

CHAPITRE e26

Pharmacologie des molécules utilisées dans le traitement des infections parasitaires

Thomas A. Moore

Ce chapitre traite exclusivement des propriétés pharmacologiques des agents utilisés dans le traitement des infections dues à des parasites. Les recommandations de traitement spécifique des maladies parasitaires humaines sont décrites dans les chapitres correspondant à ces maladies. Les données sur les toxicités les plus importantes, le spectre d'activité et la sécurité d'emploi au cours de la grossesse et de l'allaitement sont présentées au [chapitre 208](#). Beaucoup de ces molécules sont approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) mais restent considérées comme à l'état d'investigation pour le traitement de certaines infections ([voir Tableau 208-I](#)). Les molécules marquées dans le texte avec un astérisque (*) ne sont disponibles qu'auprès des pharmacies des Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Les molécules marquées avec ce symbole (†) ne sont disponibles qu'auprès des fabricants ; leurs coordonnées peuvent être disponibles auprès du CDC.

Albendazole

Comme tous les benzimidazolés, l'albendazole agit en se liant à la β -tubuline libre des nématodes, inhibant ainsi la polymérisation de la tubuline et la captation de glucose dépendante des microtubules. Des lésions irréversibles dans les cellules gastro-intestinales des nématodes en résultent, conduisant à les affamer et, ainsi, à leur mort et à leur expulsion hors de l'hôte. Comme elle est très agressive pour les nématodes, cette atteinte fondamentale du métabolisme cellulaire permet ainsi le traitement d'un grand nombre de maladies parasitaires.

L'albendazole est mal absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'administration avec un repas gras augmente l'absorption d'un facteur 2 à 6. Cette mauvaise absorption peut représenter un avantage pour le traitement de parasitoses intestinales, mais le traitement des localisations tissulaires (comme la maladie hydatique ou la neurocysticercose) nécessite qu'une quantité suffisante de molécules actives atteigne le site infecté. Le métabolite sulfoxyde d'albendazole est responsable de l'effet thérapeutique en dehors de la lumière digestive. Le sulfoxyde d'albendazole traverse la barrière hémato-encéphalique, atteignant une concentration significativement plus élevée que celle du plasma. Les concentrations élevées de sulfoxyde d'albendazole obtenues dans le liquide céphalorachidien (LCR) expliquent probablement l'efficacité de l'albendazole dans le traitement de la neurocysticercose.

L'albendazole est largement métabolisé dans le foie mais peu de données concernant l'utilisation de cette molécule chez les patients ayant une maladie hépatique existent. Un traitement par dose unique d'albendazole chez l'homme est le plus souvent sans effet secondaire (fréquence globale inférieure ou égale à 1 p. 100). Des traitements de durée plus prolongée (par exemple, pour une échinococcose alvéolaire ou un kyste hydatique) ont été associés à des perturbations hépatiques et à une toxicité hématopoïétique. Ainsi, quand un traitement prolongé est nécessaire, la molécule doit être administrée selon des cycles de 28 jours séparés par des périodes de 14 jours sans traitement. Un traitement prolongé à pleine dose (800 mg/j) doit être réalisé prudemment chez les patients recevant

par ailleurs des médicaments ayant des effets sur le système du cytochrome P450.

Amodiaquine

L'amodiaquine a été largement utilisée dans le traitement du paludisme depuis plus de 40 ans. Comme la chloroquine (l'autre principale 4-aminoquinoléine), l'amodiaquine est désormais peu utilisée en raison de l'importance de la résistance. L'amodiaquine interfère avec la formation d'hémozoïne en se complexant avec l'hème. Bien qu'elle soit rapidement absorbée, l'amodiaquine se comporte comme une prodrogue après administration orale, son principal métabolite plasmatique la monodéséthyl-amodiaquine étant le principal composé actif sur le paludisme. L'amodiaquine et ses métabolites sont tous excrétés dans l'urine, mais aucune recommandation n'existe concernant l'adaptation de la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale. Des effets secondaires graves sont possibles mais rares (1 cas pour 2 000 traitements) après administration d'amodiaquine. Une agranulocytose et une hépatotoxicité sont possibles après une utilisation répétée ; pour cette raison, cette molécule n'est plus utilisée en prophylaxie. Malgré l'étendue de la résistance, l'amodiaquine s'est montrée efficace dans certaines régions quand elle était combinée à d'autres antipaludéens. Son utilisation en combinaison fixe avec l'artésunate sous forme soluble représente un antipaludéen spécifiquement destiné aux enfants. L'amodiaquine n'est pas disponible aux États-Unis.

Amphotéricine B

[Voir Tableau 208-I et Chapitre 198.](#)

Antimoines*

En dépit de leur toxicité et de la nécessité d'un traitement parentéral prolongé, les dérivés pentavalents d'antimoine (appelés Sb^v) restent le traitement de choix pour toutes les formes de leishmaniose à travers le monde, essentiellement du fait de leur disponibilité, de leur efficacité et de l'ancienneté de leur utilisation. Bien qu'ils soient utilisés depuis presque 100 ans, leur mode d'action contre *Leishmania* sp. n'est connu que depuis peu de temps. Les dérivés pentavalents d'antimoine ne sont actifs qu'après bioréduction en dérivé trivalent Sb(III). Cette forme inhibe la trypanothion réductase, une enzyme critique impliquée dans la gestion du stress oxydatif de *Leishmania* sp. Le fait que *Leishmania* sp. utilise le trypanothion plutôt que le glutathion (qui est utilisé par les cellules de mammifères) peut expliquer la spécificité de l'activité antiparasitaire des antimoines. Les molécules sont captées par le système réticulo-endothélial et leur activité contre *Leishmania* sp. pourrait être favorisée par cette localisation. Le stibogluconate de sodium est le seul antimoine pentavalent disponible aux États-Unis ; l'antimoniote de méglumine est principalement utilisé dans les pays francophones.

La résistance est un problème majeur dans certaines régions. Bien qu'un faible taux de non réponse aux Sb^v ait été identifié en Inde dans les années 1970, une augmentation progressive des doses quotidiennes (jusqu'à 20 mg/kg) et de la durée du traitement (jusqu'à 28 jours) ont permis de compenser de façon satisfaisante la résistance progressivement croissante, jusqu'aux alentours de 1990. Depuis cette date, une guérison à long terme chez les patients d'Inde de l'Est ayant un kala-azar est difficile à obtenir avec les Sb^v. Parmi les nombreux facteurs qui contribuent probablement à ces échecs figurent l'utilisation pendant des années d'un traitement suboptimal permettant le développement d'une résistance médicamenteuse chez le parasite. La co-infection par le VIH altère la réponse au traitement.

Le stibogluconate de sodium est disponible sous forme d'une solution aqueuse et est administré par voie parentérale. Les antimoines ont deux phases d'élimination. Quand ils sont administrés par voie intraveineuse, la demi-vie de la première phase est inférieure à 2 heures et la demi-vie moyenne de la phase terminale d'élimination est proche de 36 heures. Cette phase plus lente pourrait être due à la conversion de l'antimoine pentavalent en une forme trivalente qui est vraisemblablement responsable de la toxicité souvent rencontrée avec le traitement prolongé.

Dérivés de l'artémisine*

L'artésunate, l'artéméthér, l'artééthér et le dérivé apparenté artémisine sont des lactones sesquiterpéniques provenant de l'armoise, *Artemisia annua*. Ces molécules sont au moins dix fois plus puissantes in vivo que les autres antipaludéens et ne présentent pas, à l'heure actuelle, de résistance croisée avec les antipaludéens connus ; de ce fait, ces agents sont devenus des médicaments de premier choix pour le traitement du paludisme sévère à *Plasmodium falciparum*. Ils sont rapidement efficaces sur les formes asexuées du sang de *Plasmodium* sp., mais ils ne sont pas actifs sur les formes intra-hépatiques. L'artémisine et ses dérivés sont hautement liposolubles et traversent facilement la membrane des cellules de l'hôte et des parasites. L'un des facteurs qui explique la toxicité hautement sélective de ces molécules dans le paludisme est que les érythrocytes parasités concentrent l'artémisine et ses dérivés à des taux cent fois supérieurs à ceux obtenus dans les érythrocytes non infectés. L'effet antipaludéen des dérivés de l'artémisine résulte principalement de la dihydroartémisine, un produit vers lequel l'artéméthér et l'artésunate sont tous les deux convertis. En présence d'hème ou de fer moléculaire, la partie endoperoxyde de la dihydroartémisine se dégrade, produisant des radicaux libres et d'autres métabolites qui altèrent les protéines du parasite. Les composés sont disponibles par voie orale, rectale, IV ou IM, selon le produit. Aux États-Unis, l'artésunate IV est disponible pour le traitement du paludisme sévère ne répondant pas à la quinidine auprès du CDC. L'artémisine et ses dérivés sont rapidement éliminés de la circulation. Leur demi-vie courte ne permet pas de les utiliser pour la prophylaxie du paludisme ni en monothérapie. Ces molécules doivent être utilisées en association à une autre molécule, d'action prolongée (par exemple, artésunate-méfloquine, dihydroartémisine-pipéraquline). Une formulation associant l'artéméthér et la luméfantine est désormais disponible pour le traitement des accès palustres aigus non compliqués dans les régions où *P. falciparum* est résistant à la chloroquine et aux antifolates.

Atovaquone

L'atovaquone est une hydroxynaphthoquinone active sur de nombreux protozoaires en inhibant chez le parasite le transport mitochondrial d'électrons. Elle exerce une activité puissante contre la toxoplasmose et la babésiose quand elle est respectivement associée à la pyriméthamine et à l'azithromycine. L'atovaquone présente un nouveau mode d'action contre les *Plasmodium* sp., inhibant le système de transport d'électrons au niveau du complexe du cytochrome bc1. Cette molécule active contre les formes érythrocytaires et extra-érythrocytaires de *Plasmodium* sp., cependant, comme elle n'éradique pas les hypnozoïtes du foie, les patients ayant une infection à *P. vivax* ou à *P. ovale* doivent recevoir une prophylaxie radicale.

Le Malarone® est une association fixe d'atovaquone et de proguanil utilisée pour la prophylaxie du paludisme, ainsi que pour le traitement des accès palustres aigus non compliqués à *P. falciparum*. Le Malarone® s'est montré efficace dans des régions où l'on rencontre du *P. falciparum* multirésistant. La résistance à l'atovaquone n'a pas encore été rapportée.

La biodisponibilité de l'atovaquone varie beaucoup. L'absorption après une dose unique est lente, augmentant d'un facteur 2 à 3 avec un repas gras ; elle est maximale à partir de 750 mg. La demi-vie d'élimination est augmentée chez les patients qui ont une altération hépatique modérée. Étant donné le risque d'accumulation médicamenteuse, l'utilisation d'atovaquone est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients qui ont une insuffisance rénale légère à modérée.

Azithromycine

Voir Tableau 208-1 et Chapitre 133.

Azolés

Voir Tableau 208-1 et Chapitre 198.

Benznidazole

Ce dérivé nitro-imidazolé oral est utilisé pour traiter la maladie de Chagas aiguë et des taux de guérison de 80 à 90 p. 100 ont été rapportés. Le benznidazole agit en générant des radicaux oxygène auquel le parasite est plus sensible que les cellules des mammifères en raison d'un relatif déficit en enzyme anti-oxydante. Le benznidazole semble également modifier l'équilibre entre les médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires en rétrocontrôlant la synthèse de nitrites, d'interleukine (IL) 6 et d'IL-10 par les macrophages. Le benznidazole est très lipophile et facilement absorbé. La molécule est largement métabolisée ; seulement 5 p. 100 de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Le benznidazole est bien toléré ; les effets secondaires sont rares et se présentent habituellement sous forme de troubles digestifs ou d'une éruption prurigineuse.

Bithionol*

Le bithionol est un bisphénol chloré ayant une activité sur les trématodes. *Fasciola hepatica* utilise la réduction du fumarate couplée à la rodoquinone pour le métabolisme énergétique anaérobie. Le bithionol inhibe de façon compétitive le transfert d'électrons au fumarate par la rodoquinone ; il en résulte une altération du métabolisme anaérobie et la mort du trématode. Le bithionol est spécifique du parasite pour deux raisons : 1) la fumarate réductase catalyse la réaction inverse de la réaction de déshydrogénation de l'acide succinique du cycle de Krebs des mammifères ; 2) le lien de la chaîne respiratoire avec la rodoquinone est propre au parasite. Dans la chaîne respiratoire des cellules de mammifères, la quinone transporteuse d'électrons est l'ubiquinone. Le bithionol est facilement absorbé par voie orale. Il n'est plus produit mais des stocks limités sont disponibles au CDC.

Chloroquine

Cette 4-aminoquinoléine a une activité rapide et marquée, schizonticide et gaméticide sur les formes sanguines de *P. ovale* et de *P. malariae* ainsi que sur les souches sensibles de *P. vivax* et de *P. falciparum*. Elle n'est pas active sur les formes intrahépatiques (*P. vivax* et *P. ovale*). Les érythrocytes parasités accumulent la chloroquine à des concentrations plus élevées que ne le font les érythrocytes normaux. La chloroquine, une base faible, se concentre dans les vacuoles alimentaires des parasites intra-érythrocytaires grâce à un gradient de pH entre l'espace extracellulaire et la vacuole alimentaire acide. Une fois dans la vacuole acide, la chloroquine est rapidement convertie en une forme protonée ne passant pas la membrane et se trouve trappée. L'accumulation continue de la chloroquine dans les vacuoles alimentaires acides du parasite conduit à des concentrations atteignant 600 fois celle du plasma. L'importante accumulation de chloroquine entraîne une augmentation du pH de la vacuole alimentaire à un niveau supérieur à celui qui est nécessaire à celui requis pour une activité optimale des protéases acides, inhibant une polymérase de l'hème du parasite. Du fait de cette inhibition, le parasite est tué efficacement par son propre métabolisme. Comparées aux souches sensibles, les souches de *Plasmodium* résistantes à la chloroquine transportent la chloroquine en dehors des compartiments parasitaires plus rapidement que les souches sensibles, maintenant ainsi des concentrations plus basses de chloroquine dans les vésicules acides. L'hydroxychloroquine, un congénère de la chloroquine, est équivalente à la chloroquine dans son activité antipaludéenne mais est préférentiellement utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes en raison de sa moindre toxicité oculaire lorsqu'elle est utilisée à forte dose.

La chloroquine est bien absorbée. Cependant, comme elle se lie de façon importante aux tissus, une dose de charge est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces. Le taux thérapeutique plasmatique est atteint 2 à 3 heures après l'administration orale (la voie préférentielle). La chloroquine peut être administrée par voie IV mais une administration parentérale trop rapide peut entraîner des convulsions et un décès par collapsus cardiovasculaire. La demi-vie de la chloroquine est de 4 jours, mais le taux d'excrétion diminue

lorsque les concentrations plasmatiques décroissent, rendant possible une administration hebdomadaire en prophylaxie du paludisme dans les régions chimiosensibles. Environ la moitié de la molécule parentale est excrétée dans les urines, mais la posologie ne doit pas être réduite chez les patients ayant un accès palustre et une insuffisance rénale.

Ciprofloxacine

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

Clindamycine

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

Dapsone

Voir Tableau 208-I et Chapitre 168.

Déhydroémétine

L'émétine est un alcaloïde dérivé de l'ipéca ; la déhydroémétine est synthétisée à partir de l'émétine et considérée comme moins toxique. Les deux molécules sont actives sur *Entamoeba histolytica* et semblent agir en bloquant l'élongation peptidique et ainsi la synthèse protéique. L'émétine est rapidement absorbée après administration parentérale, se distribue rapidement dans tout le corps et s'élimine lentement dans les urines sous forme inchangée. Les deux molécules sont contre-indiquées chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Diéthylcarbamazine*

Ce dérivé de la pipérazine a largement été utilisé par le passé avec succès. La diéthylcarbamazine (DEC) reste le traitement de choix des filarioses lymphatiques et de la loase et a également été utilisée dans les larva migrans viscérales. Alors que la pipérazine n'a pas d'activité contre les filaires, le cycle pipérazine de la DEC est essentiel à l'activité de la molécule. Le mode d'action de la DEC reste encore à définir. Les mécanismes proposés comprennent l'immobilisation due à l'inhibition des récepteurs musculaires cholinergiques du parasite, l'arrêt de la formation des microtubules et l'altération de la membrane de surface des helminthes entraînant une augmentation de leur destruction par le système immunitaire de l'hôte. La DEC augmente les propriétés d'adhérence des éosinophiles. La survenue d'une résistance sous pression médicamenteuse (c'est-à-dire une diminution progressive de l'efficacité lorsque la molécule est utilisée largement chez l'homme) n'a pas été observée, bien que l'effet de cette molécule soit variable lorsqu'elle est administrée à des sujets ayant une filariose. Une administration mensuelle permet d'établir une prophylaxie efficace sur la filariose de Bancroft et la loase.

La DEC est bien absorbée après administration orale, le pic étant atteint en 1 à 2 heures. Il n'y a pas de forme parentérale. Elle est largement éliminée par voie rénale, avec moins de 5 p. 100 trouvés dans les selles. Si plus d'une dose doit être administrée à un sujet ayant une insuffisance rénale, la posologie doit être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine. L'alcalinisation urinaire prévient l'excrétion rénale et augmente la demi-vie de la molécule. L'utilisation chez les patients ayant une onchocercose peut entraîner une réaction de Mazzotti avec prurit, fièvre et arthralgies. Comme les autres pipérazines, la DEC est active contre les *Ascaris* sp. Les patients co-infectés par ce nématode peuvent éliminer des formes vivantes après traitement.

Furoate de diloxanide

Le furoate de diloxanide, un acétanilide substitué, est un agent actif dans la lumière intestinale, utilisé pour éradiquer les kystes d'*E. histolytica*. Après ingestion, il est hydrolysé par les enzymes de la lumière ou de la muqueuse intestinale, libérant l'acide furoïque et l'ester diloxanide, ce dernier agissant comme un amœbicide.

Le furoate de diloxanide est administré seul chez les patients porteurs de kyste asymptomatique. Chez les patients ayant une infection

ambienne active, le diloxanide est en général administré en association à un 5-nitro-imidazolé comme le métronidazole ou le tinidazole. Le furoate de diloxanide est rapidement absorbé après prise orale. Quand il est co-administré avec un 5-nitro-imidazolé, seul le diloxanide apparaît dans la circulation systémique ; la concentration est maximale 1 heure après l'administration et devient indétectable en 6 heures. Environ 90 p. 100 de la dose est excrétée dans les urines en 48 heures, principalement sous forme d'un métabolite après glucuronidation. Le furoate de diloxanide est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, ainsi que chez l'enfant de moins de 2 ans.

Éflornithine†

L'éflornithine (difluorométhylornithine ou DFMO) est un analogue fluoré de l'acide aminé ornithine. Bien qu'initialement il s'agisse d'un agent anticancéreux, l'éflornithine s'est montrée efficace contre certains trypanosomes. La production de cet agent efficace a diminué malgré l'incidence croissante de la trypanosomiase africaine. Cependant, cette production a repris après que l'éflornithine s'est révélée être un agent dépilatoire efficace.

L'éflornithine est active contre tous les stades d'infection par *Trypanosoma brucei gambiense* ; cependant elle est inactive contre *T. b. rhodesiense*. La molécule agit comme inhibiteur suicide irréversible de l'ornithine décarboxylase, la première enzyme pour la formation de polyamines, la putrescine et la spermidine. Les polyamines sont essentielles à la synthèse de la trypanothione, une enzyme nécessaire au maintien des thiols intracellulaires dans l'état redox approprié et à l'élimination des métabolites d'oxygène réactifs. Cependant, les polyamines sont également essentielles à la division cellulaire chez les eucaryotes et l'ornithine décarboxylase est la même chez les trypanosomes et chez les mammifères. L'activité antiparasitaire sélective de l'éflornithine est en partie expliquée par la structure de l'enzyme de trypanosome, qui ne contient pas la séquence C-terminale de 36 acides aminés trouvée dans l'ornithine décarboxylase de mammifère. Cette différence entraîne un turnover plus lent de l'ornithine décarboxylase et une diminution plus rapide des polyamines dans les trypanosomes que chez l'hôte mammifère. La diminution d'activité de l'éflornithine contre *T. b. rhodesiense* semble être due à la capacité que possède le parasite à remplacer l'enzyme inhibée plus rapidement que *T. b. gambiense*.

L'éflornithine est moins toxique mais beaucoup plus chère que le traitement conventionnel. Elle peut être administrée IV ou per os ; la réduction de la posologie est nécessaire chez les patients qui ont une insuffisance rénale. L'éflornithine traverse bien la barrière hémato-encéphalique ; les taux dans le LCR augmentent avec la sévérité de l'atteinte du système nerveux central (SNC).

Fumagilline†

La fumagilline est un antibiotique insoluble dans l'eau dérivé du champignon *Aspergillus fumigatus*, et qui est actif contre les microsporidies. Cette molécule est efficace en utilisation topique dans le traitement de la kératoconjonctivite à *Encephalitozoon* sp. Donnée par voie systémique, la fumagilline est efficace mais peut entraîner une thrombopénie au cours de la deuxième semaine de traitement. Cet effet secondaire régresse après arrêt de la molécule. Les mécanismes par lesquels la fumagilline inhibe la répllication des microsporidies sont mal compris, bien que la molécule puisse inhiber la méthionine aminopeptidase 2 en bloquant de façon irréversible le site actif.

Furazolidone

Ce dérivé nitrofurane est une alternative thérapeutique efficace dans le traitement de la giardiase et se montre également actif contre *Isoospora belli*. Comme c'est le seul agent actif contre *Giardia* disponible sous forme de solution, il est souvent utilisé pour traiter les jeunes enfants. La furazolidone est activée par réduction dans les trophozoïtes de *Giardia lamblia* – un événement qui, contrairement à la réduction activatrice du métronidazole, implique une NADH oxydase. Les effets toxiques sont corrélés à la toxicité des produits réduits qui altèrent d'importants composants cellulaires, dont l'ADN. Bien que la furazolidone soit considérée comme étant peu absorbée après administration orale, la survenue d'une toxicité

systemique montre que cela n'est pas le cas. Plus de 65 p. 100 de la molécule peut être retrouvé dans les urines sous forme de métabolites colorés. L'oméprazole diminue la biodisponibilité orale de la furazolidone.

La furazolidone est un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) ; la prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante d'autres molécules (en particulier agissant de façon indirecte comme des amines sympathomimétiques) et lors de la consommation de nourriture ou de boisson contenant de la tyramine au cours du traitement. Cependant, il n'a pas été rapporté de crise hypertensive chez les patients recevant la furazolidone et il a été suggéré que, la furazolidone inhibant progressivement la MAO, les risques soient minimes dans la mesure où le traitement se limite à 5 jours. Une anémie hémolytique est possible chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et une instabilité du glutathion ; le traitement par furazolidone est contre-indiqué chez les femmes allaitantes et chez les nouveau-nés.

Halofantrine

Ce 9-phenanthrène méthanol est l'une des trois classes d'aryl-amino-alcools à avoir été initialement identifiées comme antipaludéens par le World War II Malaria Chemotherapy Program. Son activité est semblable à celle de la chloroquine, bien qu'elle représente une alternative orale au traitement du paludisme dû à *P. falciparum* résistant à la chloroquine. Bien que son mode d'action soit mal connu, l'halofantrine partagerait des mécanismes avec les 4-aminoquinoléines formant un complexe avec la ferriprotoporphyrine IX et interférant avec la dégradation de l'hémoglobine.

L'halofantrine a une biodisponibilité variable mais son absorption est augmentée avec un repas gras. La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 jours ; elle est excrétée principalement dans les selles. L'halofantrine est métabolisée en N-débutyl-halofantrine par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La prise de jus de pamplemousse pendant le traitement doit être évitée car il augmente la biodisponibilité de l'halofantrine et le risque d'allongement de l'espace QT par inhibition de CYP3A4 au niveau des entérocytes.

Iodoquinole

L'iodoquinole (di-iodohydroxyquine), une hydroxyquinoléine, est un médicament agissant dans la lumière de l'intestin, efficace dans le traitement de l'amibiase, de la balantidiase et de l'infection à *Dientamoeba fragilis*. Son mécanisme d'action est inconnu. Elle est mal absorbée. Comme ce médicament contient 64 p. 100 d'iode organique, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie thyroïdienne. Une dermatite à l'iode survient parfois au cours du traitement. Les taux sériques d'iode lié aux protéines peuvent augmenter au cours du traitement et interférer avec certains tests thyroïdiens. Ces effets peuvent persister jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. L'iodoquinole est contre-indiqué chez les patients ayant une pathologie hépatique. Une toxicité plus sévère liée à un traitement prolongé à forte dose (névrite optique, neuropathie périphérique) ne devrait pas être observée si des doses appropriées sont utilisées.

Ivermectine

L'ivermectine (22,23-dihydroavermectine) est un dérivé de l'avermectine, une lactone macrocyclique produite par un actinomycète vivant dans le sol, *Streptomyces avermitilis*. L'ivermectine est active à faible dose contre un grand nombre d'helminthes et d'ectoparasites. C'est le médicament de choix pour traiter l'onchocercose, l'anguillulose, les larva migrans cutanés et la gale. Elle est très active contre les microfilaires dans les filarioses lymphatiques mais n'a pas d'activité filaricide contre les macrofilaires. Quand l'ivermectine est associée à certains agents comme la diéthylcarbamazine (DEC) ou l'albendazole dans le traitement de la filariose lymphatique, une synergie est observée. Alors qu'elle est active contre les helminthes intestinaux *Ascaris lumbricoides* et *Enterobius vermicularis*, l'ivermectine est inconstamment efficace sur les trichocéphales et les

ankylostomes. L'utilisation large d'ivermectine pour le traitement des infections digestives par des nématodes chez les moutons et les chèvres a entraîné l'émergence d'une résistance en pratique vétérinaire. Cela pourrait avoir des conséquences graves en médecine humaine.

Des données récentes suggèrent que l'ivermectine agit en ouvrant les canaux chlore glutamate-dépendants de la membrane neuromusculaire. Il en résulte un influx d'ion chlore, entraînant une hyperpolarisation et une paralysie musculaire – en particulier du pharynx du nématode, avec pour conséquence un blocage de l'ingestion orale des nutriments. Comme ces canaux chlore ne sont présents que chez les invertébrés, cette paralysie ne se voit que chez le parasite.

L'ivermectine n'est disponible que sous forme orale pour l'administration chez l'homme. Elle est fortement liée aux protéines ; elle est presque complètement excrétée dans les selles. La nourriture et la bière augmentent la biodisponibilité de l'ivermectine. Elle se distribue largement dans l'ensemble du corps ; les études animales montrent qu'elle s'accumule de façon importante dans le tissu adipeux et dans le foie mais peu dans le cerveau. Peu de données existent pour aider à la prescription du traitement chez les sujets ayant une pathologie sous-jacente susceptible de modifier la pharmacocinétique.

L'ivermectine est habituellement administrée sous forme d'une dose unique de 150 à 200 µg/kg. En l'absence d'infection parasitaire, les effets secondaires à dose thérapeutique sont minimes. La toxicité chez les patients ayant une filaire comprend la fièvre, les myalgies, la survenue de malaises, des étourdissements et (parfois) une hypotension orthostatique. La sévérité de ces effets secondaires est liée à l'intensité de l'infection parasitaire, les symptômes étant plus importants chez les sujets qui ont une charge parasitaire élevée. Dans l'onchocercose, l'œdème cutané, le prurit et une irritation oculaire sont possibles. Les effets secondaires sont généralement limités et nécessitent rarement un traitement symptomatique sous forme d'antipyrétique ou d'antihistaminique. Plus sévère est l'encéphalopathie observée après traitement par ivermectine des patients fortement infectés par *Loa loa*.

Luméfántrine

La luméfántrine (benflumétol), est un dérivé fluoré synthétisé dans les années 1970 par l'Académie chinoise de Sciences médicales militaires (Pékin), qui a une activité schizonticide importante contre une grande variété de *Plasmodium*. Cette molécule ressemble dans sa structure et son mode d'action aux autres aryl-amino-alcools (quinine, méfloquine et halofantrine). La luméfántrine a un effet antipaludéen qui résulte de son interaction avec l'hème, un produit de dégradation du métabolisme de l'hémoglobine. Bien que son activité antipaludéenne soit plus lente que celle des molécules dérivées de l'artémisine, le risque de rechute aux doses recommandées est plus faible avec la luméfántrine. Les propriétés pharmacocinétiques de la luméfántrine rappellent celles de l'halofantrine avec une absorption digestive variable, une augmentation importante de la biodisponibilité orale avec un repas gras et une demi-vie terminale d'élimination de 4 à 5 jours chez les patients ayant un accès palustre.

L'artéméthér et la luméfántrine sont synergiques et des études cliniques faites en Chine sur quelques centaines de patients ont montré que cette association était bien tolérée. Une formulation combinant artéméthér et luméfántrine a été développée pour le traitement des accès palustres à *P. falciparum* lorsque celui-ci est résistant à la chloroquine et aux antifolates. Cette association est désormais approuvée par la FDA.

Mébendazole

Ce benzimidazolé est un agent antiparasitaire à large spectre, largement utilisé pour traiter les helminthiases intestinales. Son mécanisme d'action est le même que celui de l'albendazole ; cependant, c'est un inhibiteur plus puissant de la malate déshydrogénase parasitaire et il présente un effet plus sélectif et plus spécifique sur les nématodes intestinaux que les autres benzimidazolés.

Le mébendazole n'est disponible que sous forme orale mais il est mal absorbé à partir du tube digestif ; seulement 5 à 10 p. 100 de la dose administrée passe dans le plasma. Il est métabolisé de façon importante par le foie. Les métabolites apparaissent dans les urines et dans la bile ; une altération de la fonction hépatique ou une cholestase entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de mébendazole. Aucune réduction de dose n'est recommandée chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Le mébendazole étant mal absorbé, sa toxicité est faible. Des douleurs abdominales transitoires et une diarrhée surviennent parfois, habituellement chez des sujets ayant une charge parasitaire importante.

Méfloquine

C'est le médicament de choix pour la prophylaxie du paludisme résistant à la chloroquine ; le traitement peut utiliser des doses élevées du produit. Malgré le développement dans diverses régions d'Afrique et d'Asie du Sud-Est de souches de *P. falciparum* résistantes au traitement, la méfloquine est encore efficace dans la plus grande partie du monde. Une résistance croisée avec l'halofantrine et la quinine a été mise en évidence dans des zones limitées. Comme la quinine et la chloroquine, cette quinoléine n'est active que sur les stades érythrocytaires asexués du parasite. Cependant, à la différence de la quinine, la méfloquine a une affinité relativement faible pour l'ADN et, de ce fait, n'inhibe pas la synthèse des acides nucléiques parasitaires ni celle des protéines. Bien que la méfloquine et la chloroquine inhibent toutes les deux la formation d'hémozoïne et la dégradation de l'hème, la méfloquine est différente en ce sens où elle forme avec l'hème un complexe pouvant être toxique pour le parasite.

L'hydroxychlorure de méfloquine est peu soluble dans l'eau et très irritante quand elle est administrée par voie parentérale ; elle n'est donc disponible que sous forme de comprimés. Son absorption est altérée à des degrés divers par les vomissements et la diarrhée mais se trouve significativement augmentée quand la molécule est administrée avec ou après un repas. Environ 98 p. 100 de la molécule est liée aux protéines. La méfloquine est principalement excrétée dans la bile et dans les selles ; aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire en cas d'insuffisance rénale. La molécule et son métabolite principal ne sont pas dialysés de façon conséquente. Aucune adaptation posologique lors de la chimioprophylaxie n'est nécessaire chez les patients dialysés. Des différences de pharmacocinétique ont été mises en évidence en fonction de l'ethnie. Cependant, en pratique, elles sont d'importance mineure, comparées au statut immunitaire de l'hôte et à la sensibilité du parasite. Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, l'élimination de la méfloquine peut être retardée, entraînant des concentrations plasmatiques plus élevées.

La méfloquine doit être utilisée avec précaution chez les sujets dont l'activité nécessite de la vigilance et une coordination motrice fine. Si la molécule est administrée sur une période prolongée, une évaluation régulière est nécessaire avec mesure des enzymes hépatiques et examen ophtalmologique. Des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars) ont parfois été rapportés. Des troubles psychotiques ou des convulsions peuvent exceptionnellement survenir ; la méfloquine ne devrait pas être prescrite aux patients qui ont des antécédents neuropsychiatriques tels qu'une dépression, une anxiété, une psychose, une schizophrénie ou des convulsions. Si au cours du traitement surviennent des manifestations anxieuses, dépressives, d'agitation ou une confusion, il est nécessaire de considérer ces symptômes comme les prodromes d'un désordre psychiatrique plus grave et d'interrompre le traitement.

L'utilisation de quinine, de quinidine ou de molécule responsable d'un effet bêtabloquant peut entraîner des anomalies électrocardiographiques significatives ou un arrêt cardiaque. L'halofantrine ne doit pas être administrée simultanément ou dans un délai inférieur à 3 semaines après un traitement par méfloquine en raison du risque d'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme pouvant être mortel. Aucune donnée sur l'utilisation de méfloquine après l'utilisation d'halofantrine n'existe. L'administration de méfloquine avec de la quinine ou de la chloroquine peut augmenter le risque de convulsions. La méfloquine peut abaisser les concentrations plasmatiques des antiépileptiques. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante d'un traitement antirétroviral, car la méfloquine peut exercer des effets variables sur la pharmacocinétique du ritonavir qui ne sont pas expliqués par l'ac-

tivité du CYP3A4 hépatique ou par la liaison du ritonavir aux protéines. Les vaccinations avec un vaccin bactérien atténué doivent être terminées au moins 3 jours avant la première dose de méfloquine.

Les femmes en âge de procréer voyageant dans les régions où le paludisme est endémique doivent avoir une contraception efficace pour éviter une grossesse au cours de la prophylaxie par méfloquine et dans les 3 mois qui suivent. Cependant, en cas de grossesse imprévue, l'utilisation de la méfloquine n'est pas considérée comme une indication à une interruption de grossesse.

Mélarsozol*

Le mélarsozol a été utilisé depuis 1949 pour le traitement de la trypanosomiase africaine humaine. Ce dérivé trivalent de l'arsenic est indiqué dans le traitement de la trypanosomiase africaine avec atteinte neurologique et dans le traitement de la maladie initiale résistante à la suramine ou à la pentamidine. Le mélarsozol, comme les autres molécules contenant des métaux lourds, interagit avec les groupements thiols de diverses protéines ; cependant, ses effets antiparasitaires semblent être plus spécifiques. La trypanothionine réductase est une enzyme clef impliquée dans la gestion du stress oxydatif de *Trypanosoma* et de *Leishmania*, contribuant à maintenir un environnement intracellulaire réducteur par réduction du disulfide de trypanothionine vers les dérivés dithiol déhydrotrypanothionine. Le mélarsozol séquestre la déhydrotrypanothionine, privant le parasite de son principal anti-oxydant sulfhydryl, et inhibe la trypanothionine réductase, privant le parasite de son principal système enzymatique responsable de maintenir la trypanothionine réduite. Ces effets sont synergiques. La sélectivité des actions des arsenics contre les trypanosomes est due au moins en partie à la plus grande affinité de la trypanothionine réduite par rapport à celle des autres monothiols (par exemple, cystéine) dont l'hôte mammifère dépend pour maintenir un stock élevé de thiol. Le médicament pénètre dans le parasite par un transporteur de l'adénosine ; les souches résistantes sont dépourvues de ce système de transport.

Le mélarsozol est toujours administré par voie IV. Une quantité faible mais significative sur le plan thérapeutique du médicament pénètre dans le LCR. Le produit est rapidement excrété, 80 p. 100 de l'arsenic étant trouvé dans les selles.

Le mélarsozol est très toxique. L'effet secondaire le plus sérieux est la survenue d'une encéphalopathie qui touche 6 p. 100 des sujets traités et se développe en général dans les 4 jours qui suivent le début du traitement, avec un taux de mortalité de 50 p. 100. Les glucocorticoïdes sont administrés par le mélarsozol pour prévenir cette encéphalopathie. Comme le mélarsozol est très irritant, il faut éviter toute diffusion extravasculaire.

Métrifonate

Le métrifonate a une activité sélective sur *Schistosoma hæmatobium*. Ce composé organophosphoré est une prodrogue, qui est métabolisée de façon non enzymatique en 2,2-di-chlorovinyl diméthylphosphate (DDVP), produit chimique hautement actif inhibant de façon irréversible l'acétylcholine estérase. La cholinestérase des schistosomes est plus sensible à ce métabolite que ne l'est l'enzyme humaine correspondante. Le mode d'action exact du métrifonate est incertain, mais le produit inhiberait les récepteurs tégmentaires de l'acétylcholine impliqués dans le transport du glucose.

Le métrifonate est administré sous forme d'une série de 3 doses à 2 semaines d'intervalle. Après une dose unique orale, le métrifonate entraîne une diminution de 95 p. 100 de l'activité cholinestérase du plasma dans les 6 heures qui suivent l'administration avec un retour à la normale relativement rapide. Cependant, il faut 2 mois et demi pour que les concentrations de cholinestérase érythrocytaire reviennent à la normale. Les sujets en cours de traitement ne doivent pas être exposés à des agents bloquant la jonction neuromusculaire ou des insecticides organophosphorés, et cela pendant au moins 48 heures après le traitement.

Métronidazole et autres nitro-imidazolés

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

Miltéfosine

Au début des années 1990, la miltéfosine (hexadécylphosphocholine), initialement développée comme antinéoplasique, s'est montrée significativement active contre *Leishmania* sp., *Trypanosoma cruzi* et *T. brucei* in vitro et dans des modèles expérimentaux animaux. La miltéfosine est le premier médicament oral ayant montré une activité élevée et comparable à celle de l'amphotéricine B dans le traitement de la leishmaniose viscérale en Inde où la résistance aux antimoine est désormais fréquente. La miltéfosine est également active dans les infections viscérales jamais traitées. Le taux de guérison sous miltéfosine est comparable à celui obtenu avec les antimoine dans la leishmaniose cutanée.

L'activité de la miltéfosine est attribuée à une interaction avec les voies de signalisation intracellulaires et l'inhibition de la synthèse des phospholipides et des stérols. La résistance à la miltéfosine n'a pas été observée cliniquement. La miltéfosine est facilement absorbée par voie digestive, elle se distribue largement et s'accumule dans plusieurs tissus. L'efficacité d'un traitement de 28 jours dans la leishmaniose viscérale en Inde est équivalente à celle de l'amphotéricine B. Cependant, un traitement dont la durée est raccourcie à 21 jours semblerait aussi efficace.

Les recommandations générales d'utilisation de la miltéfosine excluent certains groupes spécifiques qui ne faisaient pas partie des essais cliniques publiés : sujets ayant moins de 12 ans ou plus de 65 ans, patients ayant une maladie évoluée, femmes en cours d'allaitement, patients infectés par le VIH et présence d'une insuffisance hépatique ou rénale.

Nicosamide

Le nicosamide est actif contre une grande variété de ténias adultes mais pas contre les cestodes tissulaires. Il est également actif contre les mollusques et a été utilisé dans des programmes de contrôle des escarots. Cette molécule agit en découplant la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie des vers, bloquant la captation du glucose ce qui entraîne la mort du parasite. Le nicosamide induit rapidement une paralysie spastique des cestodes intestinaux in vitro. Son utilisation est limitée par ses effets secondaires, la longue durée de traitement nécessaire, l'utilisation recommandée de laxatifs et – de façon plus importante – sa disponibilité limitée (c'est-à-dire disponibilité sous forme d'une ATU nominative).

Le nicosamide est mal absorbé. Les comprimés sont administrés le matin à jeun après un repas liquide le soir précédent et la première dose est suivie d'une nouvelle dose 1 heure plus tard. Pour le traitement des infections à *Hymenolepis*, le traitement est administré pendant 7 jours. Une deuxième cure est souvent prescrite. Le scolex et les segments proximaux du ténia sont tués au contact du nicosamide et peuvent être digérés par l'intestin. Cependant, la désintégration des vers adultes entraîne la libération d'œufs viables qui peuvent en théorie entraîner une auto-infection. Bien que la crainte de voir survenir une cysticercose chez les patients ayant une infection par un *Tenia solium* ne soit pas fondée, la prise d'un purgatif dans les 2 heures qui suivent la première dose est toujours recommandée.

Nifurtimox*

Ce nitrofurane donné per os est un traitement peu coûteux et efficace de la maladie de Chagas aiguë. Les trypanosomes n'ont pas de catalase et ont des taux très bas de peroxydase ; de ce fait, ils sont sensibles aux produits résultant de la réduction de l'oxygène. Quand le nifurtimox est réduit dans le trypanosome, un radical nitré anionique est formé et subit une auto-oxydation, ce qui entraîne la formation d'anions O_2^- , de superoxyde, de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), de radical hyperoxyde (O_2) et d'autres molécules hautement réactives et cytotoxiques. Malgré la présence en grande quantité de catalases, de peroxydases et de superoxyde dismutases qui neutralisent ces radicaux destructeurs pour les cellules de mammifères, le nifurtimox a un index thérapeutique faible. Son utilisation est nécessairement prolongée mais elle peut devoir être interrompue en raison de la toxicité du produit qui se développe chez 40 à 70 p. 100 des sujets traités. Le nifurtimox est bien absorbé et est rapidement

et complètement métabolisé puisque moins de 0,5 p. 100 de la molécule initiale est excrétée dans les urines.

Nitazoxanide

Le nitazoxanide est un dérivé 5-nitrothiazolé utilisé pour le traitement de la cryptosporidiose et de la giardiase ; il est également actif contre d'autres protozoaires intestinaux. Il est approuvé chez l'enfant de 1 à 11 ans.

L'activité antiprotozoaire du nitazoxanide serait due à une interférence avec les réactions de transfert d'électrons qui dépendent d'une enzyme, la pyruvate ferrédoxine oxydoréductase (PFOR) ; cette réaction est essentielle au métabolisme énergétique anaérobie. Certaines études ont montré que l'enzyme PFOR de *Giardia lamblia* réduisait directement le nitazoxanide par transfert d'électrons en l'absence de ferrédoxine. La séquence d'ADN gouvernant cette enzyme semble similaire chez *Cryptosporidium parvum*. L'interférence avec le transfert d'électrons dépendant de cette enzyme ne semble pas être le seul mécanisme supportant l'activité antiprotozoaire du nitazoxanide.

Après administration orale, le nitazoxanide est rapidement hydrolysé en un métabolite actif, le tizoxanide (désacétyl nitazoxanide). Le tizoxanide subit alors une conjugaison, principalement par glucuronidation. On recommande la prise de tizoxanide avec la nourriture ; cependant aucune étude n'a été faite pour déterminer si les propriétés pharmacocinétiques du tizoxanide et du glucuronide de tizoxanide étaient différentes à jeun et pendant le repas. Le tizoxanide est excrété dans les urines, la bile et les selles, et le glucuronide de tizoxanide est excrété dans les urines et la bile. Les propriétés pharmacocinétiques du nitazoxanide chez les patients ayant une altération hépatique ou rénale n'ont pas été étudiées. Le tizoxanide est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,9 p. 100). Il faut donc faire attention lorsque cet agent est administré simultanément avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques avec un index thérapeutique étroit car une compétition pour la liaison aux protéines peut survenir.

Oxamniquine

Cette tétra-hydroquinoléine est une alternative thérapeutique efficace pour le traitement de *Schistosoma mansoni* bien que la sensibilité à cette molécule varie selon les régions. L'oxamniquine a des propriétés anticholinergiques mais son mode d'action principal semble être lié à une activation enzymatique dépendante de l'ATP qui produit un intermédiaire capable d'alkyler des macromolécules essentielles comme l'ADN. Chez les schistosomes adultes, l'oxamniquine entraîne une altération importante des téguments semblable à celle que obtenue avec le praziquantel mais qui se développe moins rapidement, visible de façon évidente 4 à 8 jours après le traitement.

L'oxamniquine est administrée oralement sous forme d'une dose unique et est bien absorbée. La nourriture retarde l'absorption et réduit la biodisponibilité. Environ 70 p. 100 de la dose administrée est excrétée dans les urines sous forme d'un mélange de métabolites pharmacologiquement inactifs. Les patients doivent être prévenus que leur urine peut avoir une couleur rouge orangé intense. Les effets secondaires sont rares et habituellement modérés, bien que des hallucinations et des convulsions aient été rapportées.

Paromomycine (aminosidine)

Isolée en 1956, cet aminoglycoside est un agent oral efficace pour le traitement des infections dues à des protozoaires intestinaux. La paromomycine parentérale est efficace contre la leishmaniose viscérale en Inde.

La paromomycine inhibe la synthèse protéique du protozoaire en se liant à l'ARN ribosomique 30S, au site de l'aminocyl de l'ARNt, entraînant des erreurs de lecture des codons de l'ARNm. La paromomycine est moins active contre *G. lamblia* que les molécules standard ; cependant, comme les autres aminoglycosides, la paromomycine est peu absorbée à partir de la lumière intestinale et les concentrations élevées de médicament présentes dans l'intestin compensent son activité relativement faible. Si elle est absorbée ou administrée par voie parentérale, elle peut entraîner une ototoxicité et une néphrotoxicité. Cependant, l'absorption systémique est très limitée et la toxicité ne doit pas être une

source d'inquiétude chez les sujets qui ont une fonction rénale normale. Les formulations topiques ne sont en général pas disponibles.

Pentamidine (iséthionate de)

Cette diamidine est un agent efficace contre certaines formes de leishmaniose et de trypanosomiase. Elle est disponible sous forme parentérale et en aérosol. Son mécanisme d'action reste non défini mais cette molécule est connue pour exercer de nombreuses actions dont des interactions avec l'ADN des kinétoplastes des trypanosomes, une interférence avec la synthèse de polyamines en diminuant l'activité de l'ornithine décarboxylase, une inhibition de l'ARN polymérase, de la fonction ribosomique et de la synthèse des acides nucléiques ainsi que des protéines du parasite.

L'iséthionate de pentamidine est bien absorbée, présente une forte liaison tissulaire et est excrétée lentement sur plusieurs semaines avec une demi-vie terminale d'élimination de 12 jours. Il n'y a pas d'état stable des concentrations plasmatiques chez les sujets qui reçoivent des injections quotidiennes ; une accumulation progressive de pentamidine dans les tissus en résulte, principalement dans le foie, le rein, la glande surrénale et la rate. La pentamidine ne pénètre pas bien dans le SNC. Les concentrations pulmonaires de pentamidine augmentent lorsqu'elle est administrée en aérosol.

Pipérazine

L'activité antihelminthes de la pipérazine se limite à l'ascaridiase et l'entérobiase. La pipérazine agit comme un agoniste des récepteurs extrasynaptiques de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), entraînant un influx d'ions chlore dans le muscle du nématode. Bien que le résultat initial soit une hyperpolarisation des fibres musculaires, l'effet final est une paralysie flasque qui conduit à l'expulsion des vers vivants. Les patients doivent être prévenus, dans la mesure où cela peut être perturbant.

Praziquantel

Cette pyrazino-isoquinoléine hétérocyclique est très active sur de nombreux trématodes et cestodes. Elle est le pilier du traitement de la schistosomiase et un élément important des programmes de contrôle des infections parasitaires.

Tous les effets du praziquantel peuvent être attribués directement ou indirectement à une modification des concentrations de calcium intracellulaire. Bien que le mode d'action exact reste peu clair, le mécanisme principal est une rupture du tégument du parasite, entraînant une tétanisation avec perte d'adhérence au tissu de l'hôte, puis finalement désintégration ou expulsion. Le praziquantel entraîne des modifications de l'antigénicité du parasite en permettant l'exposition de certains antigènes. Il entraîne également des altérations du métabolisme du glucose chez le schistosome dont une diminution de la captation du glucose, de la libération de lactate, du contenu en glycogène et des taux d'ATP.

Le praziquantel exerce ses effets antiparasitaires directement et ne nécessite pas d'être métabolisé pour être efficace. Il est bien absorbé mais subit un effet de premier passage hépatique. Les concentrations de médicaments sont augmentées lorsqu'il est pris avec la nourriture, en particulier des hydrates de carbone, ou avec la cimétidine. Les concentrations sériques sont diminuées par les glucocorticoïdes, la chloroquine, la carbamazépine et la phénytoïne. Le praziquantel est complètement métabolisé chez l'homme, 80 p. 100 de la dose étant retrouvée sous forme de métabolites urinaires dans les 4 jours qui suivent la prise. On ne connaît pas le degré de passage de la barrière placentaire, mais les études rétrospectives suggèrent que cette molécule est bien tolérée pendant la grossesse.

Les patients ayant une schistosomiase qui ont une charge parasitaire élevée peuvent développer des troubles digestifs, des nausées, des céphalées et des vertiges. Les symptômes débutent 30 minutes après la prise, peuvent nécessiter l'administration de spasmolytiques et disparaissent habituellement spontanément au bout de quelques heures.

Primaquine (phosphate de)

La primaquine, une 8-aminoquinoline, a un large spectre d'activité contre tous les stades de développement de *Plasmodium* chez

l'homme, mais elle est surtout efficace pour l'éradication des parasites du paludisme au stade hépatique. Malgré sa toxicité, le phosphate de primaquine reste la molécule de choix pour le traitement radical des infections à *P. vivax*. Pour être efficace, il doit être métabolisé par le foie. Il est en fait rapidement métabolisé ; seule une petite fraction de la dose de molécule initiale est excrétée inchangée. Bien que leur activité antiparasitaire ne soit pas claire, les trois métabolites oxydés pourraient altérer la synthèse de la pyrimidine et la chaîne mitochondriale de transport des électrons. Les métabolites ont une activité antipaludéenne moins importante que la primaquine ; cependant, leur potentiel hémolytique est plus important que celui de la molécule mère.

La primaquine entraîne, après administration parentérale, une hypotension marquée et ne doit donc être utilisée que par voie orale. Elle est rapidement et presque complètement absorbée à partir du tube digestif.

Il faut rechercher un déficit en G-6-PD avant de débiter le traitement. La molécule peut induire une oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine, quel que soit le statut G-6-PD du patient. La primaquine est par ailleurs bien tolérée.

Proguanil (chloroguanide)

Cet agent qui inhibe la dihydrofolate réductase plasmidiale est utilisé avec l'atovaquone dans le traitement oral du paludisme non compliqué ou avec la chloroquine pour la prophylaxie du paludisme dans les régions d'Afrique où *P. falciparum* résistant à la chloroquine n'est pas largement répandu.

Le proguanil exerce principalement son effet par l'intermédiaire de son métabolite, le cycloguanil, qui interrompt la synthèse du désoxythymidylate en inhibant la déhydrofolate réductase du parasite, interférant ainsi avec une voie clef impliquée dans la biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la réplication de l'acide nucléique. Il n'y a pas de donnée clinique montrant que la supplémentation en folates diminue l'efficacité du médicament ; les femmes en âge de procréer chez lesquelles l'atovaquone/proguanil est prescrit doivent continuer la supplémentation en folates prescrite pour prévenir les anomalies du tube neural.

Le proguanil est largement absorbé qu'il y ait ou non prise de nourriture. Il est lié aux protéines à 75 p. 100. Les voies principales d'élimination sont la biotransformation hépatique et l'excrétion rénale. Entre 40 et 60 p. 100 du proguanil est excrété par voie urinaire ; les concentrations sont augmentées et l'élimination est altérée chez les patients qui ont une atteinte hépatique.

Pyrantel (pamoate de)

Le pyrantel est la formulation pamoate d'une tétra-hydroxypyrimidine. Ce médicament bien toléré et peu cher est utilisé pour traiter différentes infections intestinales à nématodes mais n'est pas efficace dans la trichinose. Le pamoate de pyrantel est habituellement efficace après une dose unique. Sa cible est le récepteur nicotinique de l'acétylcholine à la surface du muscle somatique du nématode. Le pyrantel dépolarise les jonctions neuromusculaires du nématode, entraînant une paralysie irréversible qui conduit à l'expulsion naturelle du ver.

Le pamoate de pyrantel est mal absorbé à partir du tube digestif ; plus de 85 p. 100 de la dose est retrouvée inchangée dans les selles. La fraction absorbée est métabolisée et excrétée dans les urines. La pipérazine est antagoniste du pyrantel et ne doit pas être utilisée simultanément.

Le pamoate de pyrantel a une toxicité minime aux doses orales utilisées dans le traitement des infections intestinales à helminthes. Il n'est pas recommandé au cours de la grossesse ou chez l'enfant de moins de 12 ans.

Pyriméthamine

Quant elle est associée à un sulfamide d'action rapide, cette diamino-pyrimidine est efficace dans le paludisme, la toxoplasmose et l'isospore. Contrairement aux cellules des mammifères, les parasites responsables de ces infections ne peuvent pas utiliser les pyrimidines préformées obtenues par des voies de secours, mais ils comptent complètement sur la synthèse de novo des pyrimidines dans laquelle les dérivés foliques sont des cofacteurs essentiels. L'efficacité de la pyriméthamine est de plus en plus limitée par l'émergence de souches

résistantes de *P. falciparum* et *P. vivax*. Une seule substitution d'acide aminé dans la dihydrofolate réductase du parasite entraîne une résistance à la pyriméthamine en diminuant l'affinité de l'enzyme pour la molécule.

La pyriméthamine est bien absorbée ; elle se lie à 87 p. 100 aux protéines plasmatiques humaines. Chez le volontaire sain, les concentrations persistent à des taux thérapeutiques pendant 2 semaines. Les concentrations sont plus basses chez les patients ayant un accès palustre.

À la posologie usuelle, la pyriméthamine seule n'entraîne que peu de toxicité, exception faite de la survenue occasionnelle d'éruption cutanée et, plus rarement, de troubles de la coagulation. Une toxicité médullaire est parfois observée aux fortes doses utilisées dans le traitement de la toxoplasmose ; à ces doses, la molécule doit être administrée avec de l'acide folique.

Quinacrine*

La quinacrine est la seule molécule approuvée par la FDA pour le traitement de la giardiose. Bien que sa production ait été interrompue en 1992, la quinacrine peut être obtenue par l'intermédiaire du CDC. Le mode d'action antiprotozoaire de la quinacrine n'a pas été complètement élucidé. La molécule inhibe la NADH oxydase – la même enzyme qui active la furazolidone. La différence de captation de la quinacrine entre les cellules humaines et les cellules de *G. lamblia* pourrait expliquer la toxicité sélective de la molécule. La résistance est corrélée à une diminution de captation de la molécule.

La quinacrine est rapidement absorbée à partir du tractus digestif et se distribue largement aux tissus de l'organisme. Il faut éviter la prise simultanée d'alcool en raison d'un effet antabuse.

Quinine et quinidine

Quand elle est associée à un autre agent, la quinine, alcaloïde du quinquina, est efficace per os dans le traitement du paludisme non compliqué des souches résistantes à la chloroquine ainsi que dans celui de la babésiose. La quinine agit rapidement au stade sanguin asexué sur toutes les variétés de paludisme chez l'homme. En cas de paludisme sévère, seule la quinidine (dextro-isomère de la quinine) est disponible aux États-Unis. La quinine se concentre dans les vacuoles alimentaires acides de *Plasmodium* sp. La molécule inhibe la polymérisation non enzymatique des molécules d'hème toxiques, hautement réactives, en un pigment non toxique.

La quinine est bien absorbée par voie orale. Chez les patients ayant un paludisme, la demi-vie d'élimination de la quinine augmente avec la sévérité de l'infection. Cependant, l'augmentation de la concentration des glycoprotéines plasmatiques réduit le risque toxique. Les alcaloïdes du quinquina sont très métabolisés en particulier par le CYP3A4. Seulement 20 p. 100 de la dose est excrétée de façon inchangée dans les urines. Les métabolites de la molécule sont aussi excrétés dans les urines et peuvent être responsables d'une toxicité chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'excrétion rénale de la quinine est diminuée par la prise de cimétidine et augmentée lorsque l'urine est acide. La molécule passe la barrière placentaire.

La quinidine est à la fois plus efficace et plus toxique que la quinine. Elle nécessite une surveillance cardiaque. Une réduction de dose est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Spiramycine†

Ce macrolide est utilisé pour traiter la toxoplasmose aiguë au cours de la grossesse et la toxoplasmose congénitale. Alors que son mode d'action est similaire à celui des autres macrolides, l'efficacité de la spiramycine dans la toxoplasmose semble résulter de sa pénétration intracellulaire rapide et complète, responsable de concentrations intramacrophagiques 10 à 20 fois supérieures aux concentrations sériques.

La spiramycine est rapidement et largement distribuée à l'ensemble de l'organisme et atteint dans le placenta des concentrations qui atteignent jusqu'à 5 fois celle du sérum. Cette molécule est excrétée principalement dans la bile. En effet, chez l'homme, l'excrétion urinaire des métabolites actifs ne représente que 20 p. 100 de la dose administrée.

Les effets secondaires sérieux liés à la spiramycine sont rares. Parmi les macrolides disponibles, la spiramycine semble être celui

qui présente le moins de risque d'interaction médicamenteuse. Les complications du traitement sont rares mais, chez les nouveau-nés, des troubles du rythme ventriculaire peuvent survenir mettant en jeu le pronostic vital, troubles qui disparaissent avec l'arrêt du traitement.

Sulfamides

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

Suramine†

Ce dérivé de l'urée est le médicament de choix pour traiter la trypanosomiase africaine à un stade précoce. Ce produit polyanionique agit en formant avec les protéines des complexes stables, inhibant ainsi de multiples enzymes qui sont essentielles au métabolisme énergétique du parasite. La suramine inhibe les enzymes glycolytiques du trypanosome plus efficacement que celles de l'homme.

La suramine est administrée par voie parentérale. Elle se lie aux protéines plasmatiques et persiste à faible concentration pendant plusieurs semaines après la perfusion. Son métabolisme est négligeable. Cette molécule ne pénètre pas le SNC.

Tafénoquine

La tafénoquine est une 8-aminoquinoline possédant une action prophylactique. Sa demi-vie prolongée (2 à 3 semaines) permet espacer les doses quand elle est prescrite à titre prophylactique. La tafénoquine est bien tolérée dans les essais cliniques. Quand elle prise avec de la nourriture, son absorption est augmentée de 50 p. 100 et l'effet secondaire le plus souvent rapporté – un trouble gastro-intestinal modéré – est diminué. Comme la primaquine, la tafénoquine est un agent oxydant potentiel, entraînant une hémolyse chez les patients avec un déficit en G-6-PD ainsi qu'une méthémoglobinémie.

Tétracyclines

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

Thiabendazole

Découvert en 1961, le thiabendazole reste, parmi les nombreux dérivés benzimidazolés disponibles, l'un des plus puissants. Cependant, son utilisation a diminué significativement, la fréquence de ses effets secondaires étant plus élevée que celle observée avec d'autres produits par ailleurs aussi actifs.

Le thiabendazole est actif contre la plupart des nématodes intestinaux qui infectent l'espèce humaine. Bien que le mécanisme exact de l'activité antihelminthique ne soit pas complètement élucidé, il est vraisemblablement similaire à celui des autres molécules du groupe des benzimidazolés, soit principalement une inhibition de la polymérisation de la β -tubuline du parasite. La molécule inhibe aussi la fumarate réductase, une enzyme spécifique des helminthes. Chez l'animal, le thiabendazole a des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques qui peuvent expliquer son intérêt dans le traitement de la draunculose et de la trichinose. Le thiabendazole peut également empêcher la production d'œufs ou de larves de certains nématodes et peut inhiber le développement ultérieur de ces œufs ou larves dans les selles. Malgré l'émergence et la diffusion de parasites résistants au thiabendazole dans la trichostrongyloïdose des ovins, aucun cas de résistance n'a été rapporté chez l'homme.

Le thiabendazole est disponible sous forme de comprimés et de suspension orale. Cette molécule est rapidement absorbée par le tube digestif mais peut également être absorbée par voie percutanée. Le thiabendazole doit être pris avec les repas. La molécule est largement métabolisée dans le foie avant d'être finalement excrétée ; la majorité de la dose est excrétée dans les 24 premières heures. La dose usuelle de thiabendazole dépend du poids du patient mais certaines posologies dépendent du parasite. Aucune adaptation n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale ; l'utilisation doit seulement être prudente.

La co-administration de thiabendazole chez les patients prenant de la théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations de théophylline de plus de 50 p. 100. Ainsi est-il nécessaire de surveiller étroitement les concentrations de théophylline dans cette situation.

Tinidazole

Ce nitro-imidazolé est efficace dans le traitement de l'amibiase, de la giardase et de la trichomonase. Comme le métronidazole, le tinidazole doit être activé après réduction par le système métabolique du parasite avant d'agir sur les cibles du protozoaire. La tinidazole inhibe la synthèse de nouvel ADN dans le parasite et entraîne une dégradation de l'ADN existant. Les radicaux libres réduits alkylent l'ADN, entraînant des lésions cytotoxiques pour le parasite. Ces lésions semblent dues à des dérivés intermédiaires à demi-vie courte, entraînant une déstabilisation de l'hélice tendant vers une rupture de l'ADN. Le mode d'action et les effets secondaires du tinidazole sont les mêmes que ceux du métronidazole, mais les effets secondaires semblent moins fréquents et moins sévères avec le tinidazole. De plus, la demi-vie significativement plus longue du tinidazole (plus de 12 heures) permet d'espérer la guérison après une dose unique.

Triclabendazole

Alors que la plupart des benzimidazoles ont un spectre antihelminthique large, ils n'ont qu'une activité minime contre *F. hepatica*. Inversement, l'activité antihelminthique du triclabendazole est très spécifique pour *Fasciola* sp. et *Paragonimus* sp. avec peu d'activité contre les nématodes, les cestodes et d'autres trématodes. Le triclabendazole est efficace contre tous les stades de *Fasciola* sp. Le métabolite actif sulfoxyde du triclabendazole se lie à la tubuline et interrompt les processus qui dépendent des microtubules. La résistance au triclabendazole en médecine vétérinaire a été rapportée en Australie et en Europe. Cependant, aucune résistance n'a été documentée chez l'homme.

Le triclabendazole est rapidement absorbé après prise orale. La prise de nourriture augmente son absorption et raccourcit la demi-vie d'éli-

mination des métabolites actifs. Le sulfoxyde et les métabolites sulfones sont très liés aux protéines (à plus de 99 p. 100). Le traitement par triclabendazole est habituellement administré en une ou deux prises. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ; cependant, étant donné la courte durée du traitement et l'importance du métabolisme hépatique du triclabendazole, il n'est vraisemblablement pas nécessaire d'adapter la posologie. Il n'existe aucune information concernant les interactions médicamenteuses.

Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Voir Tableau 208-I et Chapitre 133.

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- HOERAUF A. New strategies to combat filariasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4 : 211.
- KEISER J, UTZINGER J. The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections. *Adv Parasitol*, 2010, 73 : 197.
- MOORE TA. Ivermectin. In : ML Grayson et al. *Kucer's use of antibiotics*, 6th ed. London, Oxford University Press, 2010 : 2254-2262.
- MOORE TA, MCCARTHY JS. Benzimidazoles. In : VL Yu et al. *Antimicrobial therapy and vaccines*, 2nd ed. Pittsburgh, ESun Technologies, 2005 : 1021-1036.
- SCHLAGENHAUF P et al. The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J*, 2010, 9 : 357.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, WHO, 2010.