



**Recommandations sur le traitement de la
Gale chez l'enfant de moins de 15 kg,
la femme enceinte ou allaitante**

**Du Centre de Preuves en Dermatologie
de la Société Française de Dermatologie
et de la Société Française de
Dermatologie Pédiatrique**

Recherche documentaire N°1 :
Quelles sont les données d'efficacité des thérapeutiques utilisées dans le traitement de la gale de l'enfant de moins de 15 kg et chez la femme enceinte ou allaitante ?

Avec l'aide de

Mme Catherine Letord, Documentaliste scientifique, Service d'Informatique BioMédicale du CHU de Rouen

Pr Guillot, Dermatologue Montpellier, pour la guidance méthodologique

Analyse et rédaction : Aurélie Morand (Pédiatre, APHM Marseille), Nathalie Bodak (Dermatologue, Paris), Alice Phan (Dermatologue, Lyon), Arezki Izri (Parasitologue, Paris), Juliette Miquel (Dermatologue, la Réunion), Béatrice Quinet (Pédiatre, Paris), Marie-José Gervoise (Pharmacovigilance pédiatrique, Marseille), Annabel Maruani-Raphaël (Dermatologue, Tours).

Après double sélection sur titre, puis résumé, puis sur lecture de l'article en entier, 16 articles sur 102 ont été retenus.

Après lecture par titres, résumés puis textes complets si les articles étaient bien centrés sur le sujet et permettaient de mettre en évidence l'inclusion d'enfants de moins de 15 kg (correspondant en majorité aux enfants de moins de 5 ans) ou de femmes enceintes et/ou allaitantes, seules les études de grade A, B ou C de type d'étude cliniques ou de méta-analyses bien conduites et de suivis de cohortes, reportant l'effet des traitements à l'échelle curative individuelle et non l'effet des traitements de masse ont été retenues. Nous décrivons cependant 1 article relatif au traitement de l'environnement et 7 articles relatifs à l'efficacité des traitements de masse dans une sous-partie car cela nous semble tout de même d'intérêt dans la discussion.

1. Données d'efficacité molécule par molécule :

Ivermectine per os :

8 études permettaient de conclure à une efficacité de cette molécule chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Becour et al (2013), Grade C, montrent l'efficacité de l'Ivermectine orale 200µg/kg 2 doses à 15 jours d'intervalle chez 14/15 nourrissons de moins de 12 mois à 3 mois de traitement (un échec de traitement).
- Mohebbitour et al (2012), Grade B, concluent que l'Ivermectine orale 200µg/kg seule permet une réponse de 58,6% après une dose, 92,7% après 2 doses et est supérieure à l'utilisation de la lotion de Lindane 1% (44,3% de réponse après 2 applications et 71,7% après 4 applications) dans une population allant de 2 à 86 ans sans détails des âges et des poids.
- Conti diaz et al (1999), Grade B, concluent à l'efficacité de l'Ivermectine orale 200µg/kg chez les 0-20 ans avec 76,34% de guérison après 2 doses.
- Del mar et al (2002), Grade B, concluent à une grande efficacité de 1 dose (8 enfants) ou 2 doses (6 enfants) d'Ivermectine orale 200µg/kg chez l'enfant de 14 mois à 16 ans avec 100% de guérison.
- Ständer et al (2020), Grade C, montrent la guérison de 100% des patients pédiatriques non perdus de vue de moins de 15 kg traités en seconde ligne par Ivermectine orale 200µg/kg 1 dose (25 patients) (après échec de la Permethrine topique 5% à J0 et J7).
- Morris-Jones et al (2020), Grade C, concluent à 85 % d'efficacité de l'Ivermectine orale (dans cette étude la posologie variait de 94 à 556µg/kg) 1 dose dans une cohorte de nourrissons de moins de 15kg ayant une gale.
- Mueller et al (2019), Grade B, dans une étude interventionnelle comparative non randomisée concluent à une bonne efficacité et tolérance de l'Ivermectine orale 200µg/kg 1 dose, 2 doses à 7j d'intervalle ou 2 doses associé à 2 applications de perméthrine 5 % à 7j d'intervalle sur une cohorte de 48 patients comprenant 20 enfants de 16 mois à 18 ans.
- Brooks et al (2002), Grade B, dans une étude prospective randomisée comparative chez des enfants de 6 mois à 15 ans montrent une guérison de 56% dans le groupe Ivermectine orale 200µg/kg 1 dose versus 51% dans le groupe Benzoate de benzyle, les enfants de moins de 6 mois recevaient Benzoate de benzyle.

Ivermectine topique :

- Victoria et al (2001), Grade B, concluent à l'efficacité de l'Ivermectine topique 1% après 2 applications (29 /29 patients, dont enfants de 0 à 10 ans).

Perméthrine topique :

3 études permettaient de conclure à une efficacité de cette molécule chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Alsamarai et al (2009), Grade C, montrent dans une étude de cohorte de patients de 2 mois à 85 ans, que le traitement par Perméthrine 5% en crème permet une guérison dans 80,3% des cas après 1 application, 95,5% des cas après 2 applications.
- Strong et al (2007), Grade A, font une revue de la littérature et comparent différentes molécules concernant les données d'efficacité dans le traitement de la gale, notamment chez des enfants en bas âge. La Perméthrine 5%, 2 applications à 14j d'intervalle apparaît plus efficace qu'une dose d'Ivermectine orale (100 à 200 µg/kg), que le Crothamiton 10% en 1 ou 2 applications et que le lindane 0,3-1% en 1 ou 2 applications. La Perméthrine 5% ne semble pas supérieure au Benzoate de benzyle topique. En terme d'efficacité, il n'y pas de différence parmi les pyréthriinoïdes de synthèse testés. La pommade au soufre ne semblait pas inférieure au Lindane et au Benzoate de benzyle.
- Mueller et al (2019), Grade B, dans une étude interventionnelle comparative non randomisée concluent à une bonne efficacité et tolérance de l'Ivermectine orale 200µg/kg 1 dose, 2 doses à 7j d'intervalle ou 2 doses associées à 2 applications de Perméthrine 5 % à 7j d'intervalle sur une cohorte de 48 patients comprenant 20 enfants de 16 mois à 18 ans.

Benzoate de benzyl topique :

4 études permettaient de conclure à une efficacité de cette molécule chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Matthewmann et al (2020), Grade B, concluent à une efficacité du Benzoate de benzyle 25% une application avec guérison de la gale dans 59 % et 73 % respectivement en traitement individuel et familial, sans différence significative entre les deux stratégies.
- Brooks et al (2002), Grade B, dans une étude prospective randomisée comparative chez des enfants de 6 mois à 15 ans montrent une guérison de 56% dans le groupe 1 dose d'Ivermectine orale 200µg/kg versus 51% dans le groupe 1 application de Benzoate de benzyle 10%, les enfants de moins de 6 mois recevaient Benzoate de benzyle.

- Strong et al (2007), Grade A, font une revue de la littérature et comparent différentes molécules concernant les données d'efficacité dans le traitement de la gale, notamment chez des enfants en bas âge. La perméthrine 5% 2 applications à 14j d'intervalle apparaît plus efficace qu'une dose d'Ivermectine orale 200µg/kg, que le Crotamiton 10% en 1 ou 2 applications et que le Lindane 0,3-1% en 1 ou 2 applications. La Perméthrine 5% ne semble pas supérieure au Benzoate de benzyle topique 10-25% en 1 ou plusieurs applications. La Perméthrine et les topiques issus de produit naturel à base de pyréthrine sont équivalents. La pommade au soufre ne semblait pas inférieure au Lindane et au Benzoate de benzyle.
- Oleyami et al (2009), Grade B, dans une étude comparative de deux groupes comprenant des enfants (6 mois à 60 ans) montrent une supériorité en terme de guérison clinique à J14 de 2 applications Benzoate de benzyle 25% chez l'adulte et 12,5% chez l'enfant à J0 et J8 par rapport au gel d'Aloe Vera 3 nuits consécutives et renouvelées à J7 (100% de guérison contre 86% de guérison).

La pommade au soufre topique :

4 études permettaient de conclure à une efficacité de cette molécule chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Diaz et al (2004), Grade C, ont suivi une cohorte de 4 patients comprenant des enfants de moins d'1 ans des femmes enceintes et allaitantes. 38/40 patients étaient guéris à 7-30 jours du traitement par 1 application d'une pommade au soufre 2-5%, sans rechute.
- Pruksachatkunakorn et al (2002), Grade C, concluent à l'efficacité d'une pommade au soufre dans la population d'enfant de 2 mois à 6 ans (pommade au soufre 5% chez le moins de 12 mois, 10 % chez le plus de 12 mois, 4 applications, 3 jours consécutifs et renouvellement à une semaine d'intervalle). Ils obtenaient une guérison pour 47% après 2 semaines et 71% après 4 semaines.
- Singavalanija et al (2003), Grade A, dans un essai contrôle randomisé en 2 groupes portant sur une population pédiatrique incluant des enfants de moins de 5 ans, concluent à une bonne efficacité d'une pommade au soufre 10%, 7 nuits consécutives et du gel de gamma benzène hexachlorure 0,3% 1 nuit (92% clinique, 83% parasitologique versus 91% clinique 84% parasitologique à J28).
- Strong et al (2007), font une revue de la littérature et comparent différentes molécules concernant les données d'efficacité dans le traitement de la gale, notamment chez des

enfants en bas âge. La Permethrine 5% 2 applications à 14j d'intervalle apparait plus efficace qu'une dose d'Ivermectine orale 200µg/kg, que le Crotamiton 10% en 1 ou 2 applications et que le Lindane 0,3-1% en 1 ou 2 applications. La Permethrine 5% ne semble pas supérieure au Benzoate de benzyle topique 10-25% en 1 ou plusieurs applications. La Permethrine et les topiques issus de produit naturel à base de pyrèthrine sont équivalents. La pommade au soufre ne semblait pas inférieure au Lindane et au Benzoate de benzyle.

Crotamiton topique :

1 étude permettait de conclure à une efficacité de cette molécule chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Strong et al (2007), Grade A, font une revue de la littérature et comparent différentes molécules concernant les données d'efficacité dans le traitement de la gale, notamment chez des enfants en bas âge. La Permethrine 5% 2 applications à 14j d'intervalle apparait plus efficace qu'une dose d'Ivermectine orale 200µg/kg, que le Crotamiton 10% en 1 ou 2 applications et que le Lindane 0,3-1% en 1 ou 2 applications. La Permethrine 5% ne semble pas supérieure au Benzoate de benzyle topique 10-25% en 1 ou plusieurs applications. La Permethrine et les topiques issus de produit naturel à base de pyrèthrine sont équivalents. La pommade au soufre ne semblait pas inférieure au Lindane et au Benzoate de benzyle.

Lindane topique :

2 études permettaient de conclure à une efficacité de ce traitement chez l'enfant ou la femme enceinte et/ou allaitante.

- Mohebbitour et al (2012), Grade B, concluent que l'Ivermectine orale 200µg/kg seule permet une réponse de 58,6% après une dose, 92,7% après 2 doses et est supérieure à l'utilisation de la lotion de Lindane 1% (44,3% de réponse après 2 applications et 71,7% après 4 applications) dans une population allant de 2 à 86 ans sans détails des âges et des poids.
- Strong et al (2007), Grade A, font une revue de la littérature et comparent différentes molécules concernant les données d'efficacité dans le traitement de la gale, notamment chez des enfants en bas âge. La Permethrine 5% 2 applications à 14j d'intervalle apparait plus efficace qu'une dose d'Ivermectine orale 200µg/kg, que le Crotamiton 10% en 1 ou

2 applications et que le Lindane 0,3-1% en 1 ou 2 applications. La Permethrine 5% ne semble pas supérieure au Benzoate de benzyle topique 10-25% en 1 ou plusieurs applications. La Permethrine et les topiques issus de produits naturels à base de pyrèthrine sont équivalents. La pommade au soufre ne semblait pas inférieure au Lindane et au Benzoate de benzyle.

2. Etudes sur l'intérêt du traitement synchrone de l'environnement :

- L'étude observationnelle de De Sainte Marie et al (2016), Grade C, sur les causes d'échecs de traitement, souligne que le traitement synchrone (patients et sujets contacts, même asymptomatiques) et la décontamination de l'environnement sont nécessaires pour éviter les rechutes (étude de cohorte comprenant enfants des 2 mois et adultes, portant sur Ivermectine per os, Esdepallethrine, Benzoate de benzyle, Permethrine topique).

3. Etudes de réduction de prévalence dans le traitement de masse :

Pour information et discussion certaines études de réduction de prévalence dans les traitements de masse peuvent tout de même témoigner d'un intérêt en termes d'efficacité :

- Abedin et al (2007), Grade B, concluent à une réduction de prévalence supérieure en cas d'utilisation d'Ivermectine 200µg/kg 2 doses par rapport à la Permethrine 5% 1 application.
- Pruksachatkunakorn et al (2003), Grade C, concluent à une baisse de prévalence de la gale dans une population d'enfants de 1 mois à 7 ans après application de pommade au soufre 5-10% 3 jours consécutifs répétés une semaine après.
- Romani et al (2015), Grade A, dans une étude prospective randomisée en clusters comparative comparant Permethrine topique et Ivermectine orale sans précision de posologie dans la réduction de prévalence dans une large population comprenant 257 enfants de moins de 5 ans, traitement par Permethrine seule si moins de 15 kg, montrent une régression de la prévalence dans tous les groupes, avec une supériorité de l'Ivermectine.
- Romani et al (2019), Grade A, dans une autre étude, décrivent l'efficacité du traitement de population de masse par Ivermectine orale ou Permethrine topique sans précision de posologie. Cette étude comprenait 231 enfants de moins de 5 ans (dont 75 de moins de

12,5kg) et notait une diminution de prévalence de la gale à 12 mois (155 enfants de moins de 5 ans suivis à 12 mois).

- Haar et al (2014), Grade B, dans une étude prospective non randomisée comparative du traitement de masse par Benzoate de benzyle 8,3-25% 2 applications consécutives et Ivermectine orale 200µg/kg 1 dose dans une large population comprenant 100 enfants de moins de 5 ans, en cas d'enfant de moins de 2 ans la Permethrine 5% était donnée en 1 application. Bonne réduction de prévalence suite à ces interventions.
- Marks et al (2019), Grade A, montrent que l'Ivermectine 200µg/kg 1 dose ou 2 versus Ivermectine 200µg/kg 1 dose ou 2 + Azithromycine 1 dose de 30 mg/kg, maximum 2mg sont deux stratégies efficaces en traitement de population de masse pour réduire la prévalence de la gale dans une population allant de 1 à 47 ans (23), mais les enfants de moins de 15kg recevait de la Permethrine topique (posologie non précisée) 1 ou 2 applications.
- Martin et al (2018), Grade B, décrivent que l'Ivermectine 2 doses à 7-14j d'intervalle, sans préciser la posologie et le Benzoate de benzyle si moins de 5 ans sans préciser la posologie sont deux traitements qui permettent une baisse de prévalence de la gale.

Conclusion: Il existe des données d'efficacité pour l'ensemble des molécules décrites chez l'enfant de moins de 5 ans (et même chez l'enfant de moins de 2 ans), de moins de 15 kg.

En revanche peu de données sont disponibles quant à l'efficacité de ces molécules chez la femme enceinte en dehors des pommades au soufre, mais il est probable que les données d'efficacité de l'adulte soient extrapolables et qu'il faille surtout évaluer les données de tolérance dans cette population-là.

Questions aux experts :

- **Est-ce que la pommade au soufre est si difficile d'utilisation compte tenu de l'odeur dégagée et entraîne un réel manque d'observance ?**
- **Compte tenu de la non disponibilité de ce produit en France, les experts n'en ont pas l'expérience, mais craignent unanimement que la galénique limite l'observance.**

- **L'application de topiques anti-scabieux est-elle moins bien respectée dans certaines populations ? et si oui, lesquelles ? et devrait amener le clinicien à choisir Ivermectine en première intention en l'absence de CI?**

- Les experts s'accordent pour dire que le Benzoate de Benzyle est mal toléré chez les plus petits, en fin de grossesse chez la femme enceinte ou enfant avec peau lésée et que l'observance est moins bonne pour un traitement local chez les sujets contacts asymptomatiques ou les enfants en situations de grandes précarités.

- **Quel est le risque de développement de résistance de *Sarcoptes scabiei* à l'Ivermectine en cas d'utilisation fréquente ?**

- Les experts s'accordent pour dire que le risque de résistance est faible aux doses recommandées de 200 microg/kg dans les conditions recommandées par les bonnes pratiques J1-10.

- **Y a-t-il un risque d'utilisation récurrente de l'Ivermectine en cas de réinfection fréquente ? Si oui cela doit-il entrer dans la balance du choix ?**

- Les experts s'accordent pour dire qu'il n'y a pas de risque dans les conditions d'utilisations recommandées

Références:

- Abedin, Sarfrazul; Narang, Manish; Gandhi, Vijay et al. Efficacy of permethrin cream and oral ivermectin in treatment of scabies. Indian J Pediatr (2007) 74 (10) 915-916
- Alsamaraï, Abdulghani Mohamad. Frequency of scabies in Iraq: survey in a dermatology clinic. J Infect Dev Ctries. (2009) 3 (10) 789-793
- Bécourt, C.; Marguet, C.; Balguerie, X.; Joly, P. Treatment of scabies with oral ivermectin in 15 infants: a retrospective study on tolerance and efficacy. Br J Dermatol (2013) 169 (4) 931-933
- Brooks, P. A.; Grace, R. F. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. J Paediatr Child Health (2002) 38 (4) 401-404

- Conti Díaz, I. A.; Amaro, J. Treatment of human scabies with oral ivermectin. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* (1999) 41 (4) 259-261
- del Mar Sáez-De-Ocariz, M.; McKinster, C. Durán; Orozco-Covarrubias, L.; Tamayo-Sánchez, L.; et al. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol* (2002) 27 (4) 264-267
- De Sainte Marie, B.; Mallet, S.; Gaudy-Marqueste, C.; Baumstarck, K.; et al. [Therapeutic failure in scabies: An observational study]. *Ann Dermatol Venereol* (2016) 143 (1) 9-15
- Diaz et al. Efficacy, safety and acceptability of precipitated sulphur petrolatum for topical treatment of scabies at the city of Coro, Falcon State, Venezuela. *Rev Invest Clin* (2004) 56 (5) 615-622
- Haar, Karin; Romani, Lucia; Filimone, Raikanikoda; Kishore, Kamal; Tuicakau, Meciusela; et al. Scabies community prevalence and mass drug administration in two Fijian villages. *Int J Dermatol* (2014) 53 (6) 739-745
- Marks, Michael; Toloka, Hilary; Baker, Ciara; Kositz, Christian; Asugeni, James; et al. Randomized Trial of Community Treatment with Azithromycin and Ivermectin Mass Drug Administration for Control of Scabies and Impetigo. *Clin Infect Dis* (2019) 68 (6) 927-933
- Martin, Diana; Wiegand, Ryan; Goodhew, Brook; Lammie, Patrick; et al. Impact of Ivermectin Mass Drug Administration for Lymphatic Filariasis on Scabies in Eight Villages in Kongwa District, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* (2018) 99 (4) 937-939
- Matthewmann Matthewman, Julian; Manego, Rella Zoleko; Dimessa Mbadanga, Lia Betty; et al. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of individual versus household treatment for Scabies in Lambaréné, Gabon. *PLoS Negl Trop Dis* (2020) 14 (6) e0008423
- Mohebbipour, Alireza; Saleh, Parviz; Goldust, Mohamad; Amirnia, Mehdi; et al. Treatment of scabies: comparison of ivermectin vs. lindane lotion 1%. *Acta Dermatovenerol Croat* (2012) 20 (4) 251-255
- Morris-Jones, R. Oral ivermectin for infants and children under 15 kg appears to be a safe and effective treatment for scabies. *Br J Dermatol* (2020) 182 (4) 835-836

- Mueller, Simon M.; Gysin, Stefan; Schweitzer, Michael; Schwegler, Simon; et al. Implementation and evaluation of an algorithm for the management of scabies outbreaks. *BMC Infect Dis* (2019) 19 (1) 200
- Oyelami, O. A.; Onayemi, A.; Oyedeji, O. A.; Adeyemi, L. A. Preliminary study of effectiveness of aloe vera in scabies treatment. *Phytother Res* (2009) 23 (10) 1482-1484
- Pruksachatkunakorn et al. Sulfur for scabies outbreaks in orphanages. *Pediatr Dermatol* (2002) 19 (5) 448-453
- Pruksachatkunakorn, Chulabhorn; Damrongsak, Maliwan; Sinthupuan, Sombat. Scabies in Thai orphanages. *Pediatr Int* (2003) 45 (6) 724-727
- Romani, Lucia; Marks, Michael; Sokana, Oliver; Nasi, Titus; et al. Efficacy of mass drug administration with ivermectin for control of scabies and impetigo, with coadministration of azithromycin: a single-arm community intervention trial. *Lancet Infect Dis* (2019) 19 (5) 510-518
- Romani, Lucia; Marks, Michael; Sokana, Oliver; Nasi, Titus; et al. Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. *N Engl J Med* (2015) 373 (24) 2305-2313
- Singalavanija, Srisupalak; Limpongsanurak, Wanida; Soponsakunkul, Siritorn. A comparative study between 10 per cent sulfur ointment and 0.3 per cent gamma benzene hexachloride gel in the treatment of scabies in children. *J Med Assoc Thai* (2003) 86 suppl 3 S531-536
- Ständer, S.; Kirschstein, D. J.; Kohl-Sobania, M.; Zillikens, D.; et al. Effectiveness and adverse events of ivermectin treatment for scabies in 30 infant patients: report from a German single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34 (11) e736-e737
- Strong, M.; Johnstone, P. Interventions for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev* (2007) 3 CD000320
- Victoria, J.; Trujillo, R. Topical ivermectin: a new successful treatment for scabies. *Pediatr Dermatol* (2001) 18 (1) 63-65

Recherche documentaire N°2 :
Quelles sont les données de tolérance des thérapeutiques utilisées dans le traitement de la gale de l'enfant de moins de 15 kg et chez la femme enceinte ou allaitante ?

Analyse et rédaction : Amandine Weill (Dermatologue hospitalier, Paris), Florence Bretelle (Gynécologue, Marseille), Elisabeth Elefant-Amoura (Représentante du CRAT, Paris), Emmanuel Parant (Dermatologue libéral, Clisson).

Après double sélection sur titre, puis résumé, puis sur lecture de l'article en entier, 19 articles sur 207 ont été retenus.

Dix-sept articles ont été analysés :

- n=4 ECR (Romani, 2015) (Brooks, 2022)
- n=1 Essai thérapeutique non contrôlé (Victoria, 2001)
- n=9 études de cohorte dont 5 études rétrospectives (Kokroko, 2020) (Ständer, 2020) et 4 études longitudinales (Romani, 2018) (Dumbo, 1993)
- n=1 série de cas (del Mar Saez-de Ocariz, 2022)
- n=2 revues de la littérature (Nicolas, 2020) (Wilkins, 2018)

1. Quelles sont les données de tolérance des traitements contre la gale chez l'enfant de moins de moins 15kg et/ou 5 ans ?

Parmi les 17 articles analysés, **9** fournissent des données de tolérance sur l'utilisation des traitements contre la gale chez l'enfant de 5 ans et 15 kg.

Perméthrine topique

- Les données de sécurité d'utilisation de la Perméthrine dans cette population repose principalement sur un essai contrôlé randomisé (ECR) **de forte puissance** comparant l'efficacité de la **Perméthrine topique en une +/- deux applications espacées de 14 jours** (appliquée pendant 8 à 24h ou moins de 4h si enfant de moins de 2 mois) *versus* l'Ivermectine (IVM) orale dans le traitement de masse de la gale dans les Iles Fidji (**grade A**). (Romani, 2015)

- Sur 2051 participants inclus, 257 étaient des enfants de moins de 5 ans. **Un total de 211 enfants de moins de 5 ans recevait la Perméthrine topique : 156 traités dans l'un des deux bras Perméthrine topique et 55 du bras IVM recevant également la Perméthrine topique à la place de l'IVM.**
- L'analyse de tolérance n'a pas été faite en sous-groupe et **ne permet pas l'évaluation spécifique de la tolérance dans la population des enfants de moins de 5 ans.** Néanmoins, aucun effet secondaire (ES) grave n'a été signalé. Un **ES non sévère était rapporté chez 8,6% des patients traités par Perméthrine dont 3,6% de prurit et 0,9% de céphalées.**
- La tolérance de la Perméthrine topique chez le nourrisson **de moins de 2 mois** a été évaluée dans une étude descriptive rétrospective portant sur l'interrogatoire des pratiques de traitement de 57 médecins (**grade C**) (Thomas, 2021). **47% des praticiens rapportaient avoir déjà utilisé la Perméthrine topique dans cette population** et 38% considéraient cette molécule comme idéale pour ces patients. Des **ES non sévères étaient signalés chez 4,3% des praticiens utilisant la Perméthrine.**

Questions aux experts :

- **Quel est l'avis des experts quant à l'utilisation de la Perméthrine pour l'enfant de moins de 2 mois ? (Pour rappel : AMM de la Perméthrine à partir de 2 mois.)**
- **Il n'y a pas de consensus entre les experts quant à l'utilisation de la Perméthrine pour l'enfant de moins de 2 mois. Une partie préfère utiliser cette molécule dans cette tranche d'âge car mieux tolérée, d'autres privilégient le Benzoate de benzyle car AMM plus précoce, avec AMM à partir de 1 mois (au lieu de 2).**

Benzoate de Benzyl

- Les données de sécurité d'utilisation du Benzoate de Benzyl (BB) chez l'enfant de moins de 5 ans et 15 kg reposent sur un **ECR de faible puissance** comparant l'efficacité du **BB 10%** topique en une application le soir *versus* l'IVM orale mono dose dans une population d'enfants âgés de **6 mois à 15 ans (grade B)**. (Brooks, 2002)
- Les données de tolérance ont pu être analysées chez **37 enfants avec un âge médian de 4,7 ± 3,8 ans recevant le BB**. Aucun n'a présenté d'ES sévère. **Les réactions de contact étaient significativement plus fréquentes dans le groupe BB *versus* IVM (p=0,004, OR**

6,4, IC95% 1,6-25,0), avec 16% de prurit ou une sensation de brûlure cutanée après application du BB et 16% de dermite de contacte.

Question aux experts :

- Quel est l'avis des experts quant à l'utilisation du BB pour l'enfant de moins de 1 mois : combien d'application et quelle durée d'application ? (Pour rappel : AMM du BB à partir de 1 mois.)

- Les experts s'accordent pour dire que c'est une situation rare, et que seuls les enfants cliniquement symptomatiques seront traités. La plupart utilisent la Permethrine hors AMM. Les autres utilisent le BB avec des durées limitées (de 6h au lieu de 12h), et un expert dilue de moitié bien que l'efficacité du produit dilué n'ait pas été démontrée.

Ivermectine topique

- Les données de tolérance de l'utilisation de l'IVM topique chez les enfants reposent sur un **essai thérapeutique non contrôlé** ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'une solution **d'IVM à la dose de 400 µg/kg à 1% dans 10cc de propylène glycol** pour le traitement de la gale (**grade C**). (Victoria, 2001)
- Dans cette étude **20 enfants âgés de 1 à 10 ans** ont été traités (10 garçons et 9 filles) **sans connaître la proportion d'enfant de moins de 5 ans**. Aucun ES sévère, modéré ou léger n'a été rapporté.
- La tolérance de l'IVM topique chez le **nourrisson de moins de 2 mois** a été indirectement évaluée dans une étude descriptive rétrospective portant sur l'interrogatoire des pratiques de traitement de 57 médecins (**grade C**). (Thomas, 2021) **3% des praticiens rapportaient avoir déjà utilisé la IVM topique dans cette population** et 1% considéraient cette molécule comme idéale pour ces patients. Parmi les praticiens ayant utilisés l'IVM topique chez les nourrissons de moins de 2 mois, aucun ne rapportait d'ES.

Pas de questions aux experts. Galénique non utilisée en pratique.

Ivermectine orale

Préambule : Le risque de l'utilisation de l'IVM chez le fœtus ou l'enfant serait lié au risque de toxicité neurologique du fait d'une possible immaturité (donc une potentielle perméabilité) de la barrière hémato méningée (BHM) et/ou à l'absence de la P-glycoprotéine (transporteur d'efflux présent notamment sur la BHM et le placenta et dont l'IVM est un substrat).

- L'IVM orale représente le traitement pour lequel la littérature est la plus riche. Sur les 17 articles analysés, **7 articles** rapportent des données de tolérance sur l'utilisation de l'IVM orale chez l'enfant de moins de 5 ans et 15 kg : 1 ECR, 1 étude de cohorte prospective, 3 études rétrospectives descriptives, 1 série de cas et 1 revue systématique de la littérature.
- Les données de tolérance les plus robustes sur l'utilisation de l'IVM chez l'enfant reposent sur un **ECR de faible puissance** évaluant l'efficacité de **l'IVM orale 200 µg/kg en mono dose versus** le BB 10% mono dose dans le traitement de la gale (**grade B**). (Brooks, 2022)
- Dans cette étude, **43 enfants âgés de 6 mois à 15 ans** recevaient une dose d'IVM, **sans pour autant connaître la proportion des enfants de moins de 5 ans**. Aucun ES sévère n'a été rapporté. Les ES cutanés étaient les plus fréquemment rapportés mais statistiquement moins fréquent que dans le groupe BB 10% ($p=0,004$, OR 6,4, IC95% 1,6-25,0) avec **7% d'éruption pustuleuse le jour suivant le traitement et 1 cas de dermohypodermite du bras ayant nécessité une hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse**.
- Une **étude prospective** a évalué la tolérance de **l'IVM 200 µg/kg J0 + deuxième dose** entre J7 et J14, associée à l'Azithromycine 20 mg/kg en mono dose, dans le traitement de masse du trachome et de la gale en Australie (**grade C**). (Romani, 2018)
- Sur le 26188 participants inclus, **14,7% (n=3856) étaient des enfants âgés de 0 à 4 ans**. Parmi ces enfants, **0,2% (n=7/3500) recevant de l'IVM ont eu un ES non sévère** (sans précision). Les enfants de moins de 12,5 kg recevaient la Perméthrine à la place de l'IVM ; **0,5% des enfants entre 12,5 et 15 kg recevant de l'IVM (n=7/1293) ont présenté un ES non sévère** (sans précision).
- **Deux études rétrospectives** observationnelles descriptives ont analysées la tolérance de l'IVM orale **spécifiquement** chez les **enfants de moins 15 kg (grade C)**. (Levy, 2019) (Ständer, 2020)

- L'IVM était donnée à la dose de 200 µg/kg deux prises espacées de 7 jours en association à la Perméthrine topique 5% ou à une dose moyenne de 223 µg/kg à J0 +/- 2^{ème} dose entre J7 et J15. **Un total de 200 enfants de < 15 kg ont été traités, respectivement 30 (âge moyen 12 mois ± 9,2 mois, avec âge minimum de 2 mois ; poids moyen 8.6 ± 2.5 kg) et 170 enfants (âge médian 15 mois [1-64], dont 24 nourrissons de moins de 6 mois) dans l'une et l'autre des études.**
- Il n'a été rapporté aucun ES sévère dans ces deux études. Il a été rapporté 13% (n=4/30) d'élévation transitoire des CPK dans une étude et 4% (n=7/170) d'ES non sévère dans l'autre (n=5 poussées d'eczéma, n=1 cas de vomissement et n=1 cas de diarrhée).
- **Une série** rapporte, chez **18 enfants de 14 mois à 16 ans**, la tolérance de l'IVM 150-200 µg/kg en une (n=15) ou deux doses espacées de 10 à 15 jours (n=3) dans le traitement de la gale (n=11) et la Larva Migrans (n=7) (**grade C**). (del Mar Saez-De-Ocariz, 2002)
- **La proportion d'enfants de moins de 5 ans et 15 kg n'est pas déterminée.** Il n'y a eu aucun ES sévère rapporté et 1 cas de céphalées et sensation de vertige pendant 4h au décours d'une deuxième prise d'IVM.
- La tolérance de l'IVM orale chez le **nourrisson de moins de 2 mois** a été indirectement évaluée dans une étude descriptive rétrospective portant sur l'interrogatoire des pratiques de traitement de 57 médecins (**grade C**). (Thomas, 2021) **5% des praticiens rapportaient avoir déjà utilisé l'IVM PO dans cette population** et 1% considéraient cette molécule comme idéale pour ces patients. 61,5% des praticiens rapportaient ne pas utiliser l'IVM orale dans cette population par peur des ES. Parmi les praticiens ayant utilisés l'IVM PO chez les nourrissons de moins de 2 mois aucuns ne rapportaient d'ES.
- Enfin, **une revue systématique de la littérature** avec méta analyse a évalué la sécurité d'utilisation de **l'IVM spécifiquement chez les enfants de moins de 5 ans et 15 kg (grade B)**. (Wilkins, 2018) Sur 610 articles, **8 ont été analysés** (n=1 ECR, 2 études de cohorte non randomisées, 3 séries de cas et 3 cas rapportés). La posologie de l'IVM variait entre 150 et 200 µg/kg. **Sur 60 enfants traités, 7% des enfants rapportaient des ES sur une moyenne de suivi variant de 3 semaines à 2 ans, tous étaient bénins et résolutifs en quelques jours.** A noter, un bébé de 13 mois pesant 8,6 kg traité par IVM 175 µg/kg pour une infection à *Baylisascaris Procionis* a présenté une méningo-encéphalite (sans séquelles après un suivi de 2 ans) dont le lien de causalité du parasite ou du traitement est difficile à établir.

Question aux experts :

- Ces données de tolérances sont-elles suffisantes pour autoriser l'IVM 200 µg/kg pour les enfants dans les tranches d'âge suivantes ?

. < 2 mois ? Et en âge corrigé chez le grand prématuré ?

- Les experts s'accordent pour ne pas utiliser l'IVM chez les enfants de < 2 mois. Par contre, pas de CI formelle en cas de situations particulières sous surveillance hospitalière.

. 2 mois – 2 ans ?

- Les experts s'accordent pour dire qu'il n'y a pas de CI formelle à l'utilisation l'IVM chez les enfants de 2 mois-2 ans. Certains le proposent en 2nde ligne. Tous soulignent l'inadaptation de la galénique du médicament pour adapter la dose au poids.

. 3 – 5 ans et moins de 15kg ?

- Idem, les experts s'accordent pour dire qu'il n'y a pas de CI formelle à l'utilisation l'IVM chez les enfants de 3-5 ans. Plus l'âge augmente, plus la tolérance est bonne. Certains le proposent en 2nde ligne.

- Y-a-t-il des sous-populations à risque pour lesquelles des précautions d'emploi ou contre-indications doivent être énoncées : antécédent neurologique ? Retour de zone d'endémie de la loase et des parasites ayant un tropisme cérébral ?

- Les experts s'accordent pour dire qu'il faut porter une attention particulière lors de retour de zone d'endémie filarienne (séjour prolongé et non voyage ponctuel au regard de la charge parasitaire). Ils préconisent également d'éviter l'IVM pour les enfants avec pathologie intercurrente pouvant altérer la barrière hémato méningée.

Autres traitements

- La tolérance du **Malathion 0,5%** chez les enfants a été évaluée dans un **ECR versus Dimethicone 4%** dans le traitement des poux de tête, avec une application sur le cuir chevelu pour l'un ou l'autre des traitements (**grade B**). (Burgess, 2007)
- Trente patients de **1 an à 38 ans** ont été inclus dans le groupe Malathion 0,5% **sans connaissance sur la proportion des enfants de < 5 ans**. 0,3% des participants (n=9/30) du groupe Malathion ont rapporté des ES non sévères dont 2 ont été attribués au traitement (prurit et irritation de la nuque).
- La tolérance des **pommades au soufre, du Lindane, du Crothamiton et du Malathion** topique chez le nourrisson de **moins de 2 mois** a été indirectement évaluée dans une étude descriptive rétrospective portant sur l'interrogatoire des pratiques de traitement de 57 médecins (**grade C**). (Thomas, 2021) Respectivement 35%, 2%, 0%, 0% et 0% des praticiens rapportaient avoir déjà utilisé des pommades au soufre, le Crothamiton, le Lindane ou Malathion topique dans cette population. Respectivement 71,9% et 61% des praticiens rapportaient ne pas utiliser le Lindane et le Malathion topique chez cette population par peur des ES. Parmi les praticiens ayant utilisés des pommades au soufre chez les nourrissons de moins de 2 mois, 8,6% (n=3/35) rapportaient des ES non sévères.

Questions aux experts :

- **Quel est l'avis des experts quant à l'utilisation du Malathion et de pommades au soufre?**
 - **Pas de questions vis-à-vis du Lindane (retiré du marché) ni du Crothamiton (pas d'AMM).**
-
- **Les experts s'accordent pour ne pas se prononcer sur ces 2 molécules qu'ils utilisent peu.**

2. Quelles sont les données de tolérance chez la femme enceinte et/ou allaitante ?

La tolérance maternelle (femme enceinte et allaitante) et fœtale des thérapeutiques utilisées dans la gale repose essentiellement sur **des études de faible puissance** avec 3 études de cohorte longitudinales, 2 études rétrospective, 1 ECR et 1 revue systématique de la littérature

a) Grossesse toute gestation confondue

Ivermectine

Préambule : Le risque de l'utilisation de l'IVM chez la femme enceinte serait lié à une immaturité placentaire laissant passer l'IVM via une expression trop faible sur la membrane placentaire de la P-glycoprotéine (transporteur d'efflux dont l'IVM est le substrat) ou une modification de son expression placentaire en fonction du terme de la grossesse. Cependant, il a été montré que la P-glycoprotéine était présente précocement lors de la gestation.

- La majorité des données de tolérance materno-fœtales de l'IVM orale repose sur des études de cohorte observationnelle **lors des campagnes de traitements de masse** de l'Onchocercose en Afrique dans les années 1990-2000, au cours desquelles des **femmes enceintes ont été exposées de manière involontaire à l'IVM. Un seul ECR** a évalué la tolérance de l'IVM seule ou en association à l'Albendazole (ABZ) *versus* groupe contrôle chez des femmes enceintes au 2^{ème} trimestre de la grossesse (cf B.)
- Une **étude longitudinale observationnelle** africaine rapporte ainsi les données de **mortalité in utéro et infantile** des grossesses exposées fortuitement ou non exposées à l'IVM 150 µg/kg monodose durant une campagne de traitement de masse de l'onchocercose entre 1987 et 1989 (**grade C**). (Dumbo, 1992)
- Cette étude a inclus **82 femmes enceintes exposées** fortuitement, en 1987 (n=30) et/ou en 1988 (n=52) **sans précision sur l'âge de la grossesse au moment de l'exposition**.
- Le risque relatif (RR) de **mortalité in utéro** était de 5,9‰ chez les femmes exposées *vs* 3,7‰ chez les femmes enceintes non exposées (p=0,62) en 1987 et de 6,6‰ *vs* 3,7‰ en 1988 (p=0,06). Le RR de **mortalité infantile** était de 200‰ *vs* 175‰ (p=0,48) et de 140‰ *vs* 60‰ (p=0,18) dans le groupe exposé à l'IVM *vs* non exposé en 1987 et 1988 respectivement.

- Une **revue systématique** de la littérature avec méta analyse a évalué la sécurité d'utilisation de l'IVM 150 µg/kg monodose pendant la grossesse (**grade A**). (Nicolas, 2020) Sur 147 études analysées, 6 études ont été retenues dont 1 ECR sur le période de 1990 à 2008. Il n'a **pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de fausse couche, mortinatalité ou malformations congénitales entre les 893 femmes enceintes et 899 enfants exposés versus** groupe contrôle. **Malgré l'absence de différence significative entre les femmes enceintes et les naissances exposées versus non exposées à IVM, les auteurs concluent à l'absence de données suffisantes en faveur de la sécurité d'utilisation de l'IVM chez la femme enceinte (faible niveau de preuve des études, non conçues pour répondre à cette question).**

Autre

Une étude rétrospective descriptive s'est intéressée à l'association entre le taux plasmatique d'hexachlorocyclohexane (**Lindane**) chez des femmes enceintes et le quotient intellectuel (QI) à l'âge de 7 ans des enfants nés de ces mères (**grade C**). (Kokroko, 2020) Cette étude n'a pas mise en évidence de corrélation entre le QI des enfants à 7 ans et le taux plasmatique d'hexachlorocyclohexane chez les femmes enceintes. **Cette étude ne permet pas de préjuger d'un potentiel effet réversible à plus court terme ou d'un effet à plus long terme.**

b) 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse

Benzoate de Benzyle

- Une étude de **cohorte rétrospective contrôlée** a évalué la tolérance materno-fœtale du BB 25% en une application **chez 444 femmes enceintes avec une médiane de 24,5 semaines d'aménorrhée (SA) [4,7-41,2] versus** 1776 femmes enceintes non traitées, appariées sur les facteurs de confusion (**grade B**). (Mytton, 2007)
- Il n'a pas été rapporté de différence statistiquement significative en termes **d'avortement** (2,7% vs 1,9% ; IC95% 1.45 (0,75-2.82)), de **mortinatalité** (1,2% vs 1.1% ; IC95 1,04 (0,38-2,82)), de **malformations congénitales** (0,4% vs 1.4% ; IC95% 0.30 (0,39-2,30)), de **mortalité néonatale** (0,5% vs 0,7% ; IC95% 0,62 (0,14-2,79)), de **prématurité** (3,9% vs 6,6% IC95% 0,59 (0,13-2,62)), de **durée de la grossesse** (39,4 SA +/- 1.2 vs 39,3 SA +/- 1,8 IC95% 1.0 (0,95-1.05)) et de **poids de naissance** (2966 mg +/- 434 (2000-4200) vs 2969 mg +/- 404 (1700-4050) ; IC95% 1.00 (0.099-1.00)) entre les femmes enceintes exposées *versus* non exposées.

Perméthrine

- Dans la même étude de **cohorte rétrospective contrôlée que précédemment**, la tolérance materno-fœtale de la **Perméthrine 4% topique** en une application a été évaluée chez **196 femmes enceintes avec médiane de 24,9 SA [4,1-38,2] versus** 784 femmes enceintes non traitées, appariées sur les facteurs de confusion (**grade B**). (Mytton, 2007)
- Il n'a pas été rapporté de différence statistiquement significative en termes **d'avortement** (2,0% vs 3,6% ; IC95% 1.02 (0,28-3.67)), de **mortinatalité** (1.6% vs 1.5% ; IC95% 1.02 (0,28-3.67)), de **malformations congénitales** (1.1% vs 1,4% ; IC95% 0,75 (0,16-3,53)), de **mortalité néonatale** (0% vs 0,7%), de **prématurité** (7,1% vs 7,8% ; IC95% 0,91 (0,48-1.71)), de **durée de la grossesse** (39.0 SA +/- 2,0 vs 39,1 SA +/- 1,8 IC95% 0,99 (0,97-1,02)) et de **poids de naissance** (3006 mg +/- 446 vs 3037 mg +/- 430 IC95% 1.0 (0,98-1.0)) entre les femmes enceintes exposées *versus* non exposées.

Ivermectine

- Un seul **ECR** a évalué la tolérance de **l'IVM orale 150 µg/kg mono dose seule ou en association à l'Albendazole (ABZ) 400 mg mono dose versus** groupe contrôle chez des femmes enceintes au 2^{ème} trimestre de la grossesse pour le traitement des helminthiases transmises par le sol (**grade A**). (Ndyomugenyi, 2008)
- Dans cette étude 832 femmes à ≥ 16 SA ont été incluses et **397 ont reçu l'IVM soit seule (n=198) ou en l'association à l'ABZ (n=199)** ; les autres ont reçu l'ABZ seul (n=194) ou aucun traitement (n=241).
- Parmi les patientes exposées à l'IVM, **7,8% ont présenté des ES tous non sévères** (n=23, 11,6% pour l'IVM seule et n=8, 4% pour l'association). La différence avec le groupe contrôle n'était pas significative. **Aucun ES sévère n'a été rapporté**. Les ES les plus fréquents étaient : douleur abdominale 30,4% et 50%, fièvre 17,4% et 50%, rash et prurit modéré 17,4% et 25%, céphalées 17,4% et 0% et anorexie ou vomissement 8,7% et 0%, dans le groupe IVM seule ou association de traitement respectivement.
- Concernant **le déroulement de la grossesse**, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de fausse couche, accouchement et naissance prématurés *versus* groupe contrôle non traité.

- Concernant le **statut de l'enfant à la naissance**, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de poids, petit poids à la naissance et hémoglobine néonatale *versus* groupe contrôle non traité.
- Concernant la **mortalité**, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de mortinatalité et mortalité néonatale. **Deux décès maternels ont été rapportés, un dans le groupe ABZ seul dans les suites d'une césarienne, et un dans le groupe association de traitement dans les suites d'un choc anaphylactique à un antibiotique.**
- Concernant les **malformations congénitales**, un cas dans le groupe IVM (pied bot varus équín unilatéral) et un dans le groupe contrôle non traité (pied bot varus équín unilatéral, polydactylie, décès précoce).
- Une **autre étude de cohorte observationnelle** rapporte les données de tolérance materno-fœtale de l'IVM 150 µg/kg en dose unique en association à l'ABZ 400 mg en dose unique en traitement de masse de l'onchocercose, période de recueil non précisée (grade B). (Gyapong, 2003)
- Sur 343 femmes enceintes pendant la période de l'étude **50 (14,6%) ont reçu de manière fortuite de l'IVM dont seulement 22% (n=11) au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse.**
- Il n'y a pas eu d'analyses en sous-groupe effectuée mais considérant que près **de 80% des grossesses étaient exposées au 1^{er} trimestre**, les résultats de tolérance peuvent être considérés comme reflétant l'exposition à cette période de la grossesse et non au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (cf C.).

c) 1^{er} trimestre de la grossesse

Benzoate de Benzyle et Perméthrine

- Une étude de **cohorte rétrospective contrôlée déjà mentionnée** a évalué la tolérance materno-fœtale du BB 25% et de la Perméthrine 4% topique en une application chez respectivement 444 et 196 femmes enceintes *versus* respectivement 1776 et 784 femmes enceintes non traitées, appariées sur les facteurs de confusion (grade B). (Mytton, 2007)
- Dans cette étude, seulement **10,9% des femmes étaient enceintes au 1^{er} trimestre de la grossesse (n=66) avec une médiane de 9,5 SA [4,1-13,0]. Il n'y a pas eu d'analyse en sous-groupe dans cette population. Ces données ne sont donc pas adaptées à l'évaluation de la tolérance de ces molécules à ce terme de la grossesse.**

Ivermectine

- **Deux études de cohorte observationnelles** rapportent les données de tolérance materno- foetale de l'IVM **150 µg/kg en dose unique** (Chippaux, 1993) **ou en association à l'ABZ 400 mg en dose unique** en traitement de masse de l'onchocercose (**grade B pour les 2 études**). (Gyapong, 2003)
- **Sur respectivement 512** (Chippaux, 1993) **et 343** (Gyapong, 2003) **femmes enceintes (toute gestation confondue), 19% (n=97) et 11% (n=39) ont été exposées de manière fortuite à l'IVM au 1^{er} trimestre.**
- Dans la première étude, **seules les femmes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse (n=97) vs un groupe contrôle non exposés de femmes enceintes au 1^{er} trimestre (n=142) ont été comparées.**(Chippaux, 1993) Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les femmes enceintes exposées vs non exposées en termes de **fausse couche précoce** (4,1% vs 5,6%) ou **événements tardifs** (fausses couches tardives et mort foetale in utero : 10,3% vs 16,2%).
- Malgré l'absence d'analyses en sous-groupe effectuée dans la 2^{ème} étude, **avec près de 80% des grossesses exposées (n=39/50) au 1^{er} trimestre, les résultats de tolérance peuvent être considérés comme reflétant l'exposition à cette période de la gestation.** (Gyapong, 2003) Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de **fausse couche** entre les grossesses exposées *versus* non exposées (n=2/9 vs n=7/9 ; RR 1,67 ; p=0,627). Sur les 250 naissances examinées **16% (n=40) avaient été exposées** à l'IVM. Le RR de **malformations** congénitales entre les enfants exposées *versus* non exposé n'était pas statistiquement différent (n=1/6 vs n=5/6 ; RR 1.05 ; p=1,0).

Questions aux experts concernant IVM chez la femme enceinte :

- Les experts s'accordent-ils pour dire que les données sont suffisantes pour ne pas contre indiquer l'utilisation de l'IVM pendant la grossesse ?
- Son autorisation doit-elle être conditionnée par le terme de la grossesse : seulement 2^{ème} et 3^{ème} trimestre ?
- Son utilisation est-elle envisageable au 1^{er} trimestre de grossesse ?
- Y a-t-il une dose maximale à ne pas dépasser ?

- Peut-on positionner l'IVM en 1^{ère} ligne ou seulement en 2^{ème} ligne? (cf recommandations du CRAT)

- Les experts s'accordent pour dire que les données sont suffisantes pour ne pas contre indiquer l'utilisation de l'IVM pendant la grossesse, aux doses habituelles. Bien que les données soient rassurantes, certains experts le positionnent par principe de précaution en 2^{nde} ligne au 1^{er} trimestre.

d) Femme allaitante

Les articles sélectionnés n'ont pas permis d'évaluer la tolérance des traitements contre la gale chez les femmes allaitantes.

Questions aux experts chez la femme allaitante:

- Quel traitement préconisé pendant l'allaitement ? Quelles précautions ?

- Y a-t-il nécessité d'interruption de l'allaitement ? Si oui, pendant combien de temps ?

- Les experts n'ont pas émis de consensus quant aux modalités de traitement préconisé pendant de l'allaitement, que ce soit avec un traitement local ou IVM. La conduire à tenir doit aussi tenir compte de l'enfant et du caractère exclusif de l'allaitement.

Références :

- Brooks PA, Grace RF. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *J Paediatr Child He* ADDIN ZOTERO_BIBL {"uncited":[],"omitted":[],"custom":[]} CSL_BIBLIOGRAPHY *alth* 2002;**38**:401–4.
- Burgess IF, Lee PN, Matlock G. Randomised, controlled, assessor blind trial comparing 4% dimeticone lotion with 0.5% malathion liquid for head louse infestation. *PLoS One* 2007;**2**:e1127. ADDIN ZOTERO_BIBL {"uncited":[],"omitted":[],"custom":[]} CSL_BIBLIOGRAPHY
- 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.

- del Mar Sáez-De-Ocariz M, McKinster CD, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sánchez L, Ruiz-Maldonado R. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol* 2002;**27**:264–7.
- Doumbo O, Soula G, Kodio B, Perrenoud M. [Ivermectin and pregnancy in mass treatment in Mali]. *Bull Soc Pathol Exot* 1992;**85**:247–51.
- Gyapong JO, Chinbuah MA, 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.
- Kokroko J, Kogut K, Harley K, Eskenazi B. Prenatal β -Hexachlorocyclohexane (β -HCH) Exposure and 7-Year Child IQ in the CHAMACOS Birth Cohort. *Neurotox Res* 2020;**37**:553–63.
- Levy M, Martin L, Bursztejn A-C, *et al.* Ivermectin safety in infants and children und ADDIN ZOTERO_BIBL {"uncited":[],"omitted":[],"custom":[]} CSL_BIBLIOGRAPHY er 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol* 2019.
- Mytton OT, McGready R, Lee SJ, *et al.* Safety of benzyl benzoate lotion and permethrin in ADDIN ZOTERO_BIBL {"uncited":[],"omitted":[],"custom":[]} CSL_BIBLIOGRAPHY pregnancy: a retrospective matched cohort study. *BJOG* 2007;**114**:582–7.
- Ndyomugenyi G R, Kabatereine N, Olsen A, Magnussen P. Efficacy of ivermectin and albendazole alone and in combination for treatment of soil-transmitted helminths in pregnancy and adverse events: a randomized open label controlled intervention trial in Masindi district, western Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:856–63.
- Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, *et al.* Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020;**8**:e92–100.
- Romani L, Marks M, Sokana O, *et al.* Efficacy of mass drug administration with ivermectin for control of scabies and impetigo, with coadministration of azithromycin: a single-arm community intervention trial. *Lancet Infect Dis* 2019;**19**:510–8.
- Romani L, Marks M, Sokana O, *et al.* Feasibility and safety of mass drug coadministration with azithromycin and ivermectin for the control of neglected tropical diseases: a single-arm intervention trial. *Lancet Glob Health* 2018;**6**:e1132–8.
- Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, *et al.* Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015;**373**:2305–13.

- Singalavanija S, Limpongsanurak W, Soponsakunkul S. A comparative study between 10 per cent sulfur ointment and 0.3 per cent gamma benzene hexachloride gel in the treatment of scabies in children. *J Med Assoc Thai* 2003;**86 Suppl 3**:S531-536.
- Ständer S, Kirschstein DJ, Kohl-Sobania M, Zillikens D, Ludwig RJ, Anemüller W. Effectiveness and adverse events of ivermectin treatment for scabies in 30 infant patients: report from a German single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:e736–7
- Thomas C, Rehmus W, Chang AY. Treatment practices in the management of scabies in infants younger than two months. *Pediatr Dermatol* 2021;**38**:431–5.
- Victoria J, Trujillo R. Topical ivermectin: a new successful treatment for scabies. *Pediatr Dermatol* 2001;**18**:63–5.
- Wilkins AL, Steer AC, Cranswick N, Gwee A. Question 1: Is it safe to use ivermectin in children less than five years of age and weighing less than 15 kg? *Arch Dis Child* 2018;**103**:514–9.

Recherche documentaire N°3 :
Quels sont les algorithmes de prise en charge de la gale chez l'enfant de moins de 15 kg, la femme enceinte et allaitante ?

Analyse et rédaction : Stéphanie Mallet (Dermatologue hospitalier, Marseille), Barthelemy Tosello (Pédiatre hospitalier, Marseille), Julio Tannous (Dermatologue, coordinateur Centre de Preuve de la SFD, Paris)

Après double sélection sur titre, puis résumé, puis sur lecture de l'article en entier, 13 articles sur 34 sélectionnés ont été retenus pour l'analyse bibliographique. Dix ont été éliminés sur titre, 7 éliminés sur résumé, 2 éliminés sur lecture de l'article (ne répondait pas à la question de recherche) et 2 non trouvés.

1. Quel est le traitement de la gale commune de l'enfant de moins de 15kg âgé de plus de 2 ans?

- Très peu d'algorithmes de prise en charge de la gale de l'enfant ont été rapportés dans la littérature. Pour la majorité des auteurs, le traitement de 1^{ère} intention de la gale commune de l'enfant de moins de 15 kg, de 3-5 ans, est un traitement local. Cependant, il varie en fonction des disponibilités des molécules entre pays et même selon les années pour un même pays.
- Par exemple, Berthe-Aucejo (2014) a établi une proposition de logigramme suite à la rupture de l'Ascabiol[®] (association Benzyl Benzoate 10% et Sulfiram) en France. Il proposait en 1^{ère} intention un traitement par Esdépalléthrine spray (en l'absence de contre-indication pulmonaire et à utiliser avec précaution en raison des difficultés de diagnostic de l'asthme chez l'enfant), seul topique disponible en officine, actuellement retiré du marché en France. Les alternatives étaient soit le Benzoate de benzykl 10% (Antiscabiosum[®]) par importation d'Allemagne par substitution de l'ANSM, soit la Permethrine 5% topique en ATU, à privilégier pour les moins de 1 an. Actuellement, Benzoate de benzyl 10% et Permethrine 5% sont disponibles en officine, ce qui modifierait probablement l'algorithme proposé. Cela illustre bien que les recommandations d'utilisation sont très dépendantes des disponibilités des produits.
- Pour Sunderkötter (2016), Davidson (2020), Andrews (2009), et Hollier (2003), le traitement de 1^{ère} intention chez l'enfant est la Permethrine crème. Gendrel (2013) et Ishii (2008), recommandent le Benzoate de benzyl 10% en 1^{ère} intention. Cependant, de la Permethrine n'était pas disponible à cette période ni en France ni au Japon lors de la

publication de ces 2 articles. L'équipe japonaise (Ishii, 2008) propose en 1^{ère} intention, non seulement le Benzoate de benzyl 10% mais aussi le Crotamiton 10%.

- Le traitement de 2^{nde} intention peut être un autre topique disponible, comme le Benzoate de benzyle 10% ou le Crotamiton (Sunderkötter, 2016). Le groupe de travail français de Berthe-Aucejo (2014) propose également d'utiliser l'Ivermectine chez les enfants et nourrissons de moins de 15 kg en cas d'échec des autres traitements locaux autorisés. La posologie retenue est celle de l'AMM soit 200 microg/kg en 1 prise unique à J1, avec une seconde prise à J8. Les données de tolérance sont en faveur de l'utilisation de l'Ivermectine chez les nourrissons de moins de 15 kg.

- La méta-analyse de Jittamala (2021) de la sécurité de l'Ivermectine chez les enfants de moins de 15 kg de 2021 est rassurante (grade B). Sur les 15 études analysées, 1 088 enfants ont été traités, avec un âge médian de 36 mois (1–132 mois) et un poids médian de 13.0 kg (4.0–14.9 kg). La majorité des enfants (82.8%) ont reçu 2 doses, espacées de 1 à 19 jours. Dans l'ensemble, la dose médiane administrée était 221 µg/kg (81 à 556 µg/kg), légèrement supérieure à la dose standard recommandée chez l'adulte de 200 µg/kg ; 86,5 % enfants ont reçu une dose comprise entre 201 et 300 µg/kg et 1,7 % a reçu des doses supérieures à 300 µg/kg. Les doses administrées étaient significativement plus élevées lorsque l'enfant recevait 2 doses uniques (médiane 231 µg/kg, intervalle 94–556) que lorsqu'il recevait une seule dose (médiane 214 µg/kg, plage 81–500 µg/kg). Seuls 1,4 % (15/1 088) ont eu 18 effets indésirables, tous légers et spontanément résolutifs. Aucun effet indésirable sévère. La préoccupation théorique de la potentielle neurotoxicité de l'IVM dans la petite enfance n'a pas été confirmée. La tolérance et le profil d'innocuité de l'IVM chez les enfants <15 kg est similaire à celui des individus dont le poids est plus élevé.

- Pour le *Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société française de pédiatrie*, la difficulté de vérifier la qualité de l'application d'un traitement local chez un enfant par sa famille et la facilité d'emploi font que l'Ivermectine orale est très largement utilisée en 1^{ère} intention chez l'enfant comme chez l'adulte. Pour ce groupe, l'Ivermectine peut être employée chez les enfants de moins de 15 kg si l'on est certain du diagnostic. Comme toutes les prescriptions hors AMM, cela engage la responsabilité du médecin. Enfin, pour les gales importantes ils recommandent la combinaison des deux traitements oral et local et probablement leur répétition (Gendrel, 2013). L'association, IVM et Permethrine est également préconisée par une équipe suisse pour traiter les sujets symptomatiques avec lésions et prurit lors de la prise en charge de clusters (Muller 2019)

- Mais d'autres auteurs, par principe de précaution, proposent de respecter la limite de 15 kg (Sunderkötter, 2016 ; Currie, 2010 ; Andrews, 2009 et Ishii, 2008).

Le groupe de travail propose cette recommandation:

En 1ère intention :

- Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14)
- ou Benzoate de Benzyl 10% (2 applications : J1 et entre J8-14)
- ou Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) surtout si doute sur observance ou mauvais état cutané de l'enfant ou cas groupés (avis infectieux nécessaire si séjour en zone tropicale exposant à un risque de loase)

En cas d'échec :

- Après avoir confirmé l'échec et analysé les conditions d'échec (recontamination ou mauvaise observance, mauvaise décontamination linge literie, pas de traitement des sujets contacts de manière simultanée...)
- Même produit ou un autre parmi les 3 produits proposés en 1^{ère} intention en privilégiant Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) si doute sur observance ou mauvais état cutané de l'enfant ou cas groupés (avis infectieux nécessaire si séjour en zone tropicale exposant à un risque de loase)

En cas de gale profuse et/ou hyperkératosiques, une prise en charge hospitalière et potentiellement l'association traitement local et per os est recommandée

Grade recommandation : B

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10 :

86.7% d'accord fort

10 % ni accord ni désaccord

3.3% désaccord fort (score 1)

Grades recommandation : B présomption scientifique, grade C Faible niveau de preuve, AE accord d'experts.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture (29 prs) : 0 à 10

0 à 3 = désaccord fort

4 à 7 = pas d'avis ou ni accord ni désaccord ou ne sait pas

8 à 10 = accord fort

2. Quel est le traitement de la gale commune de l'enfant de 2 à 24 mois ?

- Chez les nourrissons entre 2 mois et 2 ans, un traitement local est recommandé en 1^{ère} intention. Sunderkötter (2016), et Hollier (2003) recommandent la perméthrine 5% en 1^{ère} intention. Karthikeyan (2007) propose la perméthrine mais également une préparation souffrée en 1^{ère} intention. Berthe-Aucejo (2014) préconisent également la perméthrine chez les nourrissons, mais plutôt le Benzoate de benzyle 10% après 1 an, mais rappelons qu'à une période en France, la perméthrine en ATU était plus difficile d'accès.
- En raison des préoccupations théoriques concernant l'absorption percutanée de la perméthrine chez les nourrissons de moins de 1 an, Andrews (2009) recommande le crotamiton ou une préparation souffrée. C'est également les 2 mêmes molécules que recommande Ishii (2008) chez les enfants de moins de 3 ans.
- Seul Sunderkötter (2016) dans des recommandations plus détaillées, propose un traitement de 2^{nde} intention par Crotamiton 10 % ou après 1 an seulement par Benzoate de benzyle 10%.
- On rappelle que dans la méta-analyse de Jittamala (2021) sur la sécurité de l'ivermectine chez les enfants de moins de 15 kg portait sur 1 088 enfants, dont certains avaient moins de 2 ans. L'âge médian des enfants traités était de 36 mois (de 1–132 mois) et le poids médian de 13.0 kg (de 4.0–14.9 kg).

Le groupe de travail propose cette recommandation:

En 1^{ère} intention :

-Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14) à privilégier en cas d'atteinte cutanée du visage ou peau lésée

-ou Benzoate de Benzyl 10% (2 applications : J1 et entre J8-14) après 1 an.

En cas d'échec:

-Après avoir confirmé l'échec et analysé les conditions d'échec (recontamination ou mauvaise observance, mauvais décontamination linge literie, pas de traitement des sujets contacts de manière simultanée...)

-Même produit ou un autre parmi les 2 produits proposés en 1^{ère} intention

-ou Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) si doute sur observance ou mauvais état cutané de l'enfant ou cas groupés (avis infectieux nécessaire si séjour en zone tropicale exposant à un risque de loase)

Grade recommandation : C

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10 :

83.3% d'accord fort

6.7% de 7

3.3% de 3

6.7% de 1

3. Quel est le traitement de la gale commune du nouveau-né et du nourrisson de moins de 2 mois?

Il existe peu de recommandations précises pour cette tranche d'âge. Sunderkötter (2016) propose la Permethrine 5% topique en 1^{ère} intention en précisant aux parents que c'est « off label » (hors AMM) et le Crothamiton 10 % en 2nde intention. Pour Albakri (2010) et Karthikeyan (2007), il faut privilégier une préparation souffrée en 1^{ère} intention.

Le groupe de travail propose cette recommandation:

Discuter prise en charge hospitalière (ambulatoire ou hospitalisation selon le contexte)

En 1^{ère} intention :

-Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14)

En cas d'échec :

-Après avoir confirmé l'échec et analysé les conditions d'échec (recontamination ou mauvaise observance, mauvais décontamination linge literie, pas de traitement des sujets contacts de manière simultanée...) : Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14)

- La pommade au soufre, traitement le plus ancien de la gale, semble utilisée avec une bonne tolérance et une bonne efficacité, quel que soit l'âge de l'enfant, mais ce produit n'est pas disponible en France.

Grade recommandation : AE

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10 :

86.7% accord fort

6.7% de 7

3.3% de 5

3.3% de 4

4. Quel est le traitement de Traitement de la gale commune de la femme enceinte?

- Pour Sunderkötter (2016) et Hollier (2003), la Permethrine 5% est le traitement de référence de la femme enceinte quel que soit le terme. Scott (2001) recommande Permethrine 5% ou Benzoate de benzyle ou préparation soufrée sans préférence.
- En 2nde intention, l'on peut proposer d'autres traitements locaux comme le Benzoate de benzyle 25% ou le Crotamiton 10% (Sunderkötter 2016), ou de l'IVM 200mg/kg (Hollier 2003).

Le groupe de travail propose cette recommandation:

En 1^{ère} intention :

-Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14)

-ou Benzoate de Benzyl 10% (2 applications : J1 et entre J8-14), un seul badigeon par application sur tout le corps sauf le visage (sauf si siège de lésion) et les muqueuses, temps de contact de 24h.

-En cas de mauvais état cutané : Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) au 2nd et 3^{ème} trimestre peut être envisagée (avis infectieux nécessaire si séjour en zone tropicale exposant à un risque de loase).

En cas d'échec :

-Après avoir confirmé l'échec et analysé les conditions d'échec (recontamination ou mauvaise observance, mauvais décontamination linge literie, pas de traitement des sujets contacts de manière simultanée...)

-Même produit ou un autre parmi les 3 produits proposés en 1^{ère} intention, en privilégiant Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) si doute sur observance ou mauvais état cutané ou cas groupés. L'Ivermectine n'est recommandée qu'en seconde intention au 1^{er} trimestre de la grossesse en raison du manque de données et possible immaturité de du placenta.

Grade recommandation : C

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

93.3% accord fort

6.7% de 7

5. Quel est le traitement de la gale commune de la femme allaitante?

- Sunderkötter (2016) propose en 1^{ère} ligne un traitement par Permethrine 5% (éviter le pourtour des mamelons si pas d'atteinte + arrêt d'allaitement pendant les 5 jours qui suivent) et Benzoate de benzyle 25% ou Crotamiton 10% en 2^{nde} intention.

Le groupe de travail propose cette recommandation :

En 1^{ère} intention :

-Permethrine 5% topique (2 applications : J1 et entre J8-14)

-ou Benzoate de Benzyl 10% (2 applications : J1 et entre J8-14), deux badigeons par application à 10-15 minutes d'intervalle sur tout le corps sauf le visage (sauf si siège de lésion) et les muqueuses, temps de contact de 24h.)

-En cas de mauvais état cutané, notamment d'atteinte des mamelons : Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) peut être envisagée (avis infectieux nécessaire si séjour en zone tropicale exposant à un risque de loase).

Mesures concernant l'allaitement maternel :

- Pour les traitements topiques : il est recommandé de tirer son lait (et de le jeter) pendant la période de contact du produit avec la peau. Une fois le produit rincé, l'allaitement maternel peut être repris.

- Pour l'Ivermectine, en raison du très faible passage dans le lait, l'allaitement maternel peut être poursuivi pendant la prise du traitement sans période d'interruption nécessaire.

En cas d'échec :

-Après avoir confirmé l'échec et analysé les conditions d'échec (recontamination ou mauvaise observance, mauvais décontamination linge literie, pas de traitement des sujets contacts de manière simultanée...)

-Même produit ou un autre parmi les 3 produits proposés en 1^{ère} intention en privilégiant Ivermectine PO (2 prises : J1 et entre J8-14) si doute sur observance ou mauvais état cutané ou cas groupés

Grade recommandation : AE

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

90% accord fort

3.3% de 7

Références

- Albakri L and Goldman RD. Permethrin for scabies in children. *Canadian Family Physician*
- Andrews, Ross M.; McCarthy, James; Carapetis, Jonathan R.; Currie, Bart J. *Pediatric Clinics of North America*. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 1421–1440
- Berthe-Aucejo, A., Prot-Labarthe, S., Pull, L., Lorrot, M., Touratier, S., Trout, H., .. & Bourrat, E. (2014). Traitement de la gale et rupture d'Ascabiol®: quid de la population pédiatrique? Gale chez l'enfant et rupture d'Ascabiol®. *Archives de pédiatrie*, 21(6), 670-675.
- Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):717-25. doi: 10.1056/NEJMct0910329. PMID: 20181973.
- Davidson L, et al. Skin infections in Australian Aboriginal children: a narrative review. *Med J Aust*. 2020 Mar;212(5):231-237. doi: 10.5694/mja2.50361. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31630410.
- Gendrel D, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société française de pédiatrie. Traitement de la gale : des recommandations générales aux applications pédiatriques [Treatment of scabies: from recommendations to pediatric practice]. *Arch Pediatr*. 2013 Dec;20(12):1273-5. French. doi: 10.1016/j.arcped.2013.09.008. PMID: 24404594.
- Hollier LM, Workowski K. Treatment of sexually transmitted diseases in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003 Dec;30(4):751-75, vii-viii. doi: 10.1016/s0889-8545(03)00087-1. PMID: 14719849.
- Scott GR. *International Journal of STD & AIDS* Volume 12 Supplement 3 October 2001
- Ishii N. Executive Committee of Guideline for the Diagnosis, Guideline for the diagnosis and treatment of scabies in Japan (second edition). *J Dermatol*. 2008 Jun;35(6):378-93. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00491.x. PMID: 18578720.
- Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, Pedrique B, Specht S, Chaccour CJ, et al. (2021) A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication? *PLoS Negl Trop Dis* 15(3): e0009144.

- Karthikeyan, Kl. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007;92:ep65–ep69.
- Mueller, S. M., Gysin, S., Schweitzer, M., Schwegler, S., Haeusermann, P., Itin, P. & Brandt, O. (2019). Implementation and evaluation of an algorithm for the management of scabies outbreaks. BMC infectious diseases, 19(1), 1-7.
- Sunderkötter C, et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies - short version. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Nov;14(11):1155-1167. doi: 10.1111/ddg.13130. PMID: 27879074.

Recherche documentaire N°4 :

Quelles sont les stratégies de prise en charge des cas contacts selon leur caractéristiques (âge, mode de garde, dans le foyer intra et extrafamilial) d'un nouveau-né, nourrisson, enfant de moins de 15 kg (correspondant en général aux enfants de moins de 5 ans) en fonction de l'organisation du mode garde et de la femme enceinte/allaitante ?

Sélections d'articles : Thomas Hubiche (Dermatologue, Nice), Aurélie Morand (Pédiatre, APHM, Marseille)

Analyse bibliographique et rédaction : Thomas Hubiche (Dermatologue, Nice), Ludovic de Gentile (Parasitologue, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Angers)

Après double sélection sur titre, puis résumé, puis sur lecture de l'article en entier, 7 articles sur 42 ont été retenus pour l'analyse bibliographique. Les études devaient décrire ou rapporter des données sur des épidémies de gale comprenant au moins un enfant de moins de 15 kg (correspondant en général aux enfants de moins de 5 ans), ou une femme enceinte ou allaitante. Sept ont été éliminés sur titre, 14 éliminés sur résumé, 14 éliminés sur lecture de l'article (revue générale, avis d'expert, article en allemand). Sept articles ont été retenus pour l'analyse bibliographique : 6 études descriptives, 1 étude de modélisation de l'infection de la gale. Cette analyse bibliographique complète le rapport de 2012 du Haut Conseil de Santé Publique : « Survenue d'un ou plusieurs cas de gale : conduite à tenir » (Recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale ; rapport groupe de travail ; 9 novembre 2012).

1. Est-ce que les enfants âgés de moins de 5 ans infectés par *Scarcoptes scabiei* sont plus contagieux et modifient la définition des cercles primaires, secondaire et tertiaire?

- *Sarcoptes scabiei*, parasite responsable de la gale, est de transmission interhumaine par contact peau à peau, exceptionnellement par transmission indirecte. Les facteurs favorisant la transmission sont la vie familiale, la vie en collectivité. Les sujets contacts sont définis selon trois cercles : le premier cercle inclut les personnes ayant eu un contact cutané, direct, prolongé avec un cas (ex. : entourage familial proche, relations sexuelles,

soins de nursing...). Le deuxième cercle inclut les personnes vivant ou travaillant dans la même collectivité. Le troisième cercle inclut les personnes visitant occasionnellement la collectivité, et l'entourage familial des personnes fréquentant régulièrement la collectivité (rapport de 2012 du Haut Conseil de Santé Publique : « Survenue d'un ou plusieurs cas de gale conduite à tenir »).

- Deux études observationnelles (Vijayan, 2019, Grade C; Sargent, 1994, Grade C) rapportent des épidémies de gale en structure de soins pédiatriques ou crèche. L'ampleur de l'épidémie était expliquée par le retard diagnostic du cas index. Les particularités cliniques de la gale dans la petite enfance expliquent ce délai diagnostic.
- Un retard de diagnostic de gale chez un enfant est associé à un taux d'attaque élevé dans sa famille (87,5%) ou dans la structure d'accueil de l'enfant (11,2%) (Kaburi, 2019, Grade C ; Marotta, 2018, Grade C).
- Le rapport du HCSP de 2012 rapporte une étude de Church et Knowleden de 1978 (Grade C) analysant le ratio de cas secondaires selon l'âge. Ce taux (2,5) est plus élevé lorsque le cas index est âgé entre 0-4 ans en comparaison avec le ratio moyen (1,4) (rapport de 2012 du Haut Conseil de Santé Publique : « Survenue d'un ou plusieurs cas de gale conduite à tenir »)

Conclusion : Le taux d'attaque secondaire est plus élevé lorsque le cas index est un enfant de moins de 5 ans, ceci est expliqué par le retard diagnostic fréquent lié aux particularités cliniques de la gale dans cette tranche d'âge.

Questions pour experts:

- **Est-il justifié de moduler la définition des premiers cercles (personnes ayant des contacts rapprochés prolongés avec une personne infectée) lorsque le cas index est un enfant de moins de 5 ans ?**
- **Avis des Experts: Les experts s'accordent pour dire que le cercle primaire doit être défini par la durée, la fréquence et la qualité des contact peau à peau entre enfants ou avec les adultes.**

2. Est-ce que les enfants de moins de 5 ans sont plus susceptible d'être contaminés par la gale en cas de contagé et modifie la définition du cercle primaire ?

- L'étude observationnelle de Buehlmann et al décrit une épidémie nosocomiale de gale survenue dans une structure de soins accueillant des adultes. Un suivi des familles des soignants travaillant dans cette structure a été réalisé. La moitié des cas secondaires familiaux étaient des enfants (n=5/9) avec un âge moyen de 3,2 ans (Buehlmann, 2009, Grade C).
- Une épidémie dans une garderie impliquant 600 personnes rapporte un taux d'attaque global enfants et adultes compris de 21,6%, de 75% dans la classe du cas index (11-15mois) et de 5,3 à 22,2% dans les autres tranches d'âge (6 mois – 5 ans) (Sargent, 1994, Grade C).
- Une étude observationnelle réalisée dans une communauté aborigène après un traitement de masse objective une différence de moyenne d'âge entre les personnes toujours infectées 4 semaines après le traitement (4,8 ans) et les personnes non infectées (25,8 ans) (La Vincente, 2009, Grade C).
- Dans l'étude observationnelle de Kaburi et al, les enfants âgés de 3 ans avaient plus de risque d'être infectés par rapport à ceux âgés de 2 ans (ARR :4.77 ;CI :3.18-6.98) (Kaburi, 2019, Grade C).
- Un modèle mathématique identifie l'âge comme une variable déterminant le risque de contamination (Gilmore, 2011, Grade non applicable).
- Une étude rapporte une différence d'incidence et un délai d'éradication différent selon l'âge des enfants dans la classe, à savoir une incidence plus élevée dans le groupe d'enfants de 3 ans, et un délai d'éradication plus long dans les classes d'enfants âgés de 1 an (Kaburi, 2019, Grade C).

Conclusion: Dans un contexte épidémique et en zone de forte endémie, les enfants âgés de 5 ans ou moins sont plus susceptibles d'être infectés. Une attention particulière doit être portée lors de l'examen initial des enfants de moins de 5 ans et lors de leur suivi.

3. Quels sont les facteurs associés à un risque de diffusion de l'infection au sein d'une structure d'accueil des enfants ?

Il n'y a pas de donnée permettant de suggérer une différence de contagiosité selon le mode de garde : crèche, assistante maternelle, famille.

Une épidémie de gale a été rapportée dans une école où les classes surchargées et le partage de matelas pour la sieste ont, d'après les auteurs, favorisé l'ampleur de l'épidémie : 92 cas sur 823 enfants. Le modèle théorique mathématique de Gilmore montre que plus le nombre de cas de gale dans un foyer épidémique ou familial est important plus le risque qu'un individu soit infecté est élevé (Gilmore, 2011, Grade non applicable).

Un retard diagnostique expose à un taux d'attaque plus élevé et une diffusion de l'épidémie aux structures adjacentes ou extérieures (Sargent, 1994, Grade C ; Marotta, 2018, Grade C ; Kaburi, 2019, Grade C). Le risque de diffusion est plus important si le cas index est une gale hyperkératosique (Buehlmann, 2009, Grade C). Les classes surchargées et le partage des matelas pour la sieste sont des facteurs associés à la diffusion d'une épidémie (Kaburi, 2019, Grade C). Une mauvaise coordination de la gestion de l'épidémie, un défaut d'information sont associés à un délai plus élevé de maîtrise de l'épidémie (Buehlmann, 2009, Grade C).

Conclusion : Le risque de diffusion de l'infection est associé au nombre de cas infectés dans la structure, au nombre de personnes dans la classe et au partage des lits pour la sieste. Le risque de diffusion de l'épidémie augmente avec le retard diagnostic, la présence d'un cas de gale hyperkératosique, le nombre de personnes du foyer/de la structure d'accueil et avec l'absence de coordination de la prise en charge.

Questions aux experts, remarques:

- Est qu'une approche au cas par cas selon les caractéristiques de l'épidémie de la structure est plus pertinente qu'une approche par type de structure d'accueil, crèche, école.... ?

- Avis des experts : La prise en charge de cas groupés dans une structure d'accueil des enfants nécessite l'identification d'un coordonnateur. La gestion des cas groupés de gale chez l'enfant doit tenir compte en priorité du type de contact favorisant la transmission (type de garde, partage de matelas au cours de la sieste ou du lieu de change...)

Le groupe de travail propose cette recommandation :

Les facteurs de risque de diffusion de l'épidémie (définie par 2 cas liés) sont:

- . Un délai diagnostique important
- . La forme clinique du cas index (gale profuse et/ou hyperkératosique)
- . Le nombre de cas suspects et confirmés
- . Le partage de lits pour la sieste, de la table de change
- . L'absence de coordination de la gestion de l'épidémie par une personne dédiée

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

93.3% d'accord fort

3.3% de 7

3.3% de 5

Grade recommandation : C

4. Quelle est la prise en charge de cas groupés de gale comprenant des enfants de moins de 5 ans ?

- Les différentes études rapportant des épidémies de gale incluant des enfants de moins de 5 ans souligne la nécessité d'une prise en charge structurée et coordonnée des cas et des cas contacts (Kaburi, 2019, Grade C ; La Vincente, 2009, Grade C; Buehlmann, 2009, Grade C ; Vijayan, 2019, Grade C ; Sargent, 1994, Grade C).
- La désignation d'un coordonnateur est nécessaire pour une bonne gestion et éviter l'extension de l'épidémie (Kaburi, 2019, Grade C ; Buehlmann, 2009, Grade C ; Vijayan, La Vincente, 2009, Grade C). Cette attitude permet également la diffusion d'une information adaptée à l'ensemble des personnes concernées (Marotta, 2018, Grade C).
- L'identification du cas index et la confirmation du diagnostic est la première étape de la prise en charge. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et épidémiologiques mais une confirmation du diagnostic par dermoscopie ou prélèvement parasitologique est recommandée.
- L'âge du cas index, sa forme clinique (gale hyperkératosique), le délai entre le début des symptômes et le diagnostic ont été identifiés dans ces études comme associés à l'ampleur de l'épidémie. Le recueil de ces informations est nécessaire.

- La confirmation du caractère épidémique est établie par l'identification de deux cas liés en collectivité. Le foyer familial n'est pas considéré comme une collectivité. La complexité d'une épidémie dépend de nombreux facteurs : nombre de cas, âge, type de structure (crèche, école...). La prise en charge des cas contacts repose sur la définition des différents cercles. Les individus du premier cercle sont les personnes ayant des contacts rapprochés prolongés avec une personne infectée ; le deuxième cercle est le personnel et les résidents du lieu de vie, du lieu de garde, école ; le troisième cercle correspond aux personnes fréquentant de façon occasionnelle l'institution ou le foyer de patients.
- En zone d'endémie, la coordination d'un traitement de masse de la communauté est associée à un meilleur contrôle des épidémies impliquant des enfants (La Vincente, 2009, Grade C). L'absence de coordination du traitement de l'ensemble des cas expose à un risque d'échec de maîtrise de l'épidémie (Sargent, 1994, Grade C). En effet, la bonne observance du traitement par l'ensemble des membres du foyer familial est associée à 6 fois plus de chance que le foyer familial soit guéri (La Vincente, 2009, Grade C).
- En cas d'épidémie avec un nombre important de cas ou de gale croûteuse, la réalisation d'un traitement du deuxième cercle est justifiée (Sargent, 1994, Grade C ; Marotta, 2018, Grade C ; Kaburi, 2019, Grade C ; La Vincente, 2009, Grade C ; Buehlmann, 2009, Grade C).
- Les molécules à utiliser pour les enfants sont précisées dans la question dédiée. La prise du traitement et l'application des mesures de désinfection réalisées de façon concomitante sont associées à un meilleur contrôle de l'épidémie (Sargent, 1994, Grade C ; Kaburi, 2019, Grade C). Le traitement des cas contacts par perméthrine 5% est associé à une mauvaise observance (La Vincente, 2009, Grade C).
- En cas d'épidémie, la coordination d'un suivi sur 12 semaines est nécessaire (Kaburi, 2019, Grade C ; Buehlmann, 2009, Grade C ; Vijayan, La Vincente, 2009, Grade C). Le suivi doit comprendre en plus de la structure, les foyers familiaux des enfants (Buehlmann, 2009, Grade C). Dans le cadre du suivi post traitement de masse, le traitement famille par famille à nouveau contaminée est efficace (Kaburi, 2019, Grade C ; Gilmore, 2011, Grade non applicable).

Conclusion: La coordination de la prise en charge de cas groupés de gale comprenant des enfants de moins de 5 ans est associée à un meilleur contrôle de l'infection. Le traitement avec Ivermectine des cas contacts (>15kg) est à privilégier. Un suivi jusqu'à 6 à 12 semaines selon les caractéristiques du foyer épidémique est nécessaire.

Le groupe de travail propose cette recommandation :

Lors de cas groupés de gale dans une structure accueillant des enfants, une attention particulière doit être portée aux enfants de moins de 5 ans, plus susceptibles d'être infectés.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

96.7% d'accord fort

3.3% de 5

Lors de cas groupés, identifier un coordinateur pour la gestion de l'épidémie est nécessaire. En France, l'ARS a autorité pour identifier le coordinateur selon le type de structure d'accueil.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

90% d'accord fort

3.3% de 7

3.3% de 6

3.3% de 5

Le traitement des sujets contacts asymptomatiques est superposable à celui proposé dans cette recommandation pour les cas avérés. Néanmoins, devant des cas groupés en collectivité, le traitement par Ivermectine des cas contacts est à privilégier pour améliorer l'observance.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

93.3% d'accord fort

3.3% de 5

3.3% de 4

Les différents cercles primaire, secondaire ou tertiaire sont définis selon le type de contact (fréquence, durée, qualité):

- 1^{er} cercle : personnes ayant des contacts rapprochés prolongés, peau à peau avec une personne infectée.

- 2^{ème} cercle : personnel et les résidents du lieu de vie, du lieu de garde, école en contact régulier avec une personne infectée.

- 3^{ème} cercle : personnes fréquentant de façon occasionnelle la structure d'accueil.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

93.3% accord fort

3.3% de 6

3.3% de 5

Dans une structure d'accueil d'enfant de moins de 5 ans :

- Si un seul cas de gale commune est identifié : seul le 1^{er} cercle est traité.
- En présence de 2 cas de gale commune : le traitement du 2^{ème} cercle est indiqué en fonction des caractéristiques de la structure et du type de contact entre les personnes (partage de lits, dortoirs). Le traitement du 3^{ème} cercle n'est pas indiqué.
- En cas de gale hyperkératosique : le traitement du premier et du deuxième cercle est indiqué. Le traitement du troisième cercle est discuté en fonction des caractéristiques de la structure. Le cas index est pris en charge en milieu hospitalier
- Dans toutes les circonstances, un suivi jusqu'à 6 à 12 semaines est nécessaire.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10

90% accord fort

6.7% de 7

3.3% de 5

Grade recommandation : C

5. Est-ce qu'une femme enceinte contact d'un cas de gale (cercle primaire) doit être traitée ?

La recherche bibliographique n'a identifié aucun article permettant de répondre au cas particulier de la femme enceinte ou allaitante contact d'un cas de gale.

Questions aux experts, remarques:

- **Est-ce qu'une femme enceinte ou allaitante contact (cercle primaire) d'un cas de gale doit être traitée ?**

- **Avis des experts : La quasi-totalité des experts auditionnés s'accordent pour traiter une femme enceinte ou allaitante contact d'un cas de gale (cercle primaire). Cependant, certains proposent de ne traiter qu'en cas de gale symptomatique, en tenant compte du terme de la grossesse pour éviter la contamination du nouveau-né.**

Le groupe de travail propose cette recommandation :

Le traitement de la femme enceinte contact d'un cas de gale (cercle primaire) est fortement recommandé, notamment au 3^{ème} trimestre de grossesse pour éviter la contamination du nouveau-né. Le traitement utilisé peut être un traitement local ou par Ivermectine selon les recommandations précédentes et le terme de la grossesse. Une surveillance clinique rapprochée pourrait être une alternative possible au 1^{er} ou 2^{ème} trimestre de grossesse.

Le traitement de la femme allaitante contact d'un cas de gale (cercle primaire) est préconisé selon les recommandations précédentes.

Evaluation de la recommandation par le groupe de relecture: 0 à 10 :

80% accord fort : 9

6.7% de 7

10% de 5

3.3% de 2

Grade recommandation : AE

Références:

- Buehlmann M, Beltraminelli H, Strub C, Bircher A, et al. Scabies outbreak in an intensive care unit with 1,659 exposed individuals--key factors for controlling the outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Apr;30(4):354-60.
- Gilmore SJ. Control strategies for endemic childhood scabies. *PLoS One.* 2011 Jan 25;6(1):e15990.
- Kaburi BB, Ameme DK, Adu-Asumah G, Dadzie D, Tender EK, Addeh SV, et al. Outbreak of scabies among preschool children, Accra, Ghana, 2017. *BMC Public Health.* 2019 Jun 13;19(1):746.
- La Vincente S, Kearns T, Connors C, Cameron S, Carapetis J, Andrews R. Community management of endemic scabies in remote aboriginal communities of northern Australia: low treatment uptake and high ongoing acquisition. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009 May 26;3(5):e444.
- Marotta M, Toni F, Dallolio L, Toni G, Leoni E. Management of a family outbreak of scabies with high risk of spread to other community and hospital facilities. *Am J Infect Control.* 2018 Jul;46(7):808-813.
- Recommandation relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale ; rapport groupe de travail ; 9 novembre 2012 ; <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=312>

- Sargent SJ, Martin JT. Scabies outbreak in a day-care center. *Pediatrics*. 1994 Dec;94(6 Pt 2):1012-3.
- Vijayan V, Marrero E, Gaspar A, Wisdom C, Honeycutt MD, Linam WM. Outbreak of scabies in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 May;40(5):613-614.

Groupe de travail : 20 prs

2 co présidents	Stéphanie Mallet	Marseille
	Thomas Hubiche	Nice
2 co cheffes de projets	Aurélié Morand	Marseille
	Amandine Weill	Paris
3 dermatologues hospit	Alice Phan	Lyon
	Annabel Maruani-Raphaël	Tours
	Juliette Miquel	La réunion
2 dermatologues libéraux	Nathalie Bodak	Paris
	Emmanuel Parant	Clisson
2 pédiatres	Béatrice Quinet	Paris
	Barthélémy Tosello	Marseille
1 pharmacologues péd	Marie-José Gervoise	Marseille
2 parasitologues	Arezki Izri	Paris
	Ludovic De Gentile	Angers
1 représentant du CRAT	Elisabeth Elefant	Paris
1 représentant du CNGOF	Florence Bretelle	Marseille
1 documentaliste	Catherine Letord	Rouen
Coordinateur CPD	Julio Tannous	Paris
Guidance méthodologique	Bernard Guillot	Paris

Groupe d'experts

- Françoise Foulet, parasitologue, Paris
- Pascal Delaunay, Pharmacien, Nice
- Charlotte Bernigaud, Dermatologue, Paris
- Emmanuel Mahé, Dermatologue, Versailles
- Pascal Del Giudice, infectiologue, Fréjus
- Olivier Chosidow, Dermatologue, Paris,
- Franck Boralevi, Dermato-pédiatre, Bordeaux
- Emmanuel Bourrat, Dermato-pediatre, Paris

Groupe relecture : 29 personnes

Document de travail

ABASQ	Claire	Société Française de Dermatologie Pédiatrique, SFDP	Brest
AUBERT	Hélène	Société Française de Dermatologie Pédiatrique, SFDP	Nantes
BARASINSKI	Chloé	Collège National des Sages-femmes de France, CNSF	Clermont-Ferrand
BAUBION	Emilie	Dermatologue hospitalière	Martinique
BAYEN	Marc	Collège National des Généralistes Enseignants, CNGE	Lille
BERTOLOTTI	Antoine	Groupe infectiologie dermatologique et infections sexuellement transmissibles, GRIDIST	La Réunion
BRIGOT	Deborah	Pédiatre libéral	les Lilas
CHOSIDOW	Anais	Pédiatre en néonatalogie	Villeneuve Saint Georges
De SMET	Stéphanie	Pédiatre en crèche	Monaco
DE SUREMAIN	Nathalie	Groupe de Pathologie Tropicale Pédiatrique, GPTROP	Paris
EURY	Charles	Collège des Infirmières Puéricultrices	Paris
FAYE	Ousmane	Dermatologue hospitalier	Bamako, Mali
GARNIER	Valérie	Pharmacienne libérale	Nîmes
JONVILLE-BERA	Annie Pierre	Pharmaco surveillance	Tours
LACOIN	François	Collège de Médecine Générale	Albens
LANCRENON	Eric	Dermatologue libéral	Nouméa, Nouvelle Calédonie
LAPORTE	Rémi Julien	Pediatre responsable de la Consultation Enfant-Environnement et de la Permanence d'accès aux soins de santé (PASS)	Marseille
LASEK	Audrey	Société Française de Dermatologie Pédiatrique, SFDP	Lille
LERAUT	Jérémy	Pharmacien hospitalier	Paris
LOTTHE	Anne	Médecin interniste, référent Infectiologie et Hygiéniste	Lodève
MICALLEF	Joelle	Pharmaco surveillance	Marseille
MOKNI	Mourad	Groupe infectiologie dermatologique et infections sexuellement transmissibles, GRIDIST	Tunis
PASSERON	Hélène	Médecin scolaire	Nice
PERETTI	Véronique	Gynécologue obstétricienne hospitalière	La réunion
PLANTIER	Daniel	Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie- Vénérologie, FFFCEVD	Roubaix
REVERTE	Marc	Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie- Vénérologie, FFFCEVD	Sainte Maxime
SEI	Jean-François	Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie- Vénérologie, FFFCEVD	St Germain En Laye
SENAT	Marie-Victoire	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, CNGOF	Paris
SENTILHES	Loic	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, CNGOF	Angers