



Communiqué de presse – 20 août 2020

Deux mutations rares chez l'Homme responsables de la toxicité du traitement contre la gale

L'ivermectine est un médicament couramment utilisé pour traiter les maladies parasitaires. Initialement développé dans les années 1980 pour un usage vétérinaire, il a été ensuite adapté pour lutter contre des parasites humains des pays tropicaux. Considéré comme sans danger pour l'Homme, il est maintenant utilisé pour traiter la gale et les poux. Des chercheurs d'INRAE avec des cliniciens et biologistes des CHU de Toulouse et Montpellier, ont découvert chez un enfant qui avait été traité par l'ivermectine en prévention de la gale, des mutations rares associées à une neurotoxicité aiguë du médicament. Leurs résultats sont parus le 20 août 2020 dans la revue *New England Journal of Medicine*.

L'ivermectine est l'un des antiparasitaires le plus utilisé actuellement. Développé d'abord pour les animaux dans les années 1980, ce médicament est maintenant utilisé chez des millions de personnes pour traiter des maladies parasitaires tropicales comme l'onchocercose¹ et la filariose lymphatique². L'ivermectine est aussi recommandée dans le traitement de la gale et des poux récalcitrants aux traitements classiques et elle est considérée comme extrêmement bien tolérée chez l'Homme. Pour tous ses bénéfices, les découvreurs de l'ivermectine, W. Campbell et S. Omura, ont été gratifiés du prix Nobel de Médecine en 2015.

En 2018, un enfant de 13 ans a été hospitalisé dans le service de réanimation du CHU de Toulouse pour un coma, juste après avoir été traité préventivement par l'ivermectine pour suspicion de gale. Les causes habituelles de coma ayant été éliminées, les médecins ont fait analyser son sang par des chercheurs d'INRAE, spécialistes de ce médicament. Les scientifiques ont trouvé un taux normal d'ivermectine, ce qui a permis d'exclure immédiatement la piste d'un surdosage. L'enfant est finalement sorti du coma et a pu rentrer chez lui au bout de 48h. La recherche a été poursuivie et l'équipe biologique du CHU de Montpellier a séquencé chez l'enfant le gène de la P-glycoprotéine (P-gp). C'est une pompe qui expulse des toxiques et des médicaments, comme l'ivermectine, protégeant ainsi le cerveau. Le gène présentait deux mutations différentes, chacune héritée de l'un des parents. Ces mutations dites « nons-sens » génèrent deux copies incomplètes de la protéine et conduisent à la perte de sa fonction. La P-gp ne jouant plus son rôle de barrière, l'ivermectine rentre dans le cerveau et devient toxique chez cet enfant. Il s'agit ici du premier cas de P-gp non fonctionnelle décrit chez l'homme.

Les mutations découvertes ici sont extrêmement rares dans la population générale et c'est grâce à une approche multidisciplinaire concertée, combinant des compétences en clinique, en pharmacologie, en biologie et en bioinformatique, que le diagnostic a pu être réalisé relativement tôt chez cet enfant, qui va ainsi

bénéficier d'un suivi adapté concernant la prescription des médicaments, en particulier ceux qui sont transportés par la P-gp.

Ces travaux montrent l'intérêt de la pharmacogénétique, qui est l'étude de l'influence des gènes sur la réponse d'un individu aux médicaments, encore trop rarement envisagée en pratique clinique avant la mise en place d'un traitement médicamenteux.

¹ Maladie parasitaire infectieuse tropicale (appelée aussi cécité des rivières) causée par un ver dans la peau, et qui atteint les yeux, transmise aux humains par la piqûre d'une petite mouche noire.

² Maladie parasitaire infectieuse tropicale qui atteint le système lymphatique, transmise aux humains par les moustiques.

³ Protéines de la membrane des cellules nerveuses qui permettent le transports des ions

Référence:

E. Baudou, A. Lespine*, G. Durrieu, F. André, P. Gandia, C. Durand, S. Cunat*. Serious Ivermectin Toxicity and Human ABCB1 Nonsense Mutations. *New England Journal of Medicine* 383;8; August 20, 2020; DOI: 10.1056/NEJMc1917344

(*A. Lespine, S. Cunat: for correspondence)

Contacts scientifiques :

Anne Lespine, Ph.D. ; anne.lespine@inrae.fr

Unité de recherche « Innovations Thérapeutiques et Résistances »

Département scientifique Santé Animale (SA)

Centre INRAE Occitanie-Toulouse

Eloise Baudou, M.D. ; eloisebaudou@hotmail.com

Service de Pédiatrie, CHU Toulouse, Service de Neuropédiatrie, Hôpital des Enfants, France

Séverine Cunat, PharmD., Ph.D. ; s-cunat@chu-montpellier.fr

Département d'hématologie biologique, CHU Montpellier, Hôpital Saint-Eloi

Contact presse :

Service de presse INRAE : 01 42 75 91 86 – presse@inrae.fr

INRAE, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement, est un acteur majeur de la recherche et de l'innovation créé le 1er janvier 2020. Institut de recherche finalisé issu de la fusion entre l'Inra et Irstea, INRAE rassemble une communauté de 12 000 personnes, avec 268 unités de recherche, service et expérimentales implantées dans 18 centres sur toute la France. L'institut se positionne parmi les tout premiers organismes de recherche au monde en sciences agricoles et alimentaires, en sciences du végétal et de l'animal, et se classe 11ème mondial en écologie-environnement. Il est le premier organisme de recherche mondial spécialisé sur l'ensemble « agriculture-alimentation-environnement ». INRAE a pour ambition d'être un acteur clé des transitions nécessaires pour répondre aux grands enjeux mondiaux. Face à l'augmentation de la population, au changement climatique, à la raréfaction des ressources et au déclin de la biodiversité, l'institut construit des solutions pour des agricultures multi-performantes, une alimentation de qualité et une gestion durable des ressources et des écosystèmes.