

Pharmaco - Antiparasitaires

I. Classification des parasites

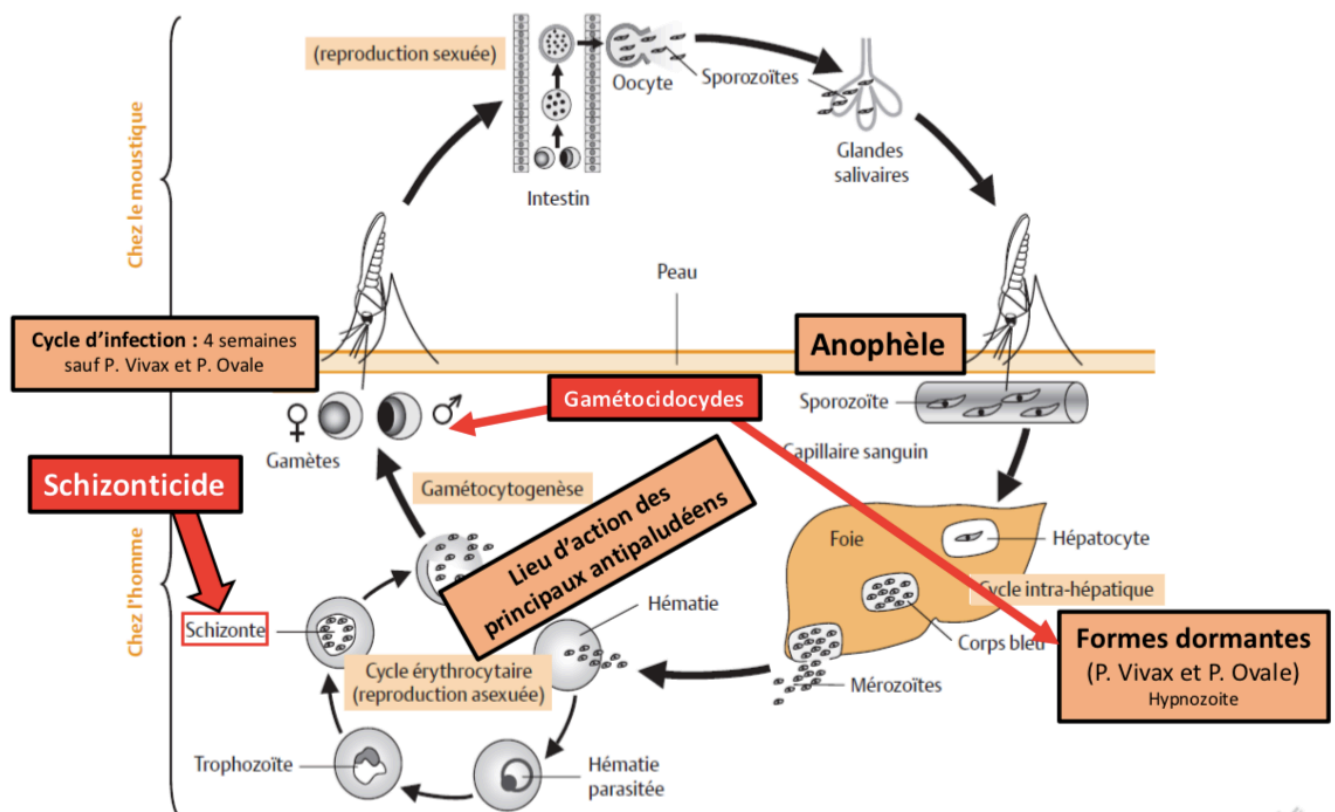
- **Protozoaires** : organisme unicellulaire (*giardia*, *trichomonas*, *toxoplasma*, *cryptosporidia*, *isospora*, *microsporidia*, *entamoeba*, *plasmodium*, *trypanosomiasis*, *leishmaniasis*)
- **Métazoaires** : organisme pluricellulaire
 - **Arthropodes** (*fsarcoptes*, *pediculus*, *diptères*)
 - **Vers** (*helminthes*) :
 - Vers ronds (*enterobius*, *toxocara*, *ascaris*, *stongyloides*, *filaridés*)
 - Vers plats : segmentés (*taenia*, *echinococcus*), non segmentés (*fasciola*, *schistosomes*)

II. Paludisme :

Généralités :

- 2 milliards de personnes vivent en zone endémique
- Protozoaire des **globules rouges** (Hématozoaire), 5 espèces (*vivax*, *ovale*, *malariae*, *knowlesi*, *flaciparum*)
- **P. Falciparum** (le plus virulent, accès mortel), de plus en plus de résistance
- *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* : accès fébriles non mortels

Cycle parasitaire du Plasmodium

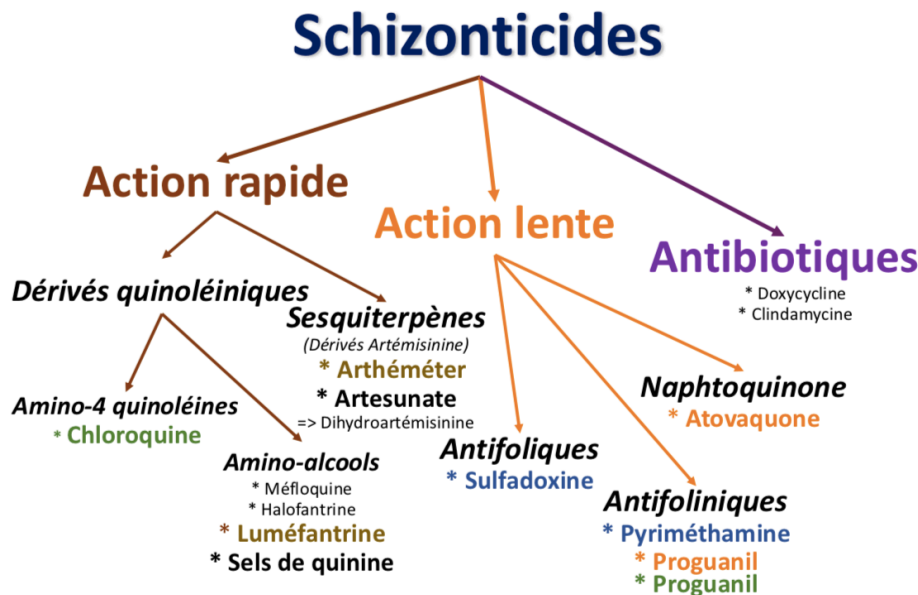


Antiparasitaires :

- 2 types :
 - **Schizonticides** :
 - Dérivés quinoléiques
 - Dérivés de l'artémisinine
 - Antimétabolites

- Antibiotiques
- Naphtoquinone
- **Gamétocidocyes** : dérivés quinoléiniques (mefloquine)

Schizonticides :



■ Mécanisme d'action :

Dérivés quinoléiniques	Interférence avec utilisation de l'Hb par les parasites avec
Dérivés artémisinine	accumulation de métabolites toxiques
Anti-folique et anti-folinique	Inhibition du métabolisme de l'acide folique des parasites, nécessaire à la synthèse d'ADN
Naphtoquinone	Inhibition fonction mitochondriale du parasite
Antibiotiques	Interférence avec la synthèse protéique du parasite

■ Mécanismes de résistance :

Dérivés quinoléiniques	Emergence lente mais certaine => inquiétude Diminution accumulation vacuole digestive, eflux par parasite
Dérivés artémisinine	NON
Anti-folique et anti-folinique	Rapide, donc pas de monothérapie
Naphtoquinone	Mutation de la cible
Antibiotiques	NON (pour le paludisme)

■ Indications :

- Curatif :
 - « Accès palustre grave » : 1^{ère} ligne : **Artesunate IV** ; 2^{nde} ligne : **Quinine IV**
 - « Accès palustre non grave » :
 - ❖ P. Vlvax, malariae, ovale : **Chloroquine**
 - ❖ Accès simple à P. Falciparum :
 - 1^{ère} ligne : **Atovaquone-Proguanil, Arthemeter-Lumefantrine***, **Dihydroartémisine-Pipéraquline***
 - 2^{nde} ligne : Mefloquine, Quinine
 - 3^{ème} ligne : Halofantrine* (toxicité sur QT, CI grossesse, nbres interactions avec inhibiteurs 3A4)
 - CI aux autres : **sulfadoxine + pyriméthamine*** (toxicité : hématologique, hépatite, toxidermie, non conseillé grossesse)
 - * : non-conseillé ou CI si grossesse
- Chimioprophylaxie:

- Vêtements couvrants, répulsifs, moustiquaires
- Zone de résistance : selon grade du pays (0 à 3)

0	Pas de prophylaxie	
1	Chloroquine	De J-1 à J28 post-retour
2	Chloroquine-Proguanil	De J-1 à J28 post-retour
	Atovaquone-Proguanil	De J-1 à J7 post-retour
3	Mefloquine	De J-10 à J21 post-retour
	Doxycycline	De J-1 à J28 post retour

▪ Caractéristiques pharmacologiques

Cf page suivante

▪ Interactions médicamenteuses :

○ Mefloquine :

- **Inducteurs 3A4** (rifampicine, efavirenz), inhibiteurs 3A4 (triazolés)
- Allongement de QT : avec **Halofantrine**

○ Doxycycline :

- Diminution biodisponibilité (**diminution pH gastrique, chélation par sel, Al, Mg, Ca**)

III. Protozoaires

	Nitro-imidazolés	Pyriméthamine-sulfadiazine
Médicaments	Métronidazole Tinidazole	
Mécanisme d'action	▪ Destruction directe de ADN secondaire à production de radicaux libres ▪ Prodrogue nécessitant activation	▪ Antimétabolite interagissant avec métabolisme du folate du parasite et donc de la synthèse des bases puriques
Pharmacocinétique	▪ <u>Absorption</u> : très bonne biodisponibilité ▪ <u>Distribution</u> : très bonne dans tissus, LCR, liquide séminal et sécrétion vaginal ▪ <u>Métabo/élimination</u> : rénale après métabolisme hépatique	▪ <u>Absorption</u> : bonne biodisponibilité ▪ <u>Distribution</u> : bonne diffusion tissulaire et LCR ▪ <u>Métabo/élimination</u> : rénale après métabolisme hépatique
Pharmacodynamie	▪ Bactéricide ▪ Résistance : peu rapportée	▪ Résistance : modification de la cible
Effets indésirables	▪ Très bonne tolérance ▪ Troubles digestifs bénins ▪ Goût métallique ▪ Rare cas neutropénie ou neuropathie	▪ Hématologiques => surveillance NFS ▪ Trb digestifs ▪ Toxidermie ▪ Photosensibilisation ▪ Lithiases urinaires
Interactions médicamenteuses	▪ Concentration diminuée si association avec inducteurs enzymatiques (Rifampicine)	▪ Hématotoxicité si association avec autres antifolates ▪ Augmentation anémie sur associé à Zidovudine

▪ Métronidazole :

- ATB de la famille des nitro-imidazolés
- Actif sur **nombreux germes anaérobies** (*C. Difficile* également), et rarement aérobie (*H. Pylori*)
- Actif sur **certains protozoaires** : *Giardia*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*

Médicaments	Pharmacocinétique	Résistance	Effets indésirables
Chloroquine	- Absorption : très bonne biodisponibilité - Distribution : fixation dans tissus contenant mélanine et GR - Métabolisme/élimination : rénale après métabolisme hépatique	- Céphalées, troubles digestifs, fatigue - Domages rétinien, vision floue, trouble accommodation - Réaction psychotique - Toxidermie prurit, dépigmentation cheveux - Collapsus cardio-vasculaire, allongement QT - CI : psoriasis, porphyrie, pbl rétinien	- Apparition de nombreuses résistances chez P. Falciparum - Début d'apparition de résistances chez P. Vivax
Mefloquine	- Absorption : très bonne biodisponibilité - Distribution : très bonne distribution tissulaire et dans GR - Métabolisme/élimination : métabolisme hépatique	- Trb psychiatriques, idée suicidaire, convulsions, neuropathies - Trb digestifs, vision flou - Allongement QT - CI : ATCD psy, convulsions, IH sévère	- Efficace sur la plupart des P. Falciparum résistant à chloroquine - Emergence de résistance chez P. Falciparum
Quinine	- Absorption : très bonne disponibilité - Distribution : faible diffusion dans LCR mais bonne dans GR - Métabolisme/élimination : métabo hépatique, élimination biliaire 80%, rénale 20%	Efficace sur plupart des P. Falciparum résistant à chloroquine	- Hypoglycémie - Cinchonisme - Allergie, toxidermie - Convulsions - Allongement QT - Anémie, thrombopénie - Paralysie, aggravation myasthénie - Dysphorie - Effet quinine like
Dérivés artémisiaires Artesunate IV Arthemeter PO	- Absorption : bonne disponibilité - Distribution : bonne distribution dans GR - Métabolisme/élimination : métabolisme hépatique	Non, ce sont les plus efficaces pour réduire parasitémie	- Très bien toléré - Hématologique - Perturbations bilan hépatique - Douleurs abdominales, fièvre, diarrhée - Risque toxicité neurologique
Anti-folates (Proguanil) Naphtoquinone (Atovaquone)	- Absorption : biodisponibilité médiocre - Distribution : très bonne dans GR - Métabolisme/élimination : hépatobiliaire, mixte	Très rare	- Excellente tolérance - Digestifs : nausées, douleurs abdominales - Céphalées, asthénie, prurit, fièvre, toux - Possible hématotoxicité et perturbation bilan hépatique - CI : IRénale chronique sévère
Antibiotiques – Doxycycline	- Absorption : très bonne biodisponibilité - Distribution : très bonne diffusion tissulaire et intracellulaire - Métabolisme/élimination : mixte hépatique et rénale se compensant	Non pour le paludisme	- Photosensibilisation - Toxidermie - Décoloration des dents - Femme enceinte - CI : risque HTIC, décoloration des dents, femme enceinte

- Pyrimethamine-sulfadiazine :
 - Tt de référence de **toxoplasmose** cérébrale puis pour prophylaxie secondaire
 - Si allergie aux sulfamides => **clindamycine**
 - Pyriethamine-sulfadiazine efficace en prophylaxie primaire contre **pneumocystose** notamment chez VIH
 - Pyriméthamine peut être utilisé en association avec sulfadoxine pour Tt du **palu**

IV. Helminthes :

Benzimidazole

- Contient :
 - **Albendazole** : efficacité +++, spectre large (Giardia, Trichomonas, microsporidia, helminthes), tolérance +++, peu de prises nécessaires (sauf si systémique)
 - **Tricabendazole** : spectre plus étroit, efficacité sur Fasciola hepatica
 - **Mebendazole**

Albendazole :

- Mécanisme d'action : empêche polymérisation des microtubules : blocage des mécanismes d'absorption nutritive des vers
- Pharmacocinétique :
 - Absorption : mauvaise biodisponibilité
 - Distribution : bonne diffusion tissulaire et LCR
 - Métabo/élimination : hépato-biliaire avec métabolite actif
- Résistance : pas d'efficacité sur Fasciola hepatica
- Effets indésirables :
 - Très bonne tolérance
 - Troubles digestifs
 - Hématotoxicité
 - Toxicité hépatique

Pyrantel-pamoate :

- Alternative à Albendazole pour certaines **nemathelminthes digestives**
- **Paralysie spastique**
- Passage systémique quasi-nul, agit en topique digestif
- Rares effets indésirables, bien toléré, possible perturbation bilan hépatique, trb digestifs et céphalées

Praziquantel :

- Utilisé en 1^{ère} intention pour infections à **schistosomes**
- Actif contre **trématode non fasciola**
- Alternative possible contre les **taenia**
- Mécanisme d'action : provoque contraction et paralysie spastique associées à destruction du tégument du parasite. Facilitation de la réaction immunitaire hôte
- Pharmacocinétique :
 - Absorption : bonne biodisponibilité
 - Distribution : bonne diffusion tissulaire et dans LCR
 - Métabo/élimination : rénale et biliaire sous forme métabolisée
- Effets indésirables :
 - Trb digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre
 - Epilepsie et convulsions
- Interactions médicamenteuses ; inducteurs enzymatiques Rifampicine
- Contre-indication : cysticercose oculaire (risque cécité)

Ivermectine :

- Tt systémique des infections à **sarcoptes**
- Indiqué dans infections à Stongyloïdes et Filaridés (+/- Pédiculus, pas AMM)
- Mécanisme d'action : paralysie des activités pharyngées
- Pharmacocinétique :
 - Absorption : bonne biodisponibilité, PO
 - Distribution : bonne diffusion tissulaire
 - Métabo/élimination : hépato-biliaire stricte
- Effets indésirables :
 - Bonne tolérance
 - Trb digestifs, myalgies, arthralgies, prurit, fièvre, perturbations du bilan hépatique, hyper-éosinophilie

V. Arthropodes

Traitements topiques locaux :

- *Pediculus* :
 - Solution **Diméticone** (blocage orifice respiratoire poux)
 - Solution à base **d'insecticides organophosphorés** (Malathion) et **Myrèthre** avec action sur SNC
- *Sarcoptes* : solution à base de **benzoate de Benzyle**