

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE



LES ANTIPARASITAIRES 2024

Prof. Philippe M. Loiseau
Chimiothérapie Antiparasitaire
UMR 8076 CNRS



Objectif pédagogique

→ Préparation au concours de l'internat en Pharmacie

Section V: Sciences du médicament

- 34. Antiprotozoaires intestinaux et anthelminthiques intestinaux
- 35. Antimalariques

Rappel sur les listes de médicaments

Liste 1

- Ordonnance

→ simple **non renouvelable** sauf mention contraire
«à renouveler X fois»

Liste 2

- Ordonnance

→ simple **renouvelable** sauf mention contraire «à ne pas renouveler»

- Protozooses intestinales

- Amébose (*Entamoeba histolytica*)
- Giardiose (*Giardia intestinalis*)

Autres protozooses (pas au programme de l'internat)

Maladies à Apicomplexés

- Cryptosporidiose (*Cryptosporidium hominis* et *C. parvum*)
- Isosporose (*Isospora belli*) → rare
- Cyclosporose (*Cyclospora cayetanensis*) → rare

Maladie à microsporidies

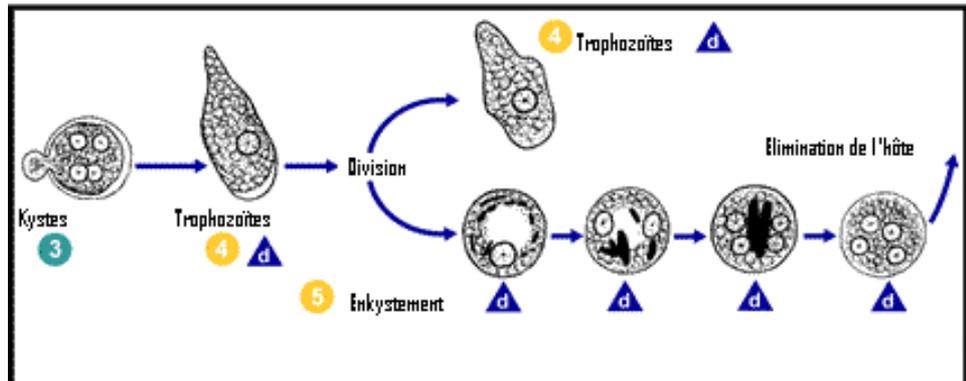
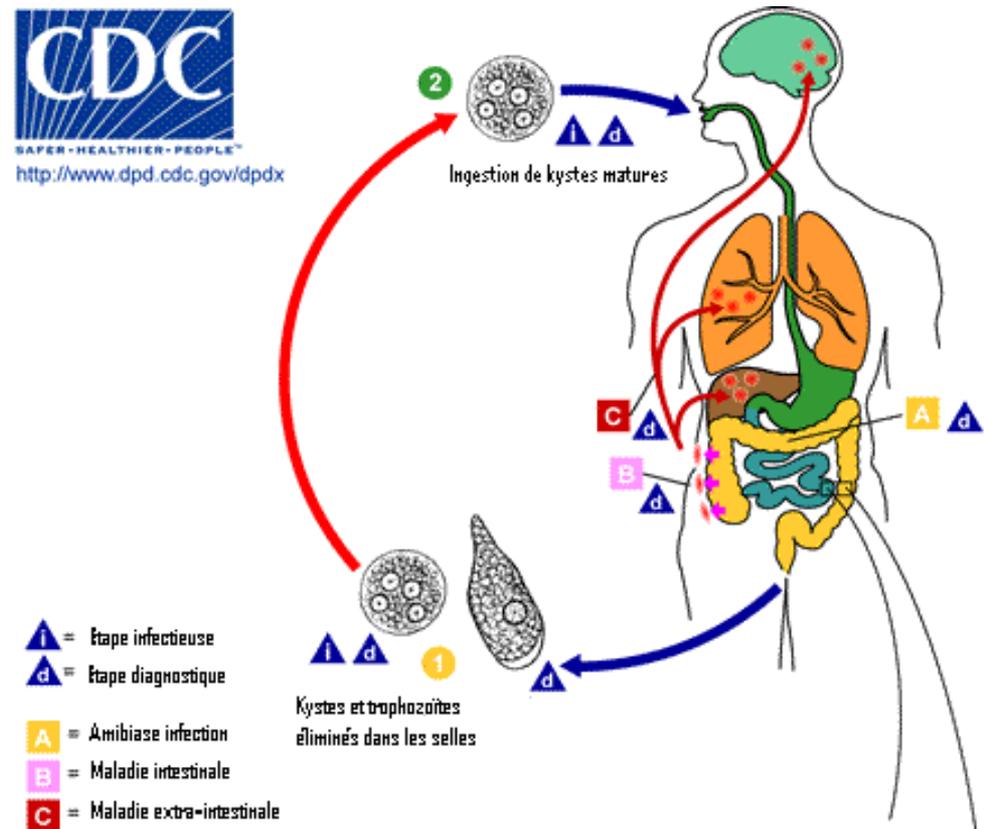
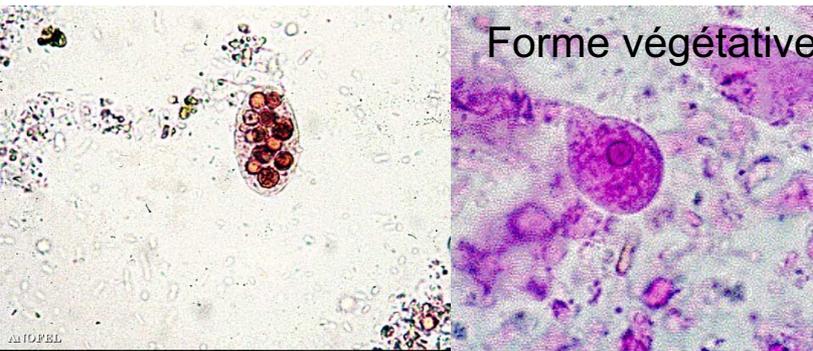
- Microsporidiose (*Enterocytozoon bienewisi*, *E. intestinalis*, *E. hellem*)

Antiprotozoaires intestinaux

• Amoebose

- Pathologie intestinale liée au péril fécal
- Complication hépatique possible

→ *Entamoeba histolytica*



Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de l'amoebose**

- **Antiamibiens tissulaires**

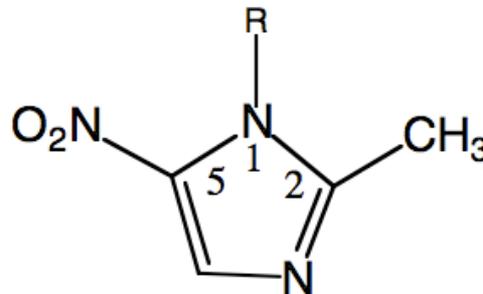
- Très peu actifs dans la lumière intestinale

- Doivent être diffusibles car abcès amibiens dans couche sous-muqueuse de la paroi intestinale

- En cas de diarrhée → Traitement par voie intraveineuse

- **Famille chimique**

- Nitro-5-imidazolés



Antiprotozoaires intestinaux

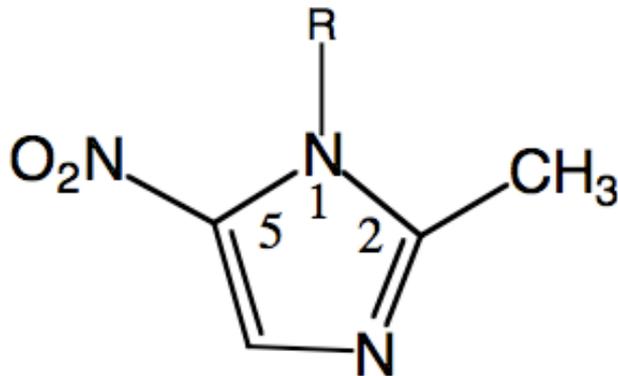
- **Traitement de l'amoebose intestinale**

- **Antiamibiens tissulaires**

- **Famille chimique**

- Nitro-5-imidazolés → Pharmacomodulations

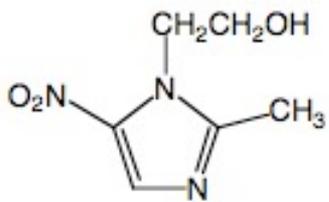
DÉRIVÉS NITRÉS DE L'IMIDAZOLE



R	<i>Principe actif</i>
CH ₂ CH ₂ OH	Métronidazole
CH ₂ CHOH-CH ₂ Cl	Ornidazole
CH ₂ CHOH-CH ₃	Secnidazole
CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	Tinidazole

Antiprotozoaires intestinaux

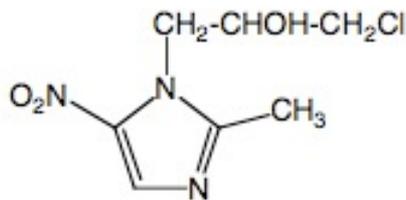
- Traitement de l'amoebose intestinale
 - Antiamibiens tissulaires (diffusibles)
 - Famille chimique
 - Nitro-5-imidazolés



Métronidazole

Flagyl®
Comp./Inj.

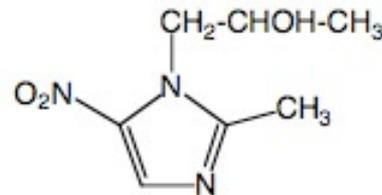
Rares encéphalopathies



Ornidazole

Tiberal®
Inj.

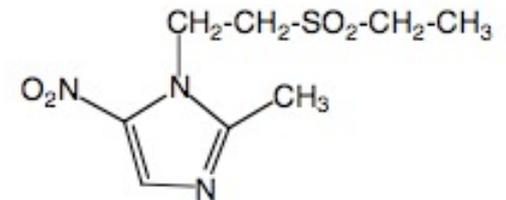
Effet antabuse diminué



Secnidazole

Flagentyl®
Comp.

Longue ½ vie



Tinidazole

Fasigyne®
Comp.

Meilleure activité
moins d'effets secondaires

Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de l'amoebose intestinale

- Antiamibiens tissulaires

- Famille chimique

- Nitro-5-imidazolés

- Principe actif

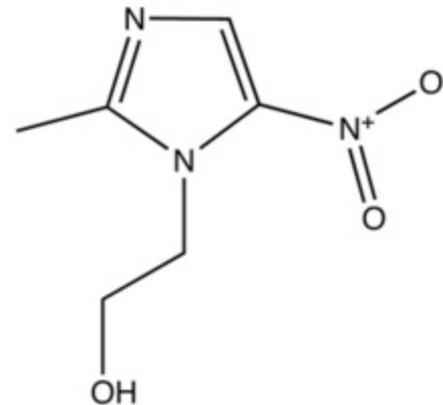
- Métronidazole

- Nom commercial

- Flagyl®

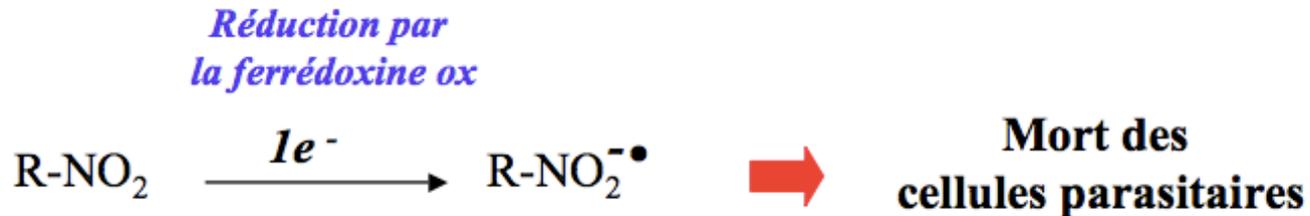
- Posologie

- 30 à 50 mg/kg/jour, en 3 prises pendant 7 à 10 jours *per os* ou par voie intraveineuse (liste I)

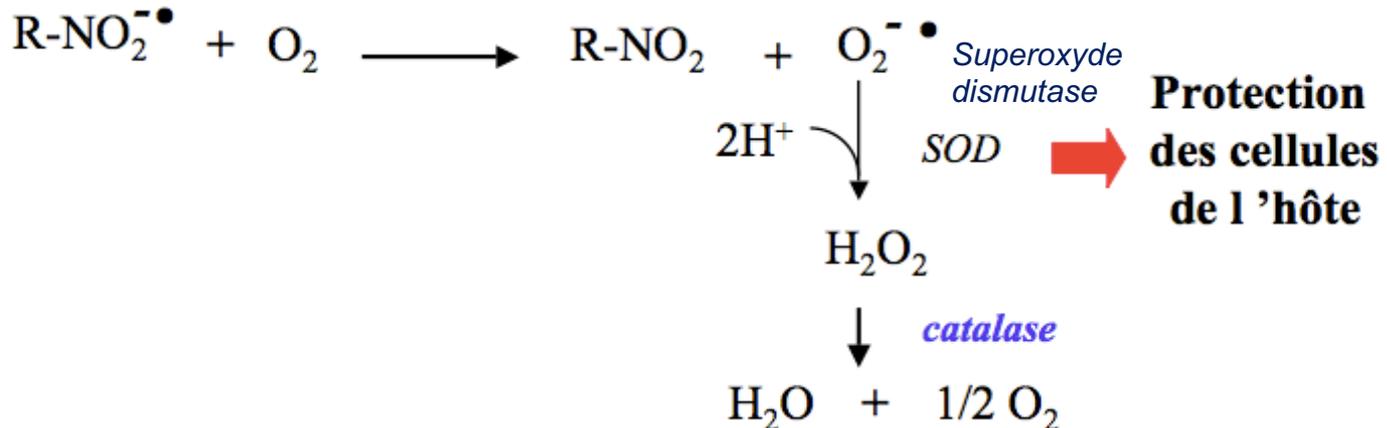


Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de l'amoebose intestinale
 - Antiamibiens tissulaires
 - Mécanisme d'action des nitro-5-imidazolés
 - Inhibition de la Pyruvate-ferrédoxine-oxydoréductase
 - Cellules du parasite



- Cellules de l'hôte



Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de l'amoebose intestinale

- Antiamibiens tissulaires

- Mécanisme d'action des nitro-5-imidazolés

- Mécanisme sélectif

- Mammifères utilisent l'oxygène pour détoxifier

- Parasites → Incapables d'utiliser l'O₂

- Amibes existaient à l'époque où peu d'O₂ dans l'eau et l'atmosphère

- Métabolisme anaérobie (ou microaérophile)

Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de l'amoebose intestinale
 - Antiamibiens tissulaires
 - Effets indésirables des nitro-5-imidazolés

+++

<u>Troubles gastro-intestinaux</u>	Epigastralgie, goût métallique, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, glossite, stomatites muguet buccal
<u>Effet antabuse avec l'alcool (25%)</u>	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, bouffées vasomotrices, céphalées, hypotension orthostatique
<u>Troubles neurologiques</u>	Céphalées, vertiges, ataxie, confusion mentale, polynévrites, convulsions, (si traitement à forte dose et de longue durée)
<u>Troubles hématologiques</u>	Leuco-neutropénies modérées, réversibles à l'arrêt du traitement
<u>Troubles cutanés</u>	Eruption, prurit, urticaire, sécheresse cutanée, irritation cutané-muqueuse (surtout pour les formes gynécologiques et topiques)
<u>Troubles hépatiques</u>	Rares cas d'élévation des transaminases et d'hépatites choléstatiques
<u>Divers</u>	Coloration des urines brun-rouge pour le Métronidazole Cas exceptionnels de pancréatites aiguës, réversible à l'arrêt du traitement, et d'œdèmes de Quincke voire de choc anaphylactique

Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de l'amoebose intestinale**

- Pathologie → Gravité +++
- Urgence à traiter

- **Antiamibiens tissulaires**

- **Précautions avec les nitro-5-imidazolés**

- Hypersensibilités aux imidazolés
- Eviter les boissons alcoolisées
- Effet antabuse (bouffée vasomotrice, tachycardie, vomissement...)
 - Inhibition de l'aldéhyde deshydrogénase qui catalyse la réaction: éthanal → acide acétique
 - Accumulation d'éthanal toxique
- Ne doit pas être utilisé en association avec le disulfirame (inhibiteur d'aldéhyde déshydrogénase) ou des médicaments contenant de l'alcool

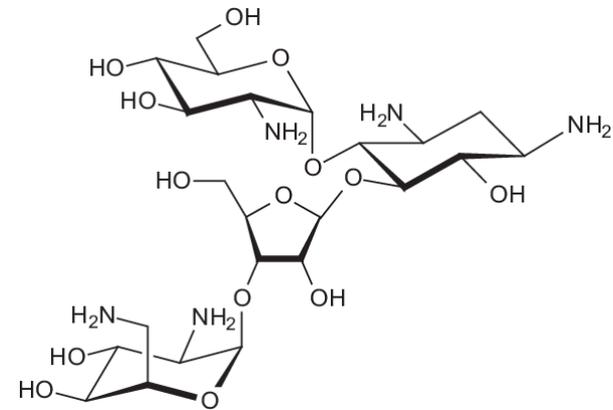
Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de l'amoébose hépatique
 - Antiamibiens tissulaires
 - Traitement par voie intraveineuse avec nitro-5-imidazolés ou par voie orale
- Surveillance clinique, sérologique et en imagerie (Scanner, tomodensitométrie, échographie)
 - Apprécier la diminution de la taille du ou des abcès

Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de l'amoebose**

- **Antiamibiens de contact**
- **Famille chimique**
 - Aminoglycoside



Paromomycine

Traitement de première intention par voie orale

→ Ne traverse pas la barrière intestinale

→ Activité intraluminaire

Humatin® (sulfate de paromomycine): Adulte : 15 à 25mg/kg/jour pendant 5 jours minimum (jusqu'à 10 jours). Posologie maximale : 100 mg/kg/jour.

(non commercialisé, en ATU nominative en France)

Antiprotozoaires intestinaux

- Résumé pour le traitement de l'amoebose

- Porteur asymptomatique

- Antiamibien de contact

- Amoebose intestinale

- D'abord amoebicide tissulaire (diffusible)

- Puis amoebicide de contact

- Amoebose tissulaire

- Même traitement que pour amoebose intestinale

- Amoebicide diffusible par voie intraveineuse obligatoire

- Si inefficace → drainage chirurgical de l'abcès

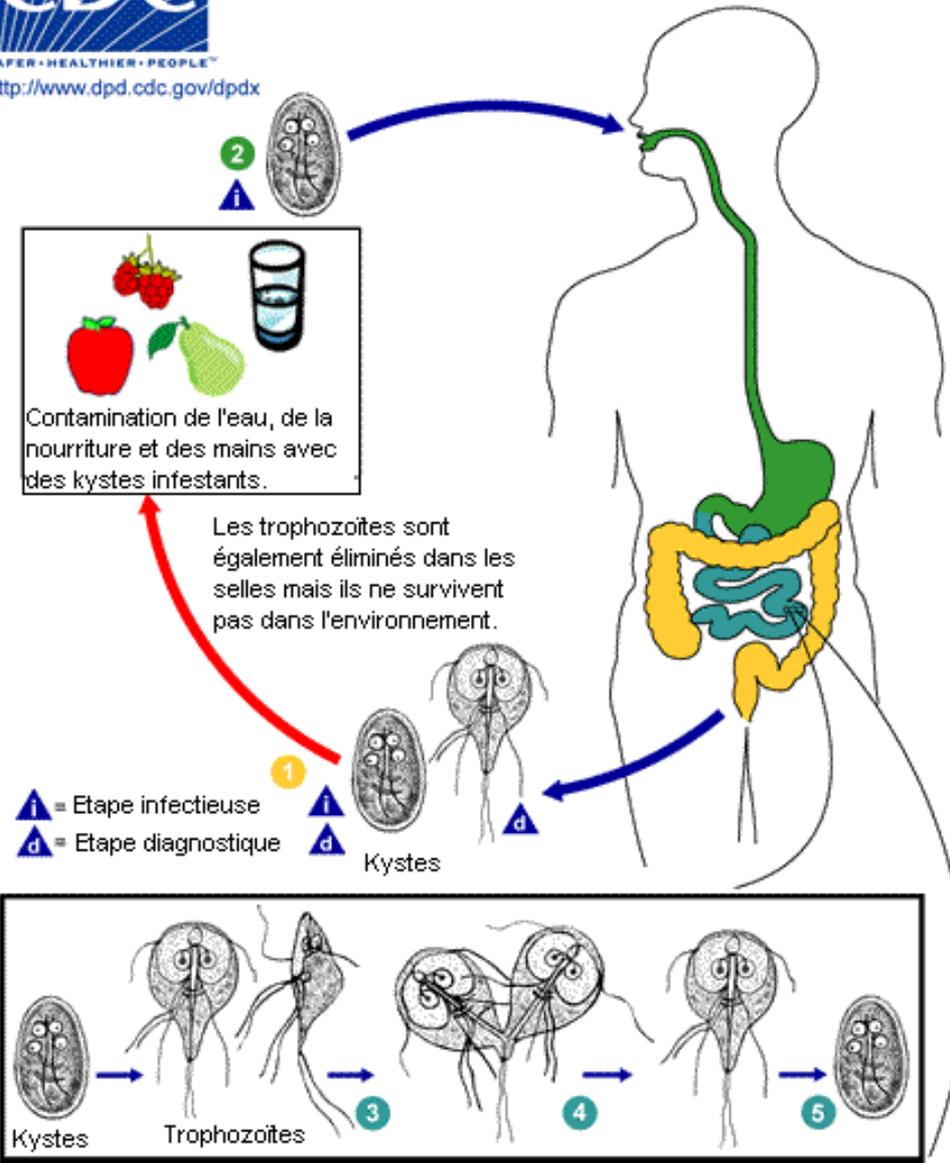
Faire un contrôle parasitologique des selles dans tous les cas et un contrôle sérologique post-traitement si infection hépatique

Antiprotozoaires intestinaux

- Giardiose

- Pathologie intestinale liée au péril fécal

→ *Giardia intestinalis*



Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de la giardiose**

→ Après diagnostic parasitologique direct

– Traitement de référence:

→ **les nitro-5-imidazolés:**

- Métronidazole (Flagyl®): 15 à 25 mg/kg/j x 5 à 10 jours + contrôle parasitologique
- Tinidazole (Fasigyne®)
- Secnidazole (SecnoI®) : 25 à 50 mg/kg en prise unique chez l'enfant et 2 g. chez l'adulte (traitement minute)

→ Spectre étendu aux autres protistes avec flagelles rencontrés dans le colon de l'homme et responsables de flagelloses coliques (*Trichomonas hominis*, *Chilomastix mesnili*, ...).

Antiprotozoaires intestinaux

- Spectre d'activité des nitro-5-imidazolés et principales indications
 - Pathologies digestives
 - Amœbose à *Entamoeba histolytica*
 - Giardiose à *Giardia intestinalis*
 - Infections à *Helicobacter pylori* et *Clostridium difficile*
 - Autres pathologies
 - Trichomonose urogénitale à *Trichomonas vaginalis*
 - Utilisation des nitro-5-imidazolés pour toutes ces pathologies
 - Pas tératogène
 - Utilisation possible pendant la grossesse
 - Présence des nitro-5-imidazolés dans le lait maternel
 - Eviter l'allaitement pendant le traitement

Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de la giardiose

- Mais aussiles benzimidazolés !

- Famille chimique

- Benzimidazolé

- Principe actif

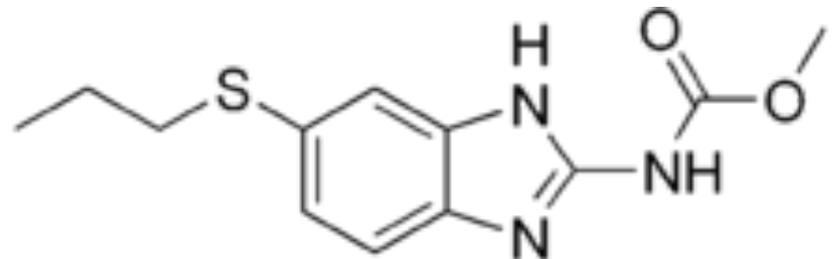
- Albendazole

- Nom commercial

- Zentel®

- Posologie

- 400 mg/j x 5 jours *per os* (comprimé de 400 mg) (liste II)

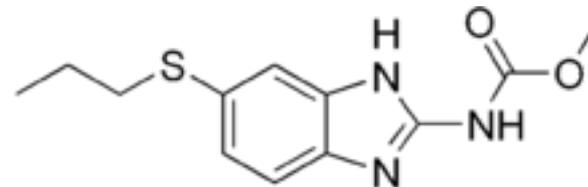
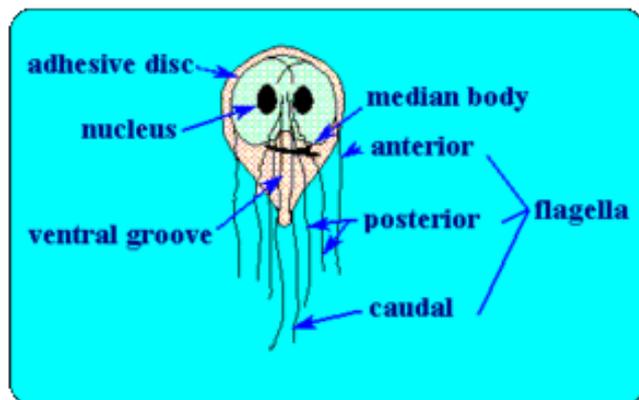


Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de la giardiose**

- Mécanisme d'action de l'albendazole sur *G. intestinalis*

- Inhibition de la polymérisation de la tubuline et de l'alpha-2-giardine
- Action irréversible ciblée sur le disque ventral du trophozoïte
- Désorganisation du cytosquelette et des microrubans
 - Capacité d'adhérence aux entérocytes → diminuée
 - Inhibition de la croissance et de la multiplication du parasite



Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de la giardiose**
 - Effets secondaires de l'albendazole
 - Peu d'effets secondaires
 - Stratégie thérapeutique
 - Si résistance au nitro-5-imidazolés
 - Association albendazole + métronidazole

Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de la giardiose**

- Mais aussi une molécule plus récente...

-le **nitazoxanide** !

- **Famille chimique**

- Nitrothiazolyl-salicylamide

- **Principe actif**

- Nitazoxanide

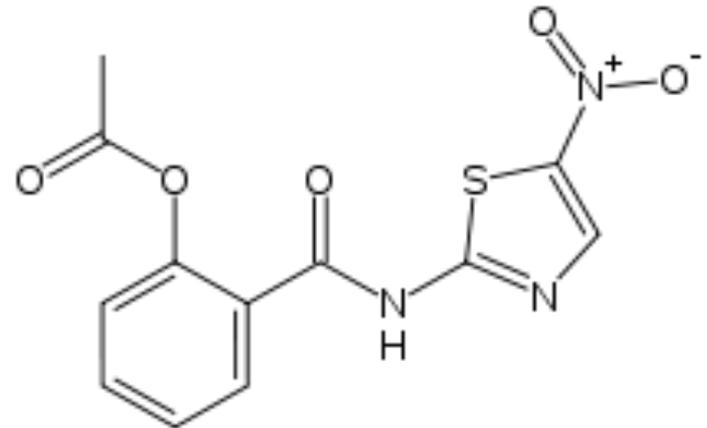
- **Nom commercial**

- Alinia®(Fr) Cryptase® (US)

- En ATU en France

- **Posologie**

- 1 cpm de 500 mg x 2 prises /j x 3 jours *per os*



Antiprotozoaires intestinaux

- **Traitement de la giardiose**

- Mécanisme d'action du nitazoxanide

- Prodrogue → hydrolysé en tizoxanide (lié aux protéines à 99%)
 - Inhibiteur de pyruvate:ferredoxine oxydoreductase (PFOR)
 - Enzyme du métabolisme énergétique anaérobie de *G. intestinalis*
 - Mécanisme analogue à celui des nitro-5-imidazolés

- Effets secondaires du nitazoxanide

- Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, vomissements, maux de tête

Antiprotozoaires intestinaux

- Traitement de la giardiose
 - Stratégie thérapeutique liée à la chimiorésistance
 - Nitazoxanide
 - Actif sur les isolats de *G. intestinalis* résistants au métronidazole

Antiprotozoaires intestinaux

– Spectre d'activité du nitazoxanide

- Principales indications du nitazoxanide

→ Pathologies digestives

- Giardiose à *Giardia intestinalis* en cas de résistance aux nitro-5-imidazolés
- Cryptosporidiose à *Cryptosporidium parvum* et *Cryptosporidium hominis*

- Helminthoses intestinales humaines

- Nématodoses

- Oxyurose (*Enterobius vermicularis*)
 - Anguillulose (*Strongyloides stercoralis*)
 - Trichocéphalose (*Trichuris trichiura*)
 - Ascariidose (*Ascaris lumbricoides*)
 - Ankylostomoses (*Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus*)
 - Trichinellose (*Trichinella spiralis*, *T. britovi*)

- Cestodoses

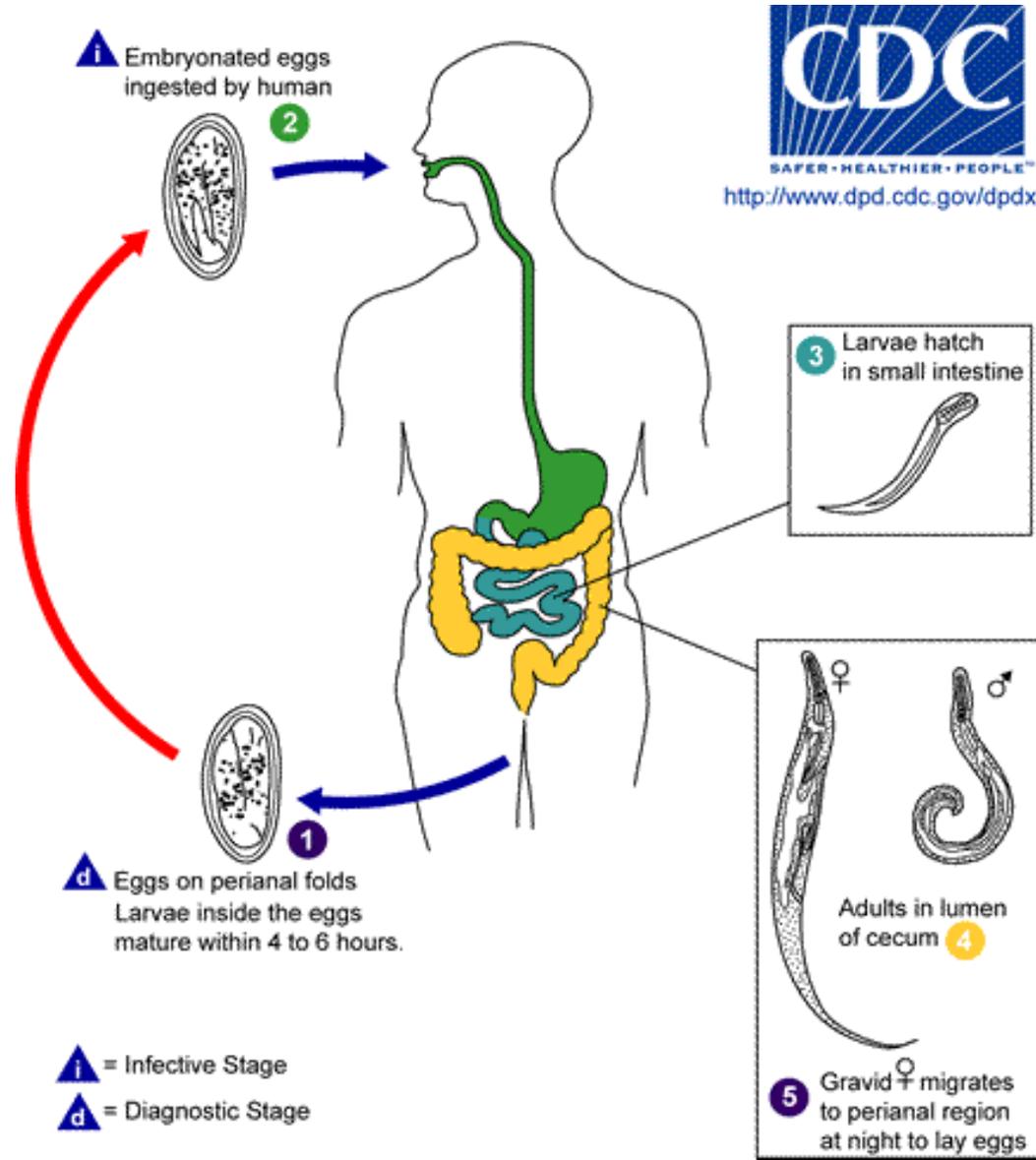
- Taeniasis (*Taenia saginata*, *T. solium*)
 - Bothriocéphalose
 - Taeniasis infantile des régions chaudes (*Hymenolepis nana*)

Anthelminthiques intestinaux

- Oxyurose

- Nématodose intestinale

- *Enterobius vermicularis*



Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement de l'oxyurose**

- Emploi des benzimidazolés

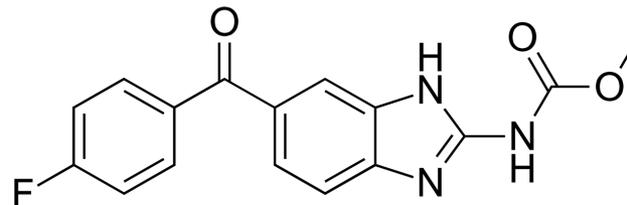
- Comprimés ou suspensions

- Traitement de toute la famille ou de la collectivité si possible

- Flubendazole (Fluvermal®):

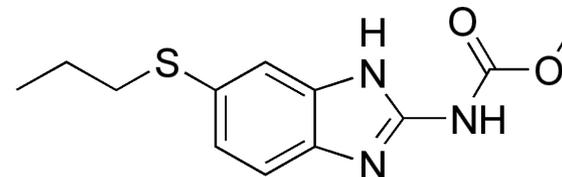
- «Dérivé fluoré qui met les vers à mal ! »

- 100 mg qq soit le poids



- Albendazole (Zentel®):

- 200 mg jusqu'à l'âge de 2 ans
et 400 mg après 2 ans.

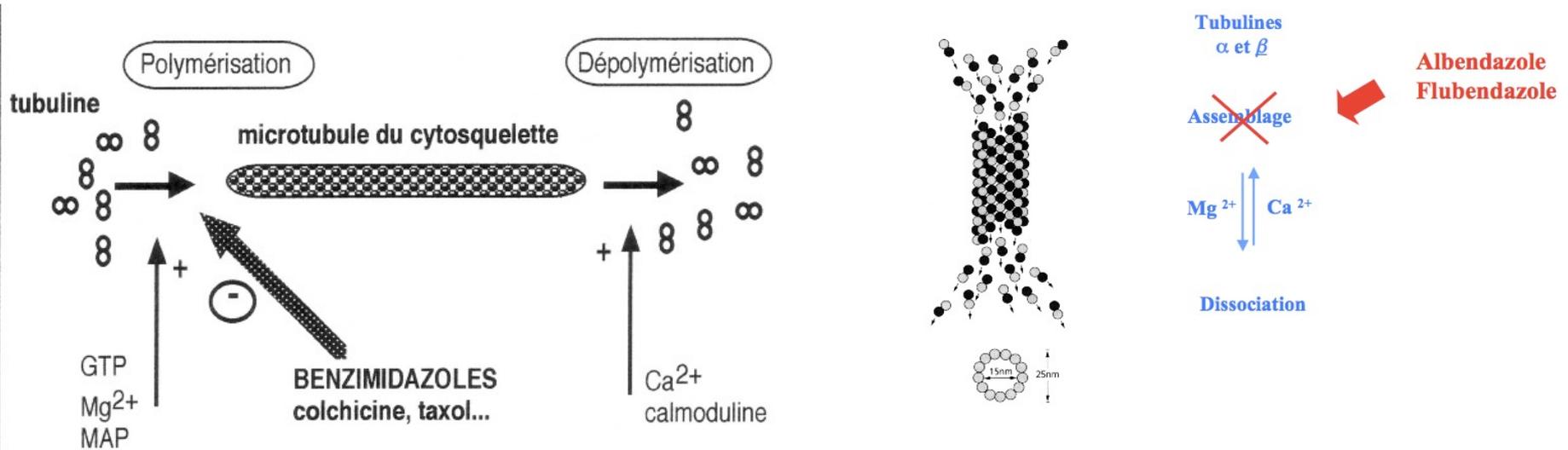


Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement de l'oxyurose**

- Mécanisme d'action des benzimidazolés sur les helminthes

- **Inhibition de la polymérisation des microtubules**



Anthelminthiques intestinaux

- Traitement de l'oxyurose

- Autres produits:

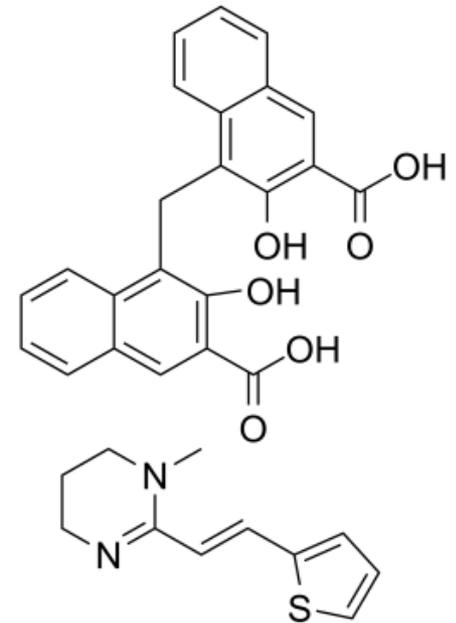
- Pamoate de pyrantel (Combantrin®, Helmintox®)

Vieux produit (encore utilisé dans pays en développement)

- Dose unique de 12,5 mg/kg

- Un nouveau traitement 2 à 3 semaines après le premier est nécessaire pour éviter l'auto-infestation et la réinfestation.

- Nécessaire de traiter toute la collectivité ou toute la famille.



Anthelminthiques intestinaux

- Traitement de l'oxyurose

- Pamoate de pyrantel (Combantrin®, Helmintox®)

- Mécanisme d'action du pyrantel

- Résorption digestive

→ Très faible

→ Action intraluminaire

- Blocage neuromusculaire

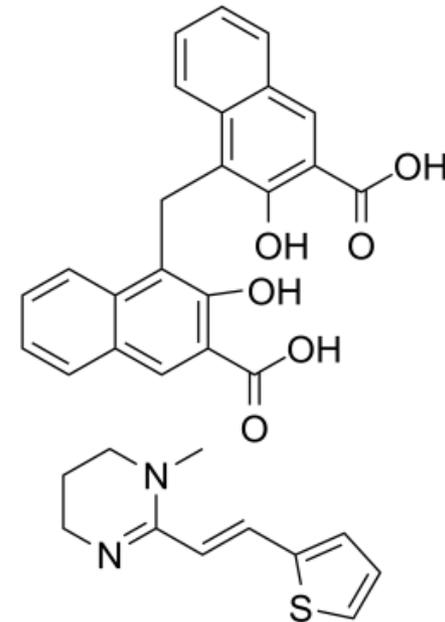
→ Activation des récepteurs neuromusculaires nicotiques

→ Dépolarisation

→ Paralysie du vers

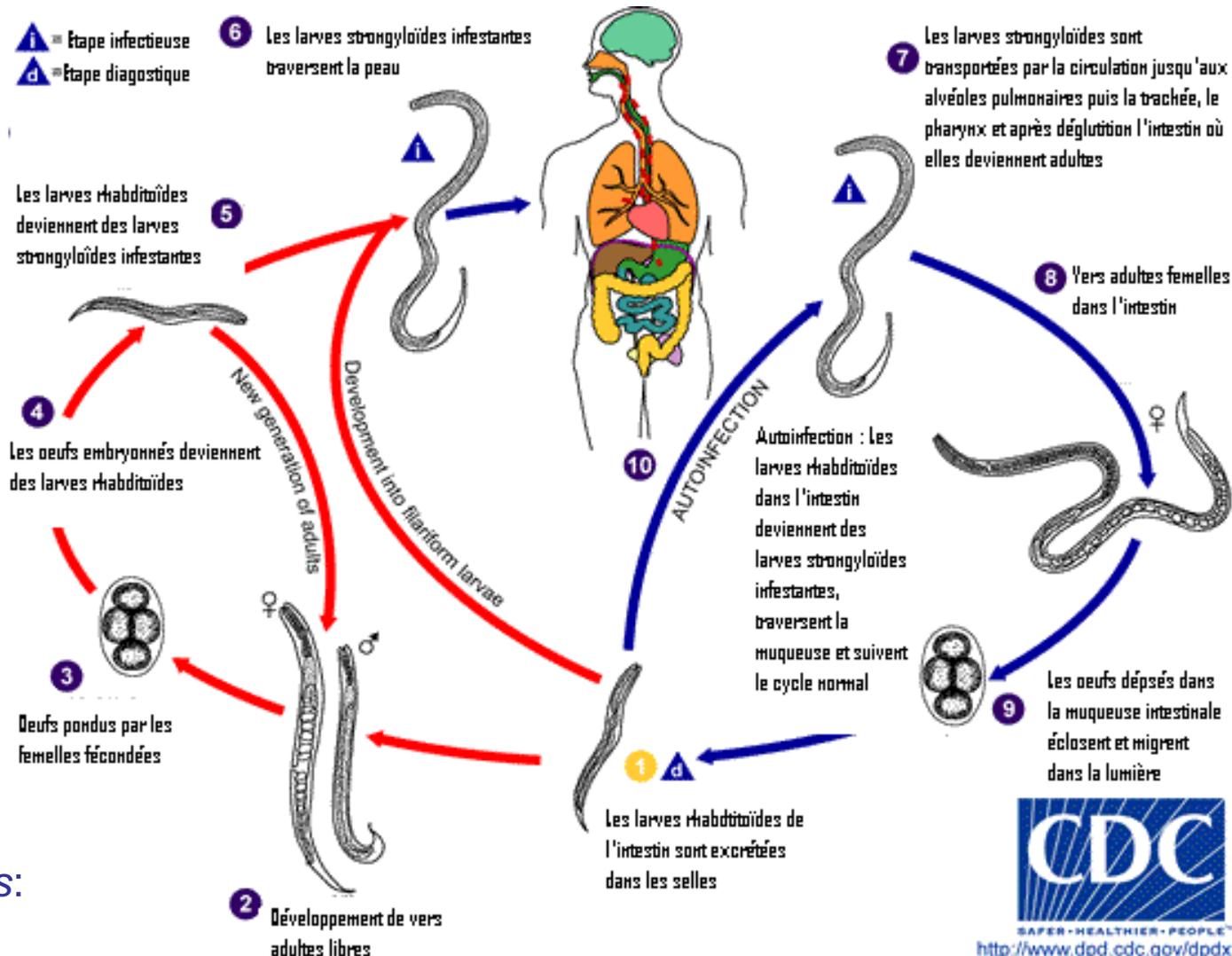
→ Expulsion

→ Inhibition de la cholinestérase



Anthelminthiques intestinaux

- Anguillulose
 - Nématodose intestinale
 - *Strongyloides stercoralis*



Strongyloides stercoralis: vers adulte femelle

Anthelminthiques intestinaux

- Diagnostic de l'anguillulose

→ Difficile car Baermann à répéter/sérologie peu spécifique

→ Traitement systématique des malades venant des DOM-TOM ou Afrique avant toute immunodépression thérapeutique (greffe de moelle osseuse ou Bone Marrow Transplantation, greffe d'organe ou Solid Organ Transplantation ou tout autre maladie nécessitant une immunodépression iatrogène, e. g. connectivites, cancer...)

Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement de l'anguillulose**

- **Famille chimique**

- Avermectines

- **Principe actif**

- Ivermectine

- Isolé de *Streptomyces avermitilis* (2 isomères)

- **Nom commercial**

- Stromectol® (humain), Ivomec® (vétérinaire)

- **Posologie**

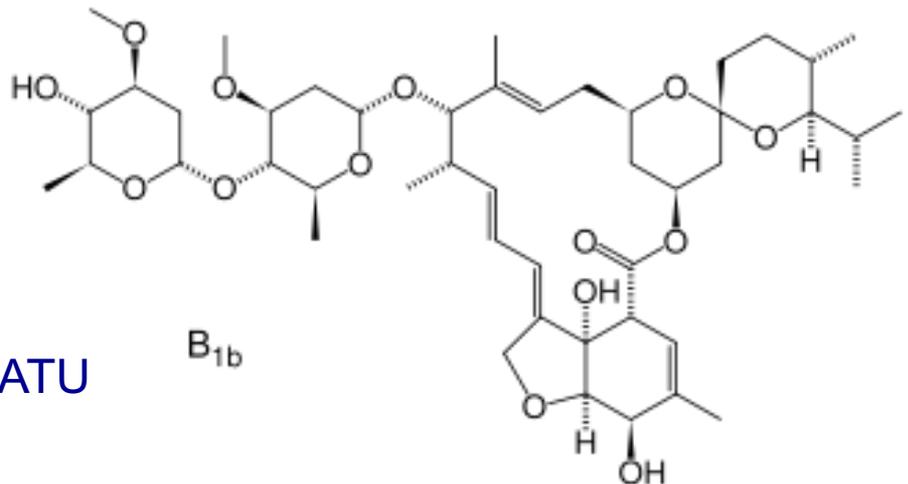
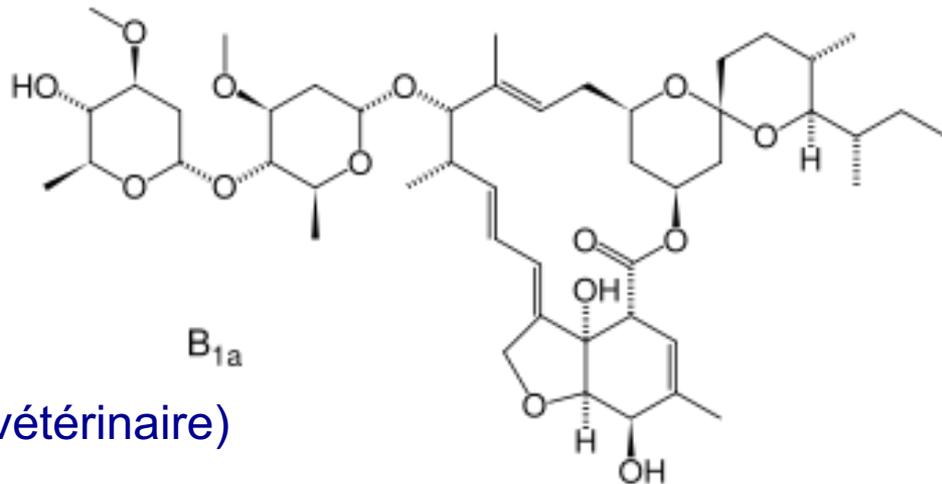
- 200 µg/kg en une seule prise

- per os* (liste II)

- Taux de guérison: 85-90%
en cure unique

- Dans cas à formes disséminées

→ Administration prolongée. Ivomec® sc en ATU



Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement de l'anguillulose**

- **Mécanisme d'action des avermectines**

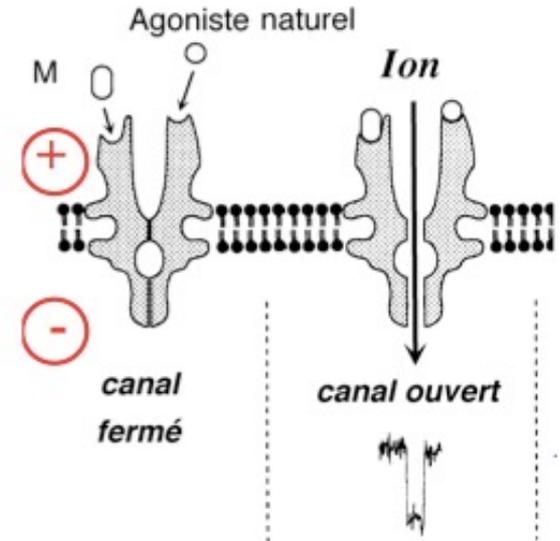
- **Action sur système nerveux**

- Affinité importante pour **canaux chlorure glutamate-dépendants** présents dans cellules nerveuses et musculaires des invertébrés (pas dans cellules de mammifères → **spécificité**).

- Augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorure
- Hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire

- **Paralysie neuromusculaire**

- Affinité pour canaux chlorure GABA-dépendants



Anthelminthiques intestinaux

Spectre d'activité de l'ivermectine

→ Active sur

- Acariens (*Sarcoptes scabiei*)
- Poux (*Pediculus sp.*)
- Nématodes intestinaux
- Larbish
- Myiases

→ Inactive sur:

- Vers plats (Cestodes et Trématodes)

Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement de l'anguillulose maligne**

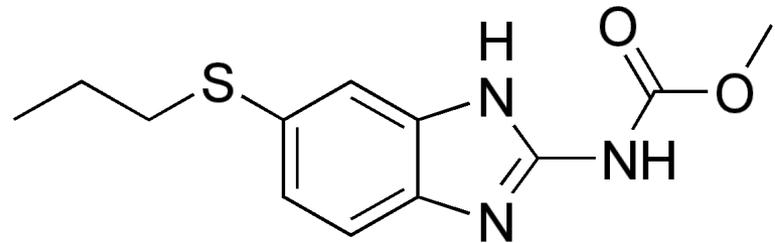
→ Ivomec® (vétérinaire) solution à 10 mg/ml par voie sc plusieurs jours de suite même posologie

- Autre produit

→ Albendazole (Zentel®)

→ 15 mg/kg/jour x 7 j

→ Efficacité inférieure 60% versus 90% pour ivermectine



Anthelminthiques intestinaux

Spectre d'activité des benzimidazolés

Albendazole (Zentel®)

- Oxyurose
- Trichocéphalose
- Ascariidiose
- Ankylostomoses
- Anguillulose
- Trichinellose
- Taeniasis
- Cysticercose
- Echinococcoses (en pré et post-opératoire ou inopérable)

Flubendazole (Fluvermal®)

- Oxyurose
- Trichocéphalose
- Ascariidiose
- Ankylostomoses

Anthelminthiques intestinaux

- Taeniasis / taéniose

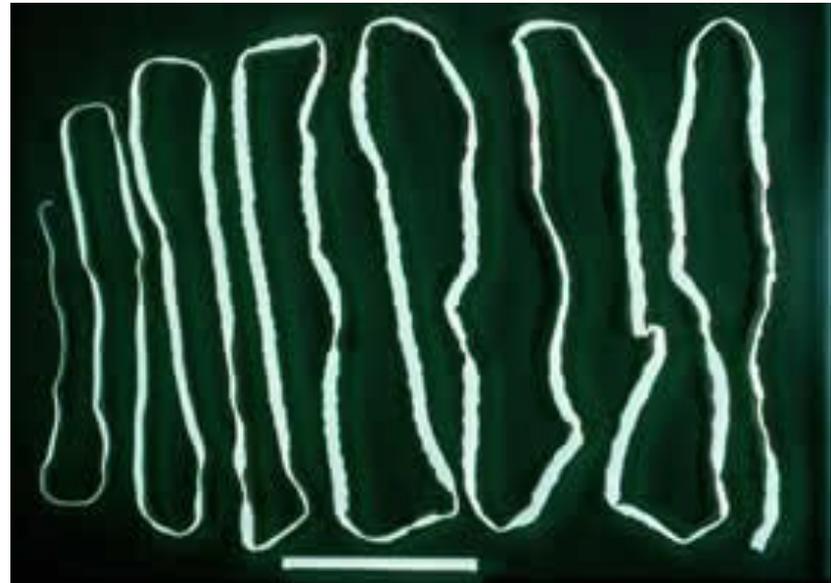
- Cestodose intestinale

- *Taenia saginata*

- Taéniose

- *Taenia solium*

- Cysticercose



Taenia saginata:
vers adulte

Anthelminthiques intestinaux

- Traitement du taeniasis (en première intention)

- Famille chimique

- Pyrazinoisoquinoléine

- Principe actif

- Praziquantel

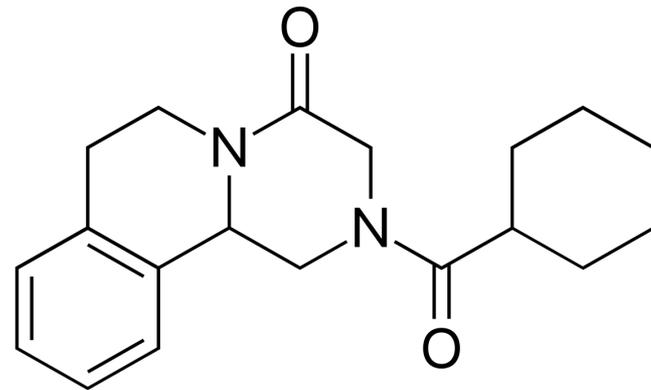
- Nom commercial

- Biltricide®

- « le médicament qui trucidé les bilharzies » (aussi contre schistosomes)

- Posologie

- 10 mg/kg *per os* en une seule prise (liste I) comprimé quadrisécables à avaler sans mâcher



Anthelminthiques intestinaux

- Traitement du taeniasis

- Mécanisme d'action du praziquantel

- Augmentation de la perméabilité membranaire aux ions calcium

- Contraction des parasites

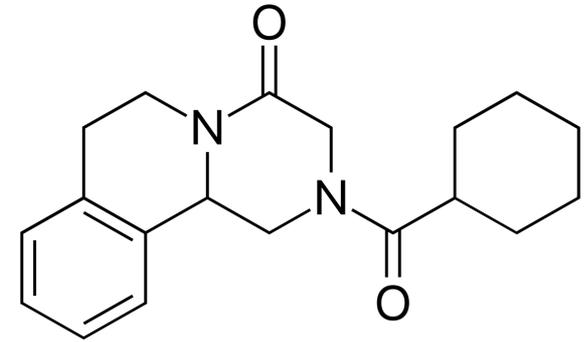
- Paralysie en phase de contraction

- Mort du parasite

- Perturbation de l'absorption d'adénosine par les parasites en culture

- Cible importante car parasites incapables de synthétiser les purines *de novo*

- Contre-indication absolue: cysticercose oculaire et cérébrale en raison de l'inflammation créée par la lyse du parasite



Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement du taeniasis**

- **Spectre d'activité du praziquantel**

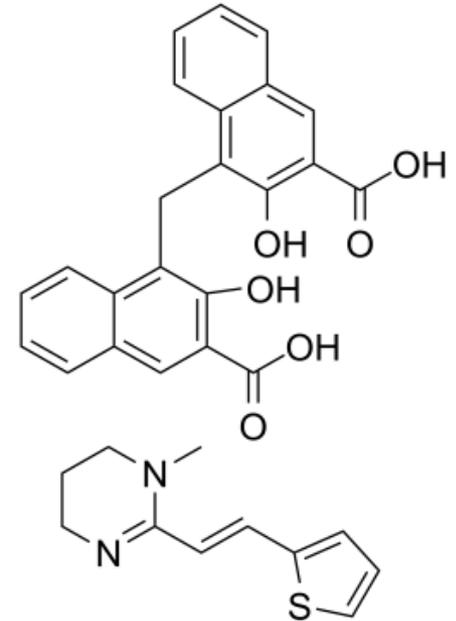
- Bothriocéphale

- Taeniasis infantile des régions chaudes (*H. nana*)

- A plus forte dose (à partir de 40 mg/kg)

- Schistosomoses

- Distomatoses intestinales et pulmonaires



Anthelminthiques intestinaux

- **Traitement du taeniasis**

- **Famille chimique**
 - Benzimidazolé

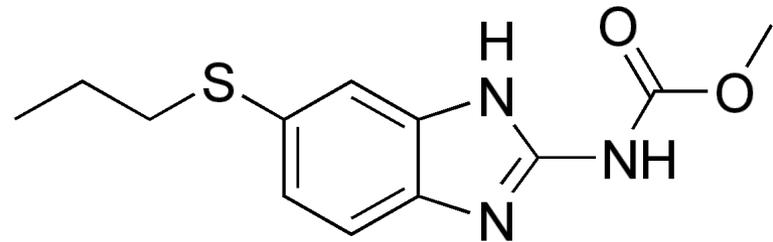
- **Principe actif**
 - Albendazole

- **Nom commercial**
 - Zentel®

- **Posologie**

- 200 mg jusqu'à l'âge de 2 ans
et 400 mg après 2 ans

- Prise quotidienne à répéter 3 jours de suite



Antimalariques

- Paludisme

- Parasitose provoquée par un eucaryote alvéolobionte apicomplexé

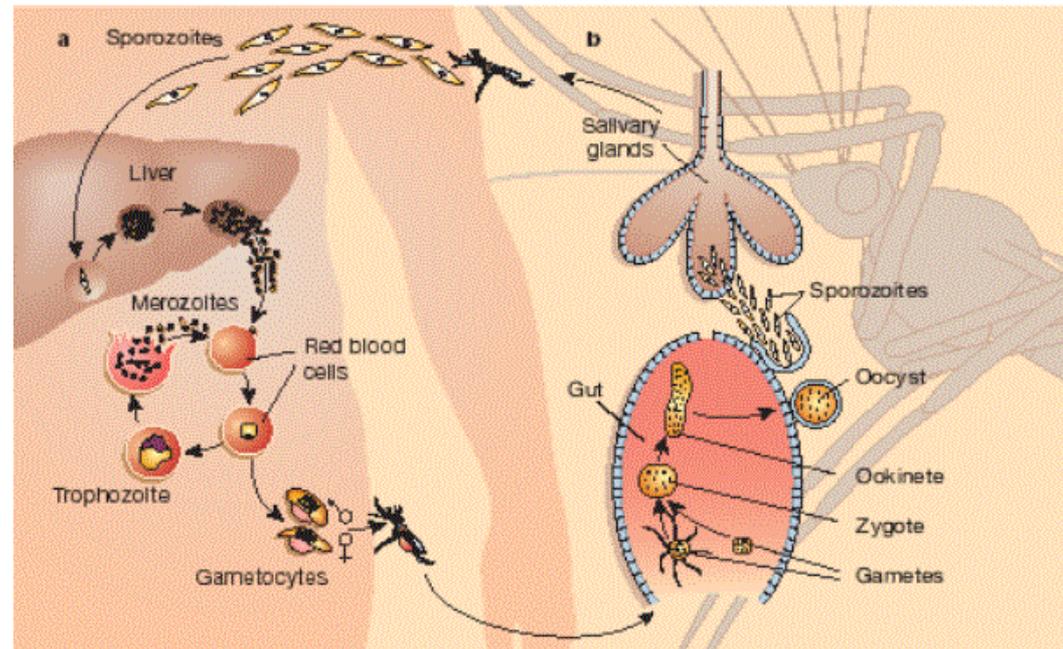
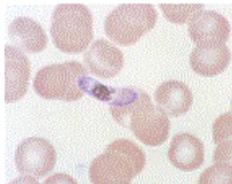
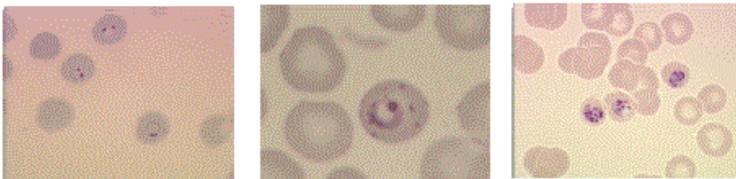
- *Plasmodium falciparum*

- *Plasmodium malariae*

- *Plasmodium vivax*

- *Plasmodium ovale*

- *Plasmodium knowlesi*



Antimalariques

- Traitements curatifs et prophylactiques du paludisme

- Classification des antimalariques selon leur point d'impact

- Schizonticides érythrocytaires

- Formes endoérythrocytaires asexuées

- Lysosomotropes

- Antimétabolites

- Inhibiteurs de la respiration parasitaire

- Antibiotiques

- Gamétocytocides

- Formes sexuées et formes tissulaires

Antimalariques

- **Traitements prophylactiques du paludisme**

- Dans le cadre de la prévention du paludisme à *P. falciparum*, trois médicaments dominent les indications avec une efficacité élevée et comparable:
 - Association atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - Doxycycline (Doxypalu®)
 - Méfloquine (Lariam®)

Cas particuliers

- Chloroquine
 - Réservée aux rares indications dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes (car absence de chimiorésistance)
 - **Contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante**
- Association chloroquine-proguanil
 - Réservée aux très rares situations où contre-indication aux trois antipaludiques ci-dessus, en Afrique sub-saharienne uniquement, et en informant le voyageur d'une **efficacité limitée**

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

Cas particuliers

- Femmes allaitantes

Faible excrétion des antipaludiques dans le lait → Pas de protection de l'enfant
→ Traitement de la mère et de l'enfant

Contre-indications

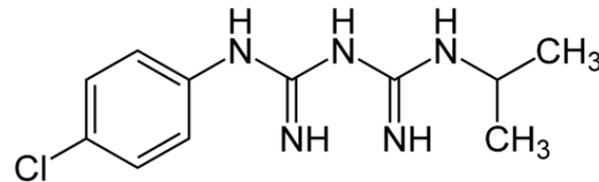
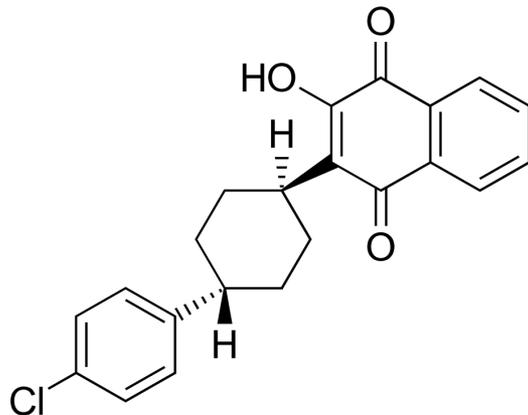
- Doxycycline → Contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans à cause d'effets indésirables possibles sur la dentition de l'enfant
- Chloroquine → Contre-indiquée de par ses possibles effets génotoxiques

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

- Schizonticides érythrocytaires

- Association : atovaquone + proguanil



- Nom commercial

Malarone®

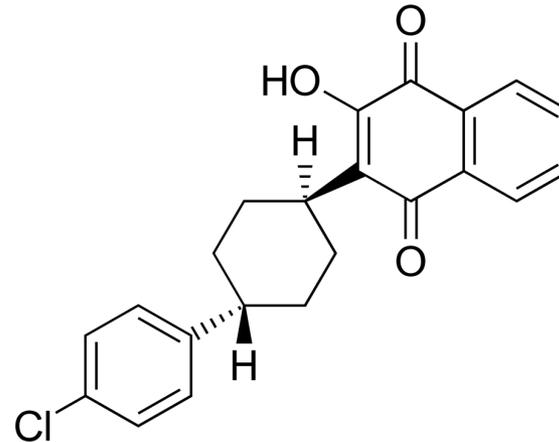
Début du traitement: 24-48 h avant entrée dans zone à risque, traitement pendant le séjour et une semaine après le retour

→ 1 comprimé par jour 250 mg/100 mg (adulte) pendant un repas

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme
 - Schizonticides érythrocytaires

- Atovaquone



- Famille chimique → Naphtoquinone

- Mécanisme d'action

→ Inhibition du transport des électrons au niveau du cytochrome bc1 des mitochondries du parasite (coenzyme Q-cytochrome c réductase, ou complexe III de la chaîne respiratoire) → Chute du potentiel de membrane de la mitochondrie

Donc inhibiteur de la respiration parasitaire

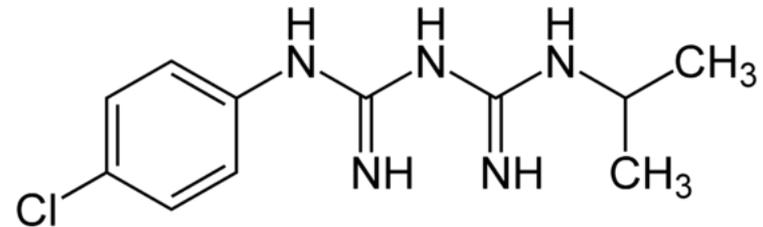
Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

- Schizonticides érythrocytaires

- Proguanil

- Famille chimique → Biguanide



- Mécanisme d'action

- Prodrogue inactive par elle-même mais métabolisée en cycloguanil via Cytochrome P₄₅₀ 2C
 - Cycloguanil
 - Inhibiteur de dihydrofolate réductase (DHFR) de *Plasmodium* sp. (biosynthèse des bases puriques)

Donc inhibiteur métabolique

Antimalariques

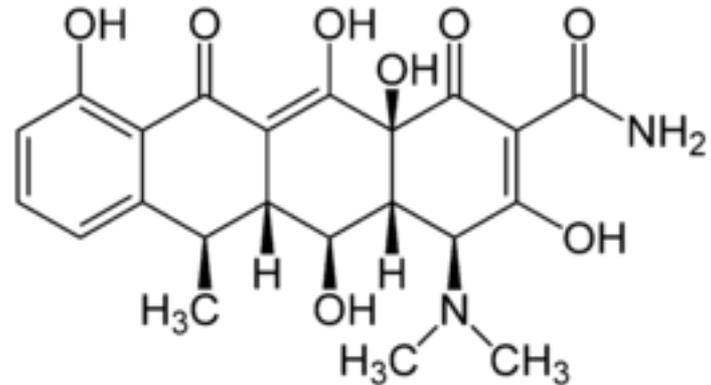
- Traitements prophylactiques du paludisme
 - Schizonticides érythrocytaires

- Doxycycline

- Famille chimique → Cyclines

- Nom commercial

- Doxypalu®



Début du traitement: la veille du départ
et poursuivi 4 semaines après le retour
de la zone d'endémie

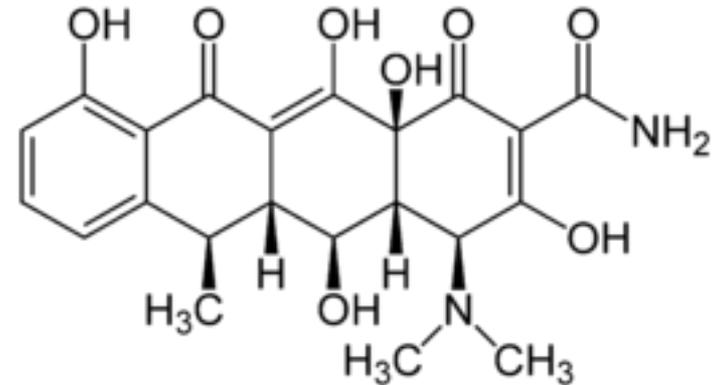
- 1 comprimé par jour de 100 mg (adulte)
- Contre-indiqué chez la femme enceinte

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme
 - Schizonticides érythrocytaires

- Doxycycline

- Mécanisme d'action



→ Inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique de *Plasmodium sp.*

Donc inhibiteur métabolique

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

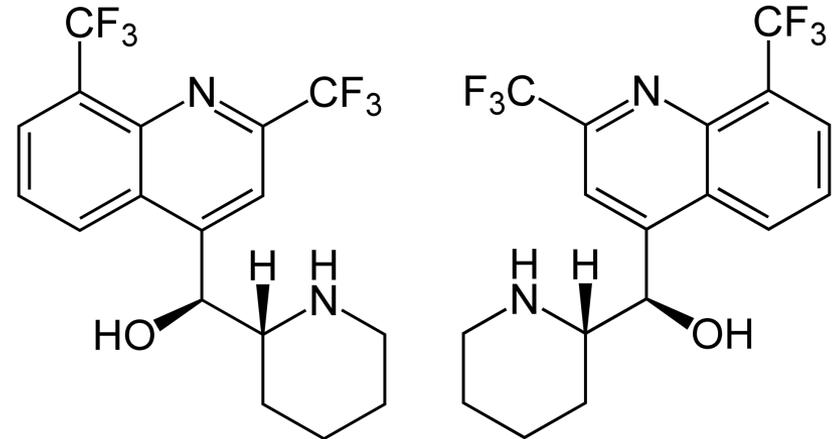
- Schizonticides érythrocytaires

- Mefloquine

- Famille chimique → Quinoléine-méthanol

- Nom commercial

- Lariam®



Commencer le traitement 10 jours avant le départ et vérifier si apparition d'effets indésirables (troubles neuropsychiques)

Continuer le traitement pendant 3 semaines après le retour

→ 1 comprimé par semaine de 250 mg (adulte)

Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

- Schizonticides érythrocytaires

- Mécanisme d'action de la méfloquine

- Action schizontocide sur formes érythrocytaires de *Plasmodium*

- Base faible qui s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de pH

- Se lie à la ferriprotoporphyrine IX

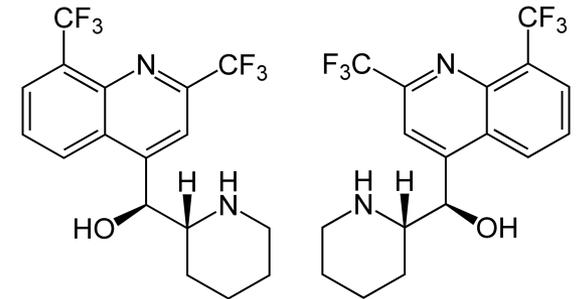
- Bloque la biominéralisation de l'hème en hémozoïne

Donc lysosomotrope

- Extension continue des souches de *P. falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines (Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Afrique)

- Mécanisme de résistance

- **Modification du nombre de copies du gène *Pfmdr* (*Plasmodium falciparum* multidrug resistance)**



Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

- Schizonticides érythrocytaires

- Chloroquine

- Famille chimique → Amino-4-quinoléine

- Découverte en Allemagne en 1934

- Premier antimalarique de synthèse

- Utilisé en première ligne pendant 50 ans, actif sur les 5 espèces de *Plasmodium*

- Du fait de la chloroquino-résistance massivement répandue

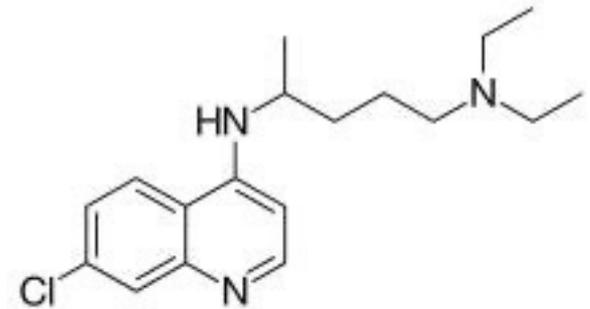
- Maintenant réservée aux rares indications dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes (car absence de chloroquino-résistance)

- Noms commerciaux

- Nivaquine® → Comprimés pelliculés, sécables (100 mg), sirop
Liste II (moyen de suicide en Afrique !!!)

- A prendre le jour du départ, pendant le séjour et jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la zone de transmission

- Ne pas utiliser chez la femme enceinte et allaitante



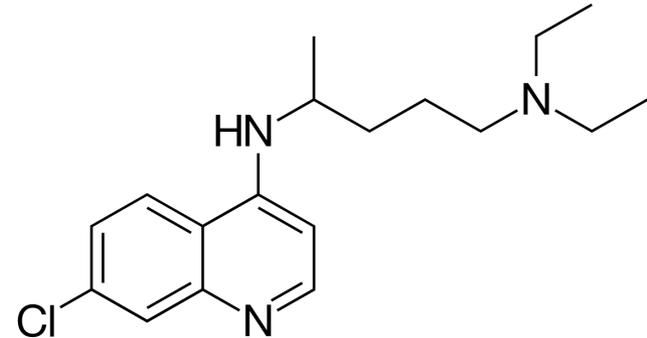
Antimalariques

- Traitements prophylactiques du paludisme

- Schizonticides érythrocytaires

- Chloroquine

- Mécanisme d'action



- Action schizonticide sur formes érythrocytaires de *Plasmodium*

- Base faible qui s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de pH **donc action lysosomotrope**

- Se lie à la ferriprotoporphyrine IX → Bloque la biominéralisation de l'hème en hémosoïne

- Souches de *P. falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines → très répandues (Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Afrique)

- Mécanisme de résistance

- **Mutations dans le gène codant pour la protéine responsable du transport de la chloroquine, Pfcr1 (Plasmodium falciparum resistance transporter)**

Antimalariques

Traitements prophylactiques du paludisme

- En cas de risque élevé d'impaludation (ex : Afrique sub-saharienne, Papouasie)
 - prophylaxie médicamenteuse toujours nécessaire
- Le praticien peut déconseiller certains voyages
 - chez les jeunes enfants
 - chez les femmes enceintes
 - chez certains sujets particulièrement fragiles
 - si un niveau de risque très élevé
 - si contre-indications des molécules antipaludiques
- Dans les situations où le risque d'effets secondaires graves est plus important que le risque d'impaludation (notamment dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique du Sud) dans le cadre de séjours conventionnels
 - légitime de ne pas prescrire de chimioprophylaxie médicamenteuse

Traitements prophylactiques du paludisme

- **Courts séjours**

- Si séjour inférieur à sept jours : durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*) en zone de transmission

- Chimio prophylaxie non indispensable, à condition de respecter les règles de protection anti-moustiques et de consulter en urgence en cas de fièvre durant les mois qui suivent le retour, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre

- **Séjours itératifs de courte durée**

- Séjours brefs et répétés pendant plusieurs années (navigants, ingénieurs, ...)

- Chimio prophylaxie → **inappropriée sauf** en période de transmission intense (saison des pluies)

- **Longs séjours**

- Expatriés non immuns séjournant plus de 3 mois

- Chimio prophylaxie recommandée pendant les 3 à 6 premiers mois, éventuellement poursuivie après consultation d'un médecin local, en fonction de l'intensité du risque

- Information des modalités de prise d'un traitement présomptif en cas d'accès fébrile

- Possibilité de survenue d'un accès de paludisme lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois

Traitements prophylactiques du paludisme:

→ Schémas thérapeutiques

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2022

<https://www.santepubliquefrance.fr/determinant-s-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>

Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant</u> : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-<40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j <u>Adulte</u> : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant À prendre pendant le séjour et pendant 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte Effets indésirables : Augmentation de l'INR pour les patients sous AVK Contre-indications : Insuffisance rénale sévère
Chloroquine			N'est plus recommandée
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<u>Enfant</u> : ≥8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥8 ans et ≥40 kg : 100 mg/j <u>Adulte</u> : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher Début du traitement : la veille du départ À prendre pendant le séjour et pendant 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : grossesse, allaitement, âge <8 ans Effets indésirables : • photosensibilisation • potentialisation de l'effet des AVK par modification du microbiote intestinal
Méfloquine	Cp sécable à 250 mg	<u>Enfant</u> : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : hors AMM, dose équivalente à 1/8 cp/sem (préparation magistrale nécessaire) 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg : 1 cp/sem <u>Adulte</u> : 1 cp/sem	Début du traitement : 10 jours avant le départ (<i>pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque</i>) À prendre pendant le séjour et pendant 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention Déconseillée en cas de pratique de la plongée Pas de contre-indication liée à la grossesse (<i>cf. § 9.5</i>)

Les modifications 2022 par rapport à l'édition 2021 sont indiquées en orange.

Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

INR : *International Normalized Ratio*.

AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione).

Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme
 - Schizonticides

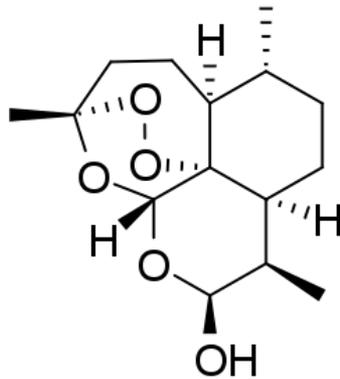
Recommandations de l'OMS

- Utiliser des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) pour traiter le paludisme non compliqué causé par *P. falciparum*
 - Association de 2 principes actifs ayant des modes d'action différents
 - Les CTA sont les antipaludiques les plus efficaces actuellement
 - 5 CTA contre à *P. falciparum* à utiliser en fonction de l'efficacité thérapeutique contre les souches locales
- Ajouter au traitement antipaludique une dose unique de 0,25 mg de primaquine par kg pour réduire la transmission dans les zones à faible transmission (non applicable au paludisme d'importation)
 - Pas de nécessité de dépistage de la carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) car faible dose unique de primaquine
 - assure un blocage de la transmission
 - peu d'effets toxiques chez sujets carencés en G6PD, quels que soient les variants génotypiques en cause

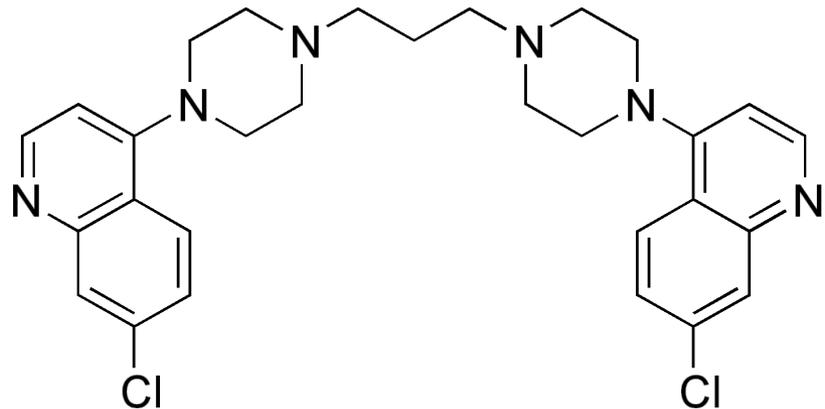
Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)
 - Schizonticides érythrocytaires

- Association : arténimol
(= Dihydroartémisinine)



+ pipéraquline



- Nom commercial
- Eurartesim®

Per os: si < 75 kg, 3 cp à 320 mg/40 mg /jour x 3 jours à jeun
si > 75 kg, 4 cp

Ne pas utiliser pendant la grossesse

Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)

- Schizonticides érythrocytaires

- Mécanisme d'action des dérivés de l'artémisinine

→ Sesquiterpènes lysosomotropes

→ Ouverture du pont endopéroxyde en présence de Fe

→ Alkylation de l'hème

→ Alkylation des protéines

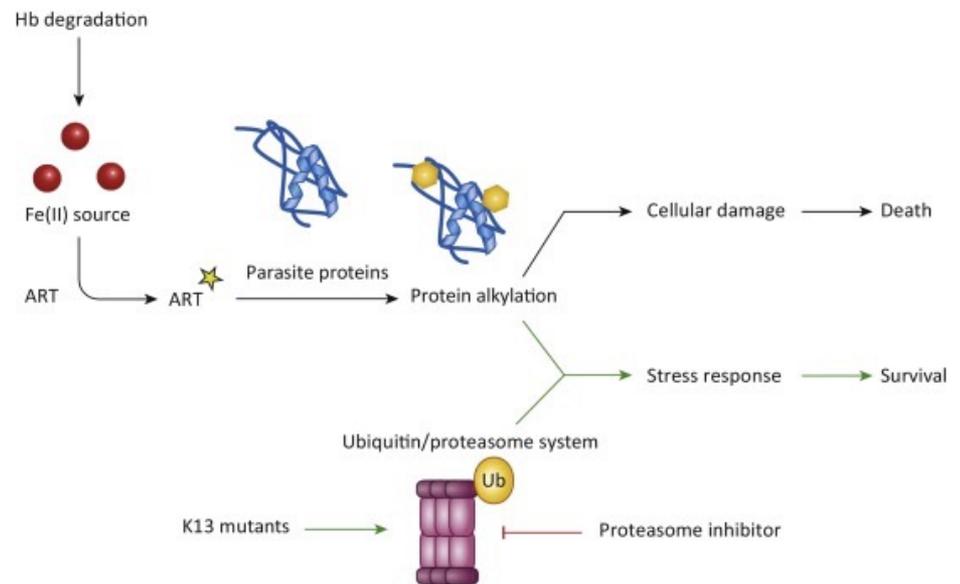
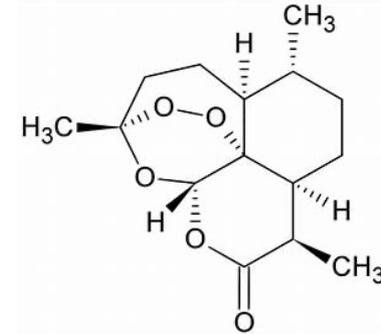
→ Production de radicaux libres

→ Attaque redox

→ Perturbations cellulaires du parasite (modifications de la membrane nucléaire,

du réticulum endoplasmique, cassures des membranes mitochondriales, agrégations des ribosomes)

→ Diminution de la synthèse protéique



Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)

- Schizonticides érythrocytaires

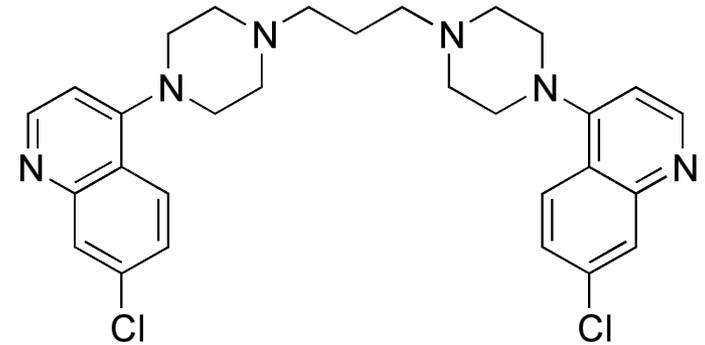
Mécanisme d'action de la pipéraqine

→ Quinoléine lysosomotrope

→ Accumulation dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de pH

→ Liaison à la ferriprotoporphyrine IX

→ Bloque la biominéralisation de l'hème toxique en hémozoïne non toxique pour le parasite



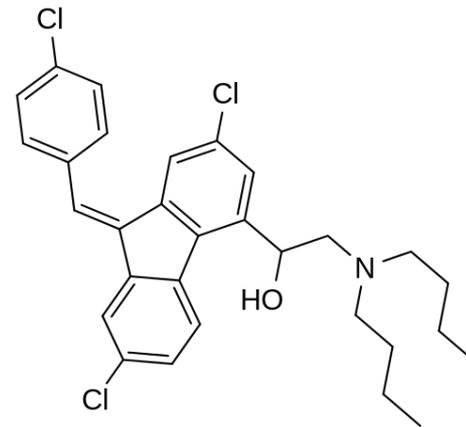
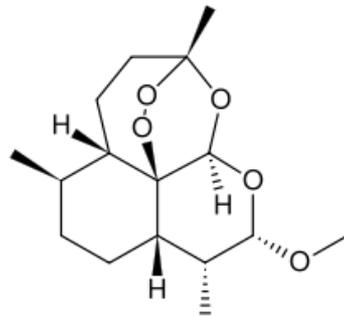
Pipéraqine

Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)

- Schizonticides érythrocytaires

- Association: Artéméter + luméfantrine



- Noms commerciaux:

- Coartem® (Pays en développement), Riamet® ailleurs

Per os: 4 comprimés (20 mg/120 mg) 2 fois/jour pendant les repas x 3 jours = 24 comprimés en tout

Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)

- Schizonticides érythrocytaires

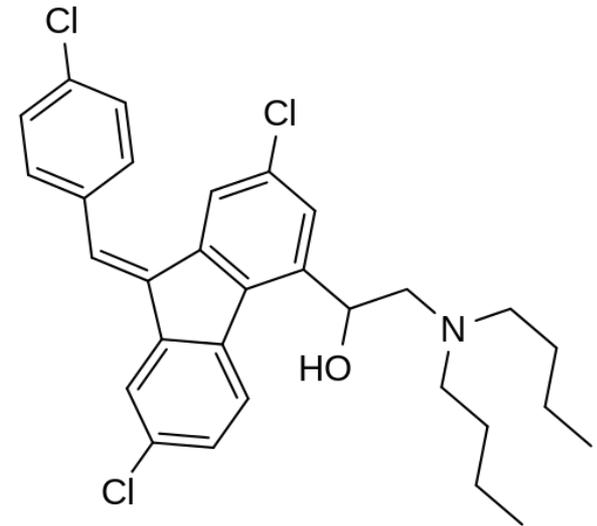
- Mécanisme d'action de la luméfantrine

→ Aminoalcool lysosomotrope

→ Accumulation dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient de pH

→ Liaison à la ferriprotoporphyrine IX

→ Bloque la biominéralisation de l'hème toxique en hémozoïne non toxique pour le parasite

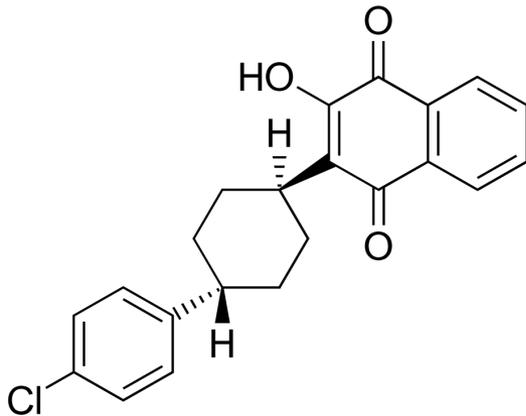


Antimalariques

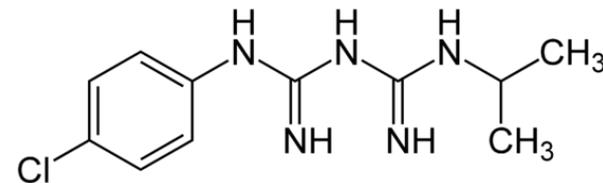
- Traitements curatifs du paludisme à *P. falciparum* (forme non compliquée)

- Schizonticides érythrocytaires

- Association : atovaquone



+ proguanil



- Nom commercial

- Malarone®

→ 4 comprimés (250 mg/100 mg) en une prise par jour pendant 3 jours, pendant un repas ou avec une boisson lactée

Antimalariques

Traitements présomptifs en cas de suspicion d'accès palustre

- Traitement présomptif (dit traitement de réserve) d'une suspicion d'accès palustre
- doit être exceptionnel
 - prévu à l'avance par le médecin, qui rédige une ordonnance à cet effet

Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte

Molécule	Posologie	Commentaires
Arténimol-pipéraquline**	36-<75 kg, 3 Cp* à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours 75-100 kg, 4 Cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Ne pas utiliser pendant la grossesse
Artéméther-luméfantrine**	4 Cp* en 1 prise, à H0, H8, H24, H36, H48, H60 (24 comprimés au total) À partir de 35 kilos	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée À éviter chez la femme enceinte au premier trimestre
Atovaquone-proguanil	4 Cp* en 1 prise par jour, pendant 3 jours À partir de 40 kilos	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée

* Cp : comprimé.

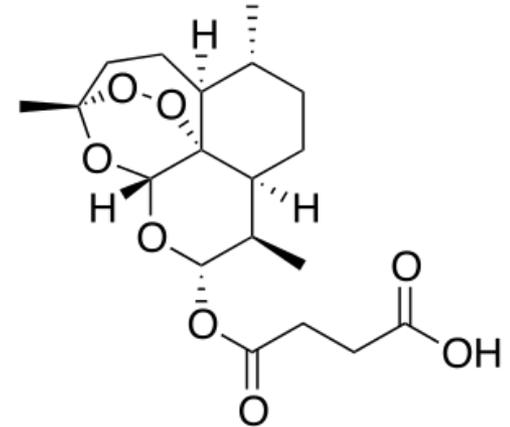
** remboursés à 65%

Antimalariques

Traitements curatif de l'accès grave (= perniciox) à *P. falciparum*

- Schizonticides

- Artesunate
- Famille chimique → sesquiterpène
- Nom Commercial
- Malacef®



→ ATU nominative réservée au milieu hospitalier pour perfusion de patients atteints d'un accès perniciox à *P. falciparum*

→ Posologie recommandée chez adulte et enfant: 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures puis toutes les 24 heures

→ Après 3 jours de traitement par Malacef® IV

→ Relai par voie orale avec bithérapies

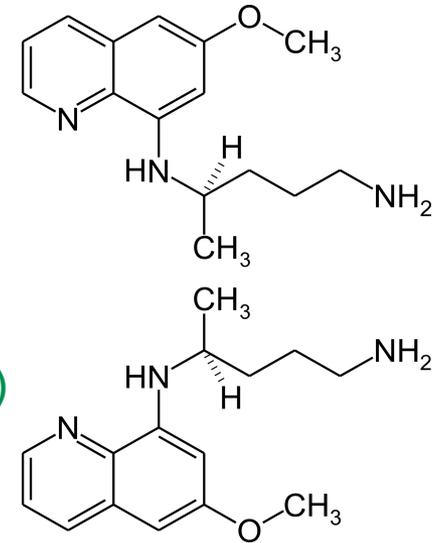
→ Artéméther-luméfantrine ou pipéraquine-dihydroartémisinine)

→ En cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfantrine → Atovaquone-proguanil ou méfloquine

Antimalariques

- Traitements curatifs du paludisme

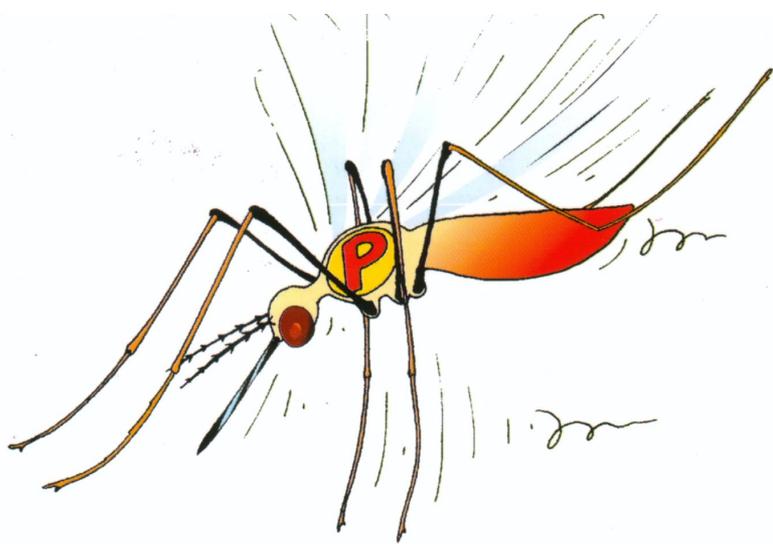
- Gamétocytoïde et schizonticide tissulaire
- Primaquine (mélange de deux énantiomères R et S)
- Famille chimique → Amino-8-quinoléine
- Utilisation



- En cas d'accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale*
- Voie orale: 15 mg/jour x 14 jours
- Cure radicale: prévention des rechutes lors du départ des zones d'endémie paludéenne
- Non commercialisée en France mais disponible sur ATU nominative

- Mécanisme d'action

- Bloque biominéralisation de l'hème → schizonticide
- En tant qu'amino-8-quinoléine → gamétocytoïde et schizonticide tissulaire (active sur formes hépatocytaires = hypnozoïtes)



Site à visiter:

→ [Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022](https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn)

<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>



BEH *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*



Hors-série | 2 juin 2022

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022

(à l'attention des professionnels de santé)

// Health recommendations for travellers, 2022 (for health professionals)