intake, 13 of 14 infants were healed and 1 infant still had active scabies. This latter infant was likely re-contaminated after the initial ivermectin treatment, since some household members did not take the prescribed ivermectin. The exact delay of healing could not be assessed precisely in this retrospective study because it would have required serial evaluations during the first month after treatment. Two transient treatment side effects were reported. One infant seemed nervous and irritable, and the other one scratched intensely for several days after ivermectin intake.

Discussion

First, this case series suggests that ivermectin was quite well tolerated in infants. Indeed, only two benign and transient treatment side effects were observed. In particular, we did not observe any neurological side effect. Second, the 80% rate of healing that we observed in these infants who had previously failed to respond to at least two different topical treatments, suggests that ivermectin could be considered as an alternative treatment in infants with recalcitrant or relapsing scabies.

To the best of our knowledge, no large series in the literature has reported specifically on the use of ivermectin in infants. Indeed, we found only one randomized control trial on 110 children, aged from 6 months to 14 years, who were treated with ivermectin for scabies,⁶ and one case series of 18 children, aged from 14 months to 16 years, who were treated with ivermectin for scabies or cutaneous larva migrans.⁷

Although the number of infants was not mentioned in these two studies, neither of which differentiated infants from older children, no severe side effect was observed, even among the youngest patients. In accordance with our series, the only treatment side effect reported in these two studies was a transient exacerbation of pruritus in a few patients.

Additionally, we also identified five case reports of infants or children treated with ivermectin for scabies or head lice with good efficacy and no severe side effect of treatment.⁸⁻¹²

Interestingly, we also found one case report on a 4-year-old boy who inadvertently took an unknown amount of ivermectin which had been prepared for veterinary use. This boy remained asymptomatic, which further supports the high level of tolerance of ivermectin in children. Additionally, we have identified one case of potential side effects, which occurred after ivermectin treatment in infants weighing less than 15 Kg, from the French pharmacovigilance data base. One 21-month-old child had bruises after a car injury. He had received two doses of ivermectin 9 and 2 days before the bruises. The imputability of ivermectin was considered doubtful.

Only 15 infants (6.8%) with recalcitrant scabies out of an overall 219 infants referred for scabies to the Dermatology and Paediatrics Departments of our Hospital were treated with ivermectin, mainly because of the off-label character of this prescription in infants in France. The off-label prescription of ivermectin in infants is related to a potential risk of neurological side effects, due to diffusion of the drug through the blood-brain barrier. However, a study has challenged this hypothesis and shown that the concentration of proteins in infant and adult brains is similar.¹³ Furthermore, no side effects have been reported in neonates by pregnant women treated with ivermectin for anguillulosis or onchiocerciasis.¹⁴

The main limitations of the present study are its retrospective character and the limited number of infants included, since we only treated the most severe cases with ivermectin.

Despite the fact that some side effects, such as headache or nausea, are difficult to detect in infants and that biological data, such as liver function and urinary modifications were not assessed in this retrospective study, which could have lead us to underestimate potential ivermectin side effects, the present study suggests that ivermectin is quite well tolerated in infants and can therefore be considered for treatment of the most recalcitrant or relapsing cases of scabies.

Acknowledgements: We are grateful to Nikki Sabourin-Gibbs, Rouen University Hospital, for reviewing the manuscript in English.

We are grateful to the regional center of pharmacovigilance of Rouen and Caen for their help.

REFERENCES

1. Bitar D, Thiolet JM, Haeghebaert S, et al. Increasing incidence of scabies in France, 1999-2010, and public health implications. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:428-34.
2. Downs A, Harvey I, Kennedy C. The epidemiology of head lice and scabies in the UK. *Epidemiol Infect.* 1999;122:471-7.
3. Royer M, Latre C, Paul C, Mazereeuw-Hautier J. Infantile scabies. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:876-81.
4. Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world-its prevalence, complications, and management. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:313-23.
5. Lee B, Groth P. Scabies: transcutaneous poisoning during treatment. *Pediatrics.* 1977;59:643.
6. Del Mar Saez-De-Ocariz M, McKinster CD, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:264-7.
7. Cestari S, Petri V, Rotta O, Alchorne MM. Oral treatment of crusted scabies with ivermectin: report of two cases. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:410-4.

8. Patel A, Hogan P, Walder B. Crusted scabies in two immunocompromised children: successful treatment with oral ivermectin. *Australas J Dermatol.* 1999;40:37-40.
9. Larralde M, Mijelshon LM, Gonzalez A, et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:69-70.
10. Marliere V, Roul S, Labreze C, Taieb A. Crusted (Norwegian) scabies induced by use of topical corticosteroids and treated successfully with ivermectin. *J. Pediatr.* 1999;135:122-4.
11. Jaramillo-Ayerbe F, Berrio-Munoz J. Ivermectin for crusted Norwegian scabies induced by use of topical steroids. *Arch Dermatol.* 1998;134:143-5.
12. Gladstone HB, Darmstadt GL. Crusted scabies in an immunocompetent child: treatment with ivermectin. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:144-8.
13. Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26:85-91.
14. Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:318.

VU, le Président de thèse

**VU et permis d'imprimer :
Le Doyen de la faculté mixte
De Médecine et de Pharmacie
De ROUEN**

Introduction : La gale est en nette recrudescence depuis plusieurs années et atteint particulièrement les nourrissons. L'ivermectine per os n'est pas autorisée chez l'enfant pesant moins de 15 kg car sa sécurité d'emploi n'a pas été établie. Nous rapportons les observations de 27 nourrissons qui ont reçu un traitement par ivermectine par os pour une gale récalcitrante ou récidivante malgré tous les topiques employés. L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'efficacité et les effets secondaires de la molécule dans cette série.

Matériel et Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée dans le service de Dermatologie du CHU de Rouen entre le 1^{er} janvier 2009 et le 1^{er} mars 2013. 27 enfants de moins de 15 kg recevaient un traitement par ivermectine à J0 et J14 à 200 µg/kg, après la réalisation d'au moins deux traitements topiques sans succès, après information éclairée des parents. Les enfants étaient examinés un mois plus tard en consultation et les parents étaient interrogés sur la survenue d'effets indésirables avec la molécule. Les parents étaient rappelés trois mois après le traitement, pour vérifier qu'aucun autre effet indésirable n'était survenu.

Résultats : Le taux de guérison était de 70,3% (19 sur 27) après le 1^{er} mois. Tous les enfants avaient ingéré correctement la molécule. Les effets indésirables constatés étaient transitoires et bénins (vomissement, majoration de l'eczéma, xérose cutanée, majoration du prurit, agitation).

Discussion : Cette étude montre l'efficacité de l'ivermectine chez le nourrisson et l'absence de survenue d'effet indésirable neurologique grave dans cette petite série. Une revue de la littérature incite à penser que la toxicité neurologique de l'ivermectine chez le nourrisson ne devrait pas être différente de celle de l'adulte. Mais ces données nécessitent de réaliser davantage d'études chez le nourrisson avant de conclure à une innocuité de la molécule.

Mots clefs : nourrisson, gale, ivermectine, barrière hémato encéphalique