Pharmaco - Antiparasitaires

I. Classification des parasites

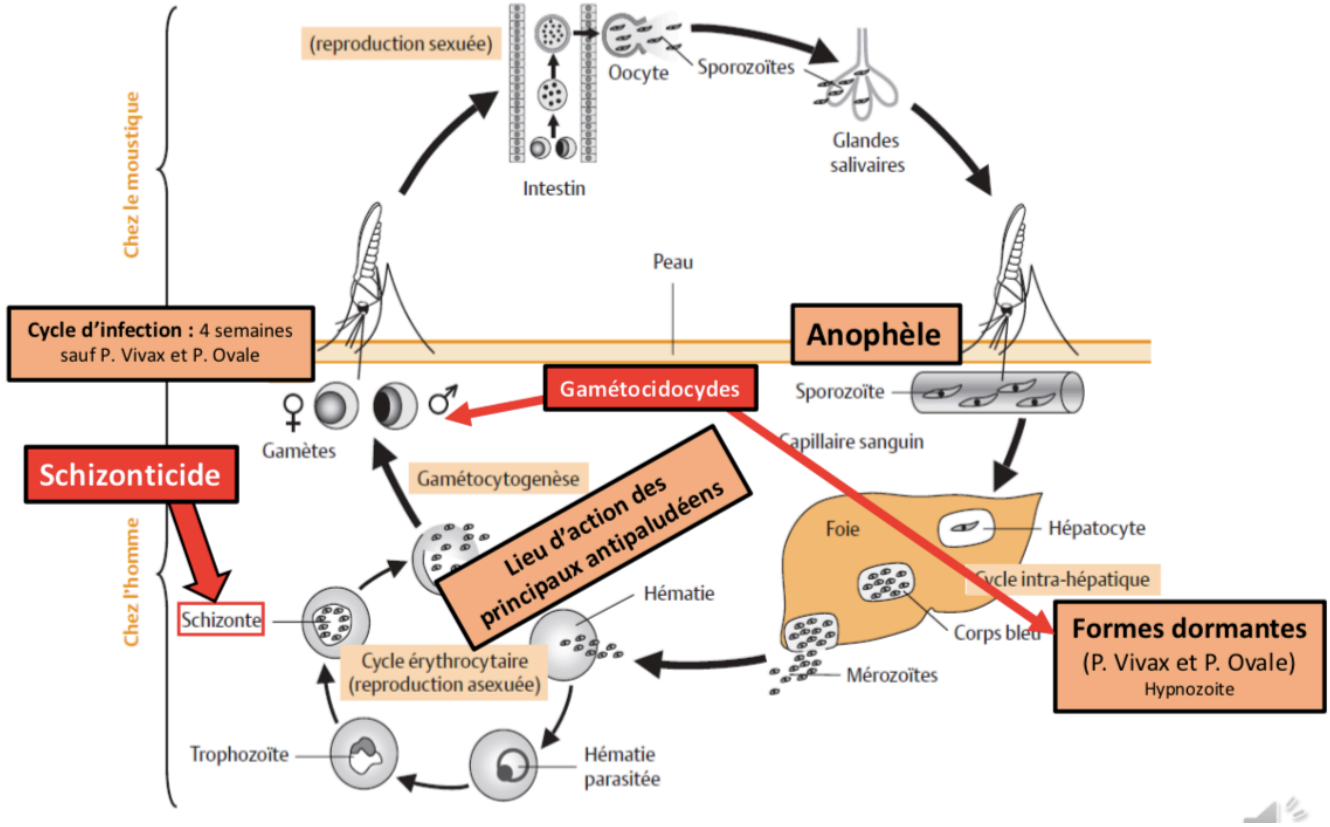
- **Protozoaires** : organisme unicellulaire *(giardia, trichomonas, toxoplasma, cryptospordia, isospora, microsporidia, entemoeba, plasmodium, trypanosomiasis, leishmaniasis)*
- **Métazoaires** : organisme pluricellulaire
  - **Arthropodes** *(fsarcoptes, pediculus, diptères)*
  - **Vers** *(helminthes)* :
    - 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, malaries, 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



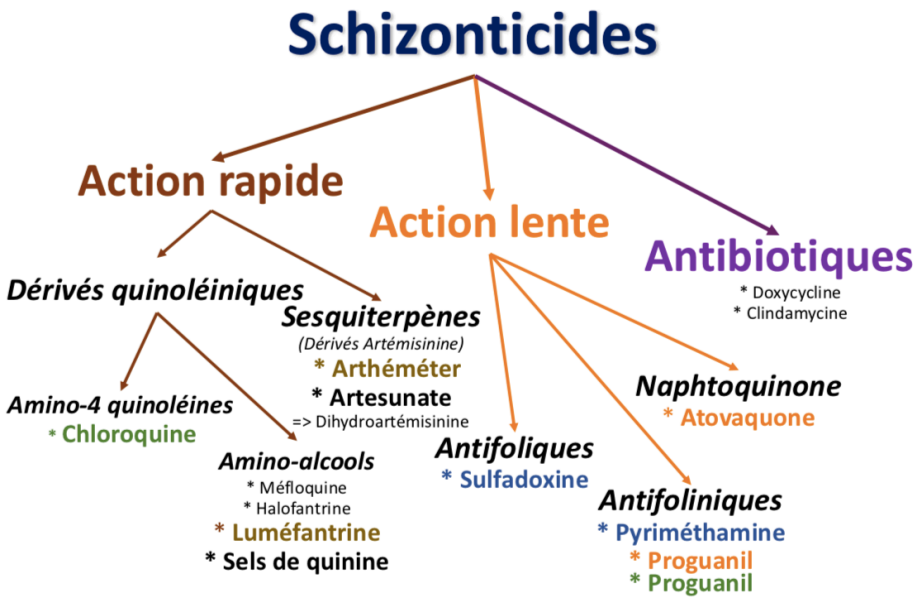
Antiparasitaires :

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

- Antibiotiques
- Naphtoquinone

- **Gamétocidocydes** : dérivés quinoléiniques (mefloquine)

Schizonticides :



- Mécanisme d'action :

Dérivés quinoléiniques	Interférence avec utilisation de l'Hb par les parasites avec accumulation de métabolites toxiques
Dérivés artémisinine	
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 » : 1ère ligne : **Artesunate** IV ; 2nde ligne : **Quinine** IV
    - → « Accès palustre non grave » :
      - ❖ P. Vlvax, malariae, ovale : **Chloroquine**
      - ❖ Accès simple à P. Falciparum :
        - 1ère ligne : **Atovaquone-Proguanil**, **Arthemeter-Lumefantrine***, **Dihydroartémisine-Pipéraquine***
        - 2nde ligne : Méfloquine, Quinine
        - 3ème ligne : Halofantrine* (toxicité sur QT, CI grossesse, nbres intéractions avec inhibiteurs 3A4)
        - CI aux autres : **sulfadoxine + pyriméthamine** *(toxicité : hématologique, hépatitie, 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 :
  - Méfloquine :
    - **Inducteurs 3A4** (rifampicine, efavirenz), inhibiteurs 3A4 (triazolés)
    - Allongement de QT : avec **Halofantrine**
  - Doxycyline :
    - Diminution biodisponibilité (**diminution pH gastrique, chélation par sel, Al, Mg, Ca**)

III. Protozoaires

	Nitro-imidazolés	**Pyrimethamine-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	▪ Absorption : très bonne biodisponibilité ▪ Distribution : très bonne dans tissus, LCR, liquide séminal et sécrétion vaginal ▪ Métabo/élimination : rénale après métabolisme hépatique	▪ Absorption : bonne biodisponibilité ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire et LCR ▪ Métabo/élimination : rénale après métabolisme hépatique
Pharmacodynamie	▪ Bactéricide ▪ Résistance : peu rapportée	▪ Résistance : modification de la cible
Effets indésirables	▪ Très bonne tolérancee ▪ 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 aéribies (*H. Pylori*)
  - Actif sur **certains protozoaires** : *Giarda, Trichomonas vaginalis, Entemoeba histolytica*

Médicaments		Pharmacocinétique	Résistance	Effets indésirables
Dérivés quinoléiniques	Chloroquine	▪ Absorption : très bonne biodisponibilité ▪ Distribution : fixation dans tissus contenant mélanine et GR ▪ Métabolisme/élimination : rénale après métabolisme hépatique	▪ Céphalées, troubles digestifs, fatigue ▪ Dommages rétiniens, vision floue, trouble accomodation ▪ Réaction psychotique ▪ Toxidermie prurit, dépigmentation cheveux ▪ Collapsus cardio-vasculaire, allongement QT ▪ CI : psoriasis, porphyrie, pbl rétiniens	▪ 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 suividaire, 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. Falciparm résistant à chloroquine	▪ Hypoglycémie ▪ Cinchonisme ▪ Allergie, toxidermie ▪ Convulsions ▪ Allongement QT ▪ Anémie, thrombopénie ▪ Paralysie, aggravation myasthénie ▪ Dysphorie ▪ Effet quinidine like
Dérivés artémisine	Artesunate IV Arthemeter PO	▪ Absorption : bonne disponibilité ▪ Distribution : bonne distribution dns 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/Elimination : 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 héaptique 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 :
  - → Tr ès 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 1ère 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**