UE9 : AGENTS INFECTIEUX

Mercredi 6 mars 15h30-16h30

BRETAGNE S.

Rt : Vialaneix amandine

Rl : Simmonet laura

**COURS N 29 : ANTI PARASITAIRES ET ANTI FONGIQUES :MECANISMES D’ACTION ET DE RESISTANCE**

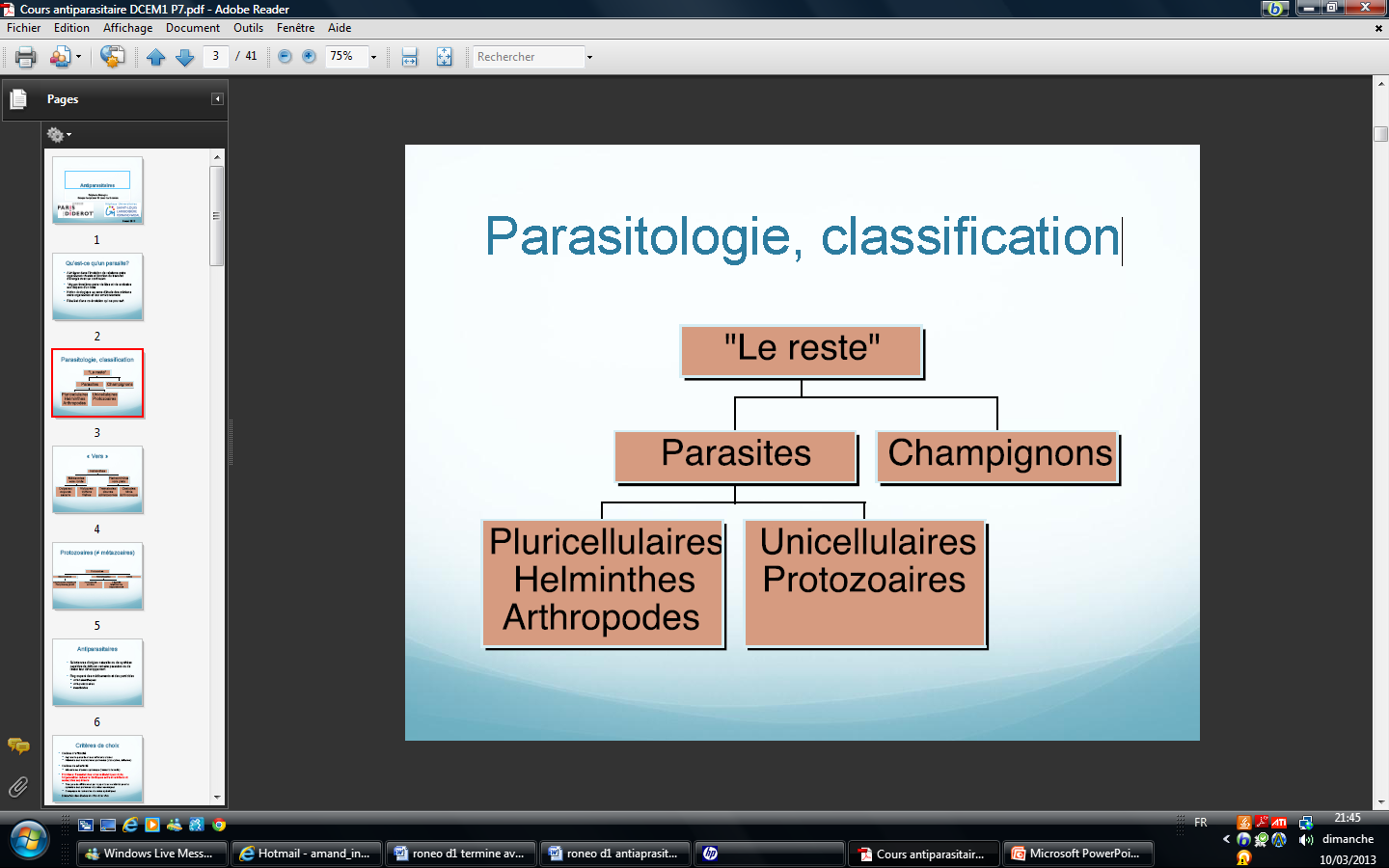
1. Qu’est ce qu’un parasite ?
2. définition

Le parasite est un eucaryote. Il a une relation bidirectionnelle avec son hôte. Le parasite vit au dépend de son hôte et l’influence. Il nous oblige à évoluer et son hôte l’oblige à évoluer aussi.

Etant eucaryote, comme nous, la majeur partie de nos structures cellulaire vont fonctionner de la même façon , il est donc difficile de lutter contre un organisme qui fonctionne comme le notre sans induire d’effet toxiques. Il faut alors essayer de produire des molécules qui vont être plus affine pour la cible que l’on recherche , en l’occurrence le parasite , mais très rapidement le décalage entre la cible recherchée et la cible dans la cellule humaine va être très difficile c’est à ce moment la que va s’en suivre des effets secondaire ainsi que des effets toxiques.

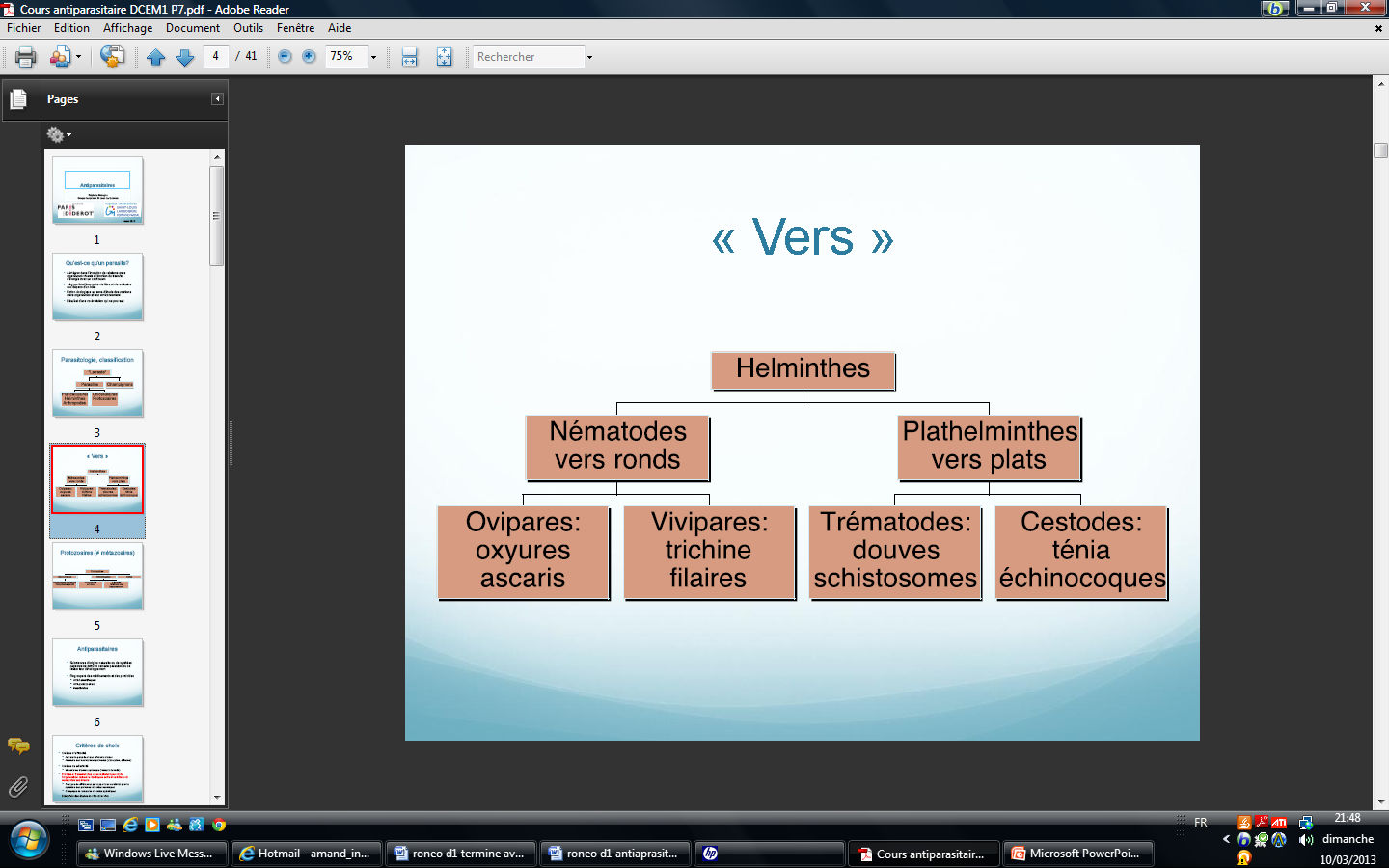
Donc contrairement a la bactériologie , il est difficile d’être très spécifique lors de la lutte contre le parasite.

1. Rappel des classification

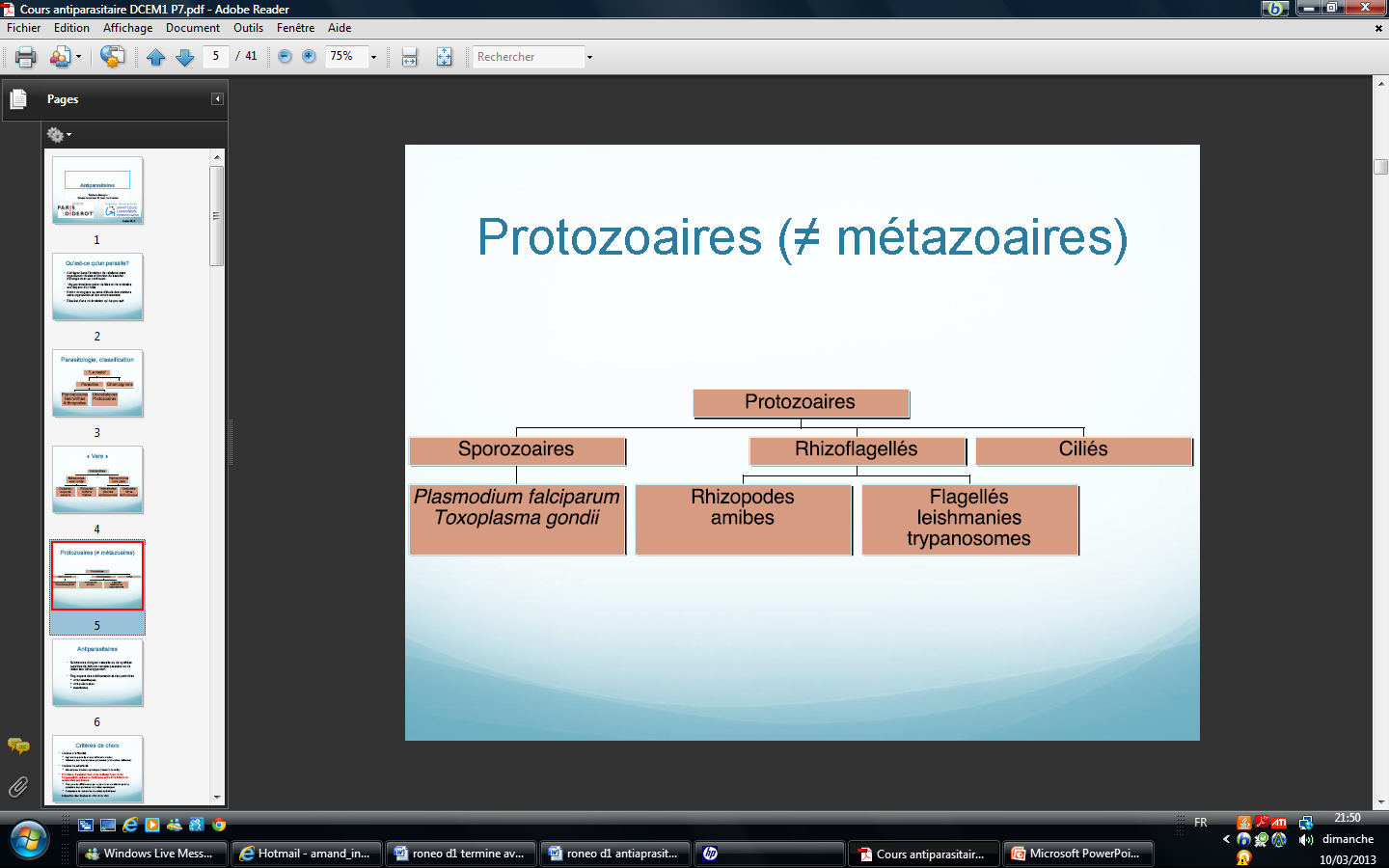
****

Les pluricellulaires regroupent les helminthes (=vers) et les arthropodes qui regroupent es insectes et les arachnidés. Ils vont donner des hyper éosinophilie destiner a lutter contre le parasite pendant la phase de migration tissulaire.

Les unicellulaires ont des traitements tres divers mais n’entraine pas d’hyperéosinophilie, les cellules spécialisées pour les détruire sont essentiellement les macrophages et les polynucléaires.

****

Dans les helminthes il y a un nombre d’espèce colossal , les grandes familles a mémoriser sont les nématodes (vers rond) et les plathelminthes(vers plat). Les nématodes comprennent les ovipares et les vivipares , et les plathelminthes comprennent les trématodes et les cestodes.



Les unicellulaire comprennent les sporozoaires , les rhizoflagellés et les ciliés.

Les trypanosome donnent la maladie du sommeil et la maladie de chagas.

1. Les antiparasitaires

Ce sont des substances d’origine naturelle ou de synthèse capables de détruire certains parasites ou de limiter leur développement. Ils regroupent des médicaments et des pesticides : anti helminthiques, anti protozoaires et insecticides.

Beaucoup de medicaments sont également efficace contre les insectes , cela peut être intéressant mais aussi relativement néfaste ( par ex si on donne des médicament anti parasitaires aux animaux , ceux-ci vont se retrouver dans leur excrément qui vont etre inattaquable par les insectes , les excrément ne seront alors plus dégrader. Ce qui devient néfaste pour l environnement ).

Les critères de choix des antiparasitaires :

Faire en sorte d’agir sur le parasite au stade adulte mais aussi contre tout les stades larvaires

Agir en fonction de la localisation du parasite : s’il se trouve dans la lumière du tube digestif la substance n’aura pas besoin d être absorbée dans le tube digestif , en revanche si l’on veut atteindre des parasites qui sont intra tissulaires la ,il faut une drogue qui sera absorbée par voie digestive. Et si elle est absorbée , il faut que le mécanisme soit précis pour limiter les risques de toxicité.

Le problème principal est donc de lutter contre des cellules eucaryotes car ces drogues seront aussi toxiques pour les cellules eucaryotes des vertébrés , ce qui complique la recherche de cible spécifique.

De plus il est très difficile de faire des recherches in vitro ou chez l’humain car le parasite vit au dépend de l hôte donc sa culture dans une boite ne marchera que tres rarement. On sera donc obligé de prendre un animal , mais si ce parasite est spécifique de l homme rien ne se passera chez la souris .

1. Description des parasites et des traitements antiparasitaires.
2. Anatomie d’un vers.

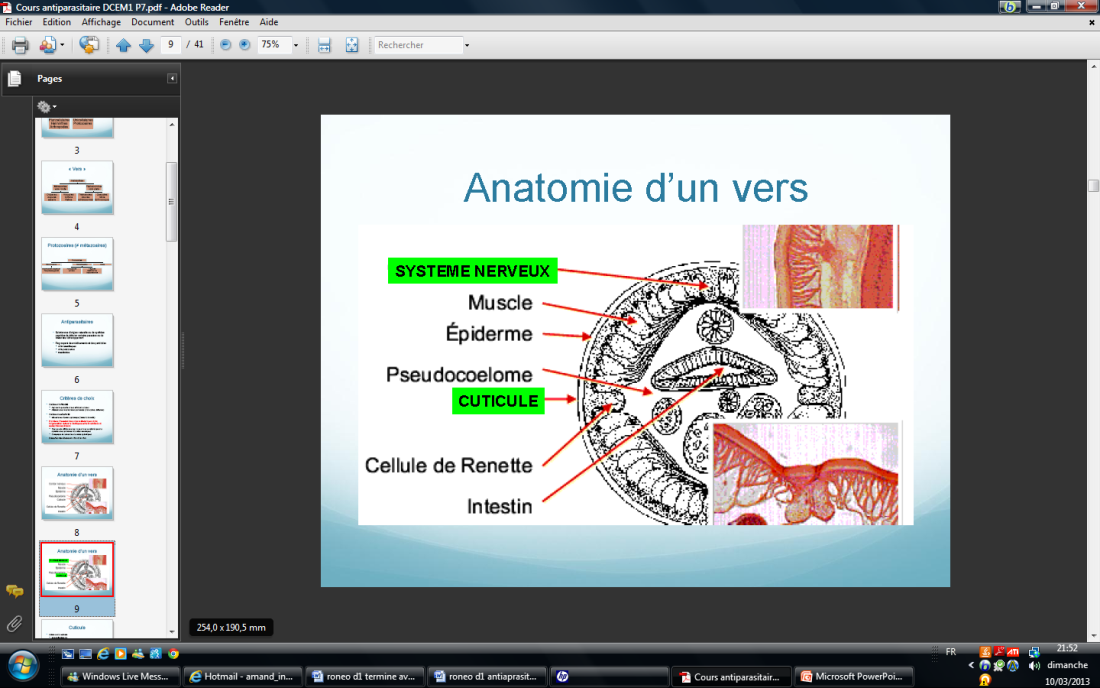
L’anatomie permet de mettre en évidence ce qui est spécifique chez le vers pour pouvoir développer des drogues spécifiques.

Les deux choses qui fonctionnent différemment que l’homme sont :

-la cuticule , structure particulière qui donne la rigidité au parasite

-le système nerveux : fonctionne avec de neuromédiateurs légèrement différents

Ce sont donc les deux cibles , un petit peu spécifique sur lesquelles on peut agir.

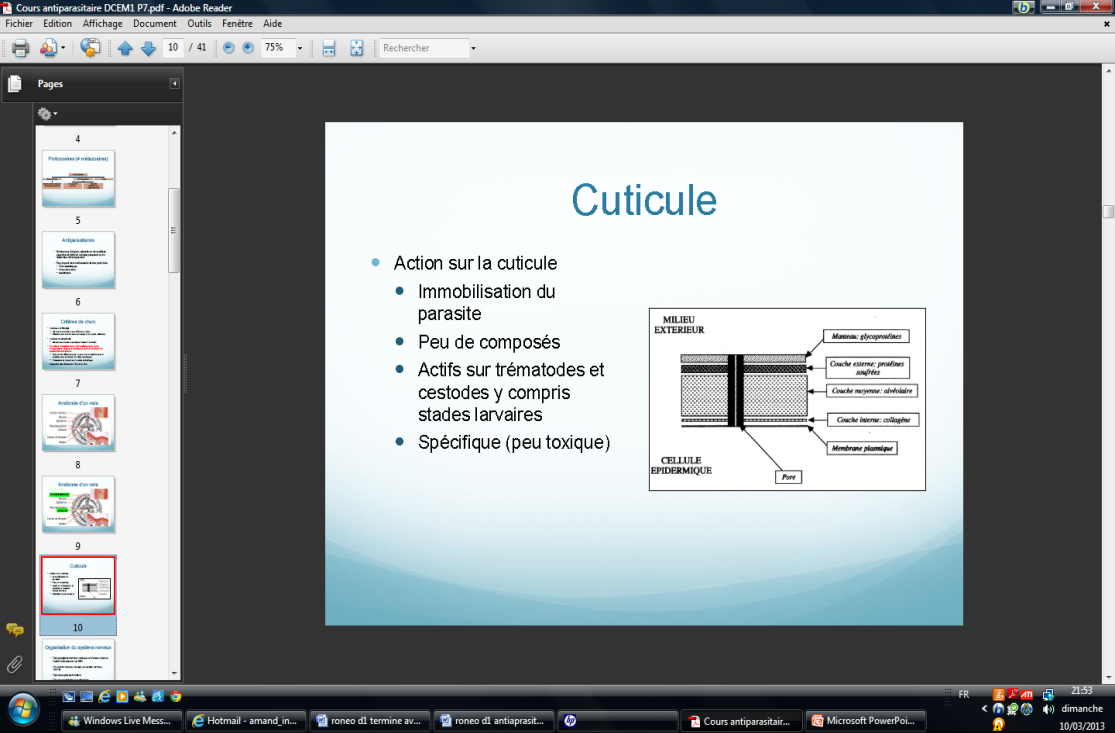
****

b) mode d’action des antiparasitaires.

ACTION SUR :

**La cuticule :**

La cuticule permet beaucoup d’échanges avec l’extérieurs on a une molécule spécifique contre la cuticule on peut considérer qu’elle sera spécifique au parasite et qu’elle ne touchera pas la cellule humaine . L’action de drogues sur la cuticule agit sur les trématodes et les cestodes y compris au stade larvaire, cela permet l’immobilisation du parasite.



**Le système nerveux :**

1/ On a les anti cholinestérases , qui sont « en gros » les insecticides :

-organophosphorés qui sont des nématocides et des insecticides

-carbamates qui sont des insecticides.

Les deux moyens pour les utiliser sont soit

-par usage externe , pour les parasites comme le poux

- utilisation de molécules qui vont agir dans le tube digestif mais qui ne vont pas etre absorbées

Si on les absorbe on va se contaminer car les insecticides sont toxiques pour l’homme. Exemple du DDT qui a été très utilisé pour éradiquer le paludisme🡪 contamination de la plupart des américains.

2/ L’ivermectine est initialement un insecticide qui vient de la médecine vétérinaire .Elle est issue d’un bactérie qui s appelle le streptomyces avermitillis. Cette molécule inhibe la neurotransmission et est relativement peu toxique pour nous.

Ces molécules sont vieilles, les innovations sont très réduites dans ce domaine.

**Action intracellulaire des antiparasitaires :**

Si l’on veut toucher le parasite en intracellulaire , les grandes familles anti parasitaires sont les molécules qui inhibent la polymérisation de la tubuline . Mais ayant nous aussi de la tubuline dans nos cellules , ces molécules ont un index thérapeutique généralement assez faible.

Ce sont des benzimidazoles , qui sont très utilisés en médecine vétérinaire et dans l’agriculture.

Ces molécules sont donc toxiques pour notre organisme, il ne vaut mieux pas es absorber.

c)Choix de l’antiparasitaire en fonction du stade et de la localisation du parasite.

Il va falloir savoir où est le parasite.

S’il est uniquement dans la lumière intestinal , la plupart des molécules citées précédemment pourront être utilisées car elle n’auront pas besoin d’etre absorbées.

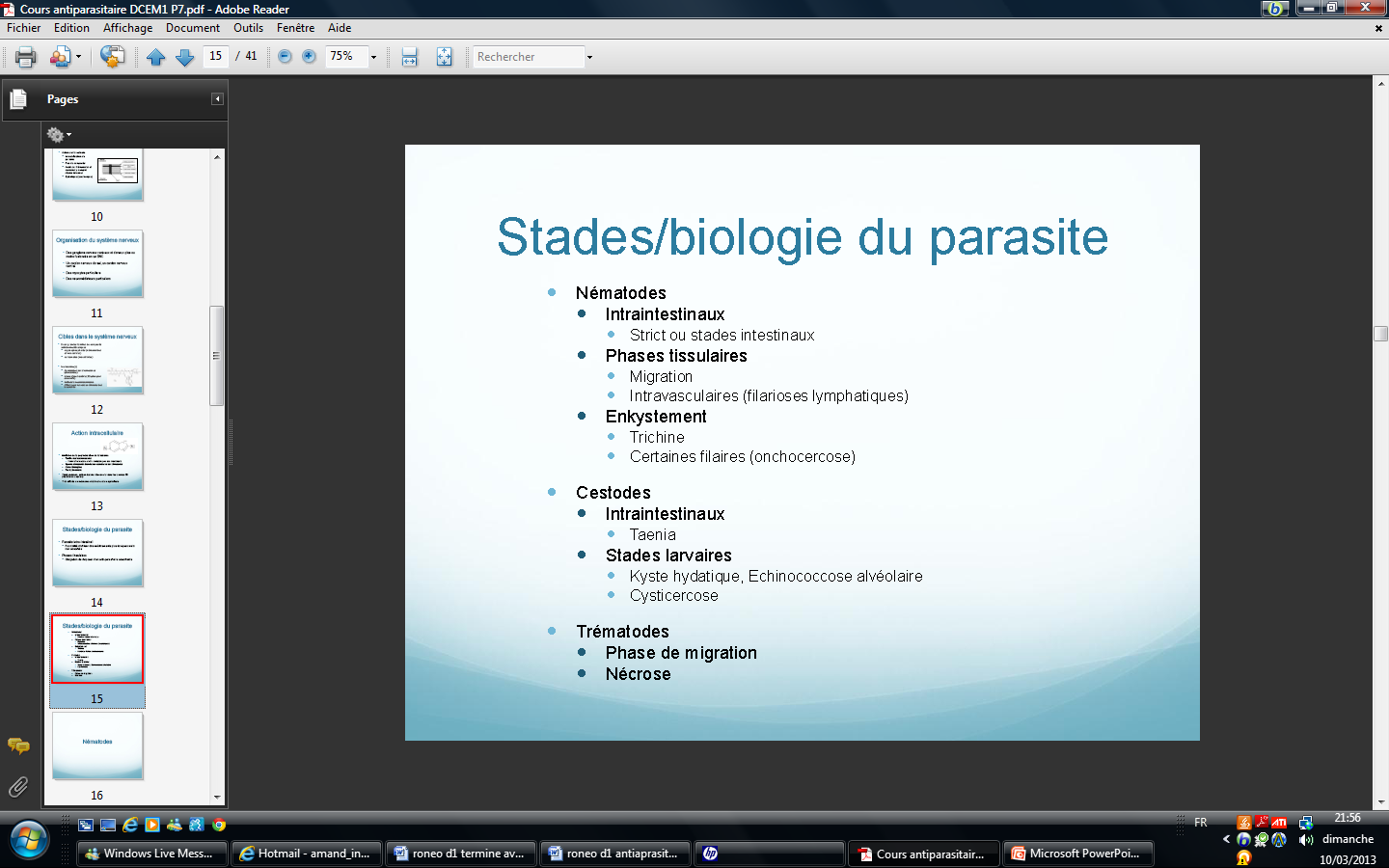
Ces molécules pourront juste donner des irritations intestinales mais n’auront pas un retentissement général car non absorbées.

Par contre si il y a des parasites tissulaires , on devra utiliser un antiparasitaire absorbable.

DONC : Si le parasite est intra intestinal , nous avons la possibilité d’utiliser des médicaments plus toxiques mais non absorbés.

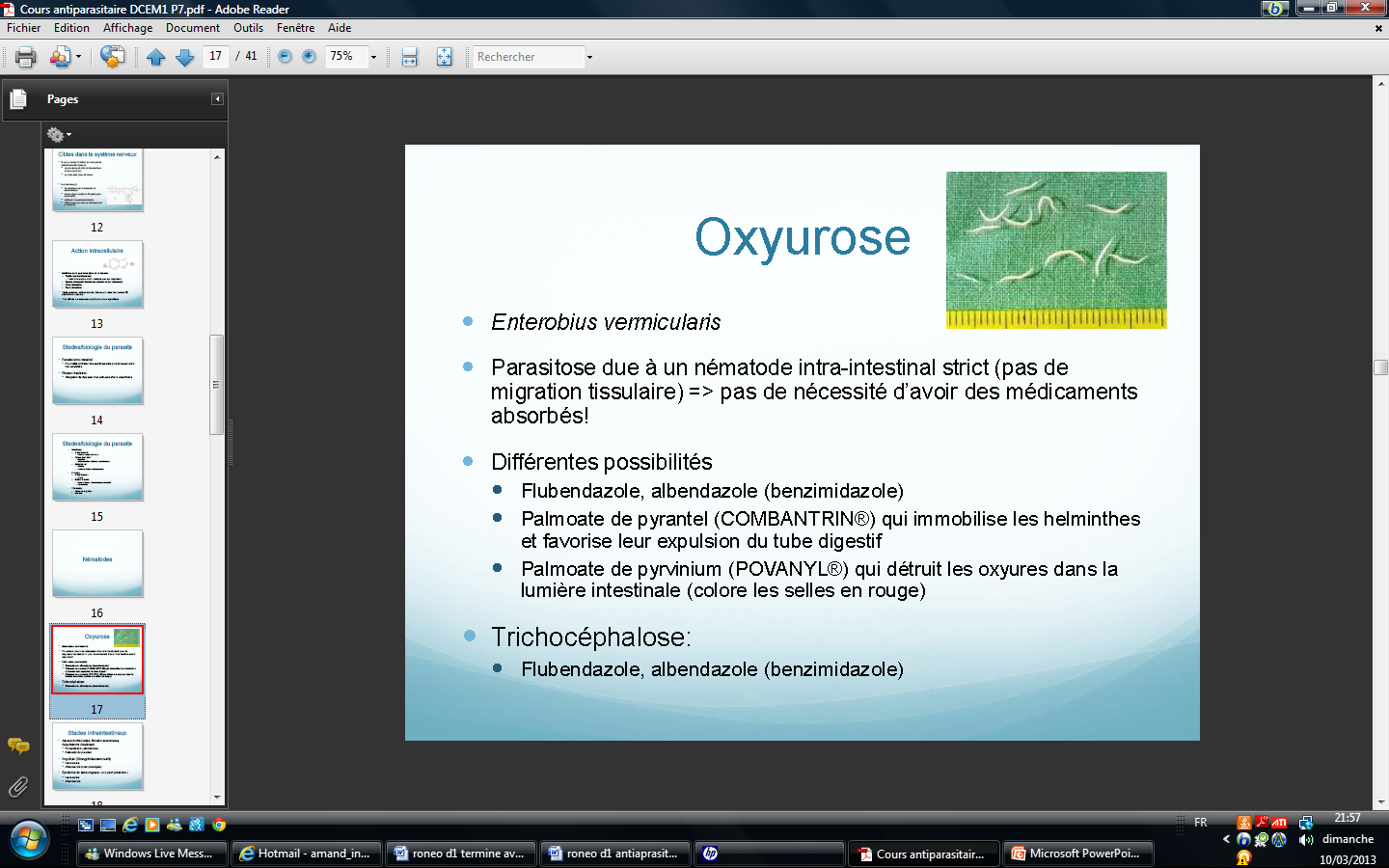
Si le parasite est intra tissulaire on a l’obligation de disposer un antiparasitaire absorbable.

d)Stade et biologie des parasites



1/les nematodes

**\*OXYUROSE** :



Excessivement fréquent , il cohabite avec l’homme depuis 2 millions d’années. Il vit dans le tube digestif

Il peut être traité assez facilement , par des molécules agissant dans le tube digestif car l’oxyure est strictement intraluminal. Il n’y a donc pas de nécessité d’avoir des molécules absorbables !

Traitement :

-famille des benzimidazoles avec le flubendazole et l’albendazole.

- Palmoate de pyrantel (COMBANTRIN®) qui immobilise les helminthes et favorise leur expulsion du tube digestif

- Palmoate de pyrvinium (POVANYL®) qui détruit les oxyures dans la lumière intestinale (colore les selles en rouge)

\***TRICHOCEPHALOSE :**

Est strictement intraluminal , le traitement est le même que pour l’oxyure.

\***ASCARIS LUMBRICOIDES**: le vers le plus prévalent dans le monde , en excluant l’oxyure. Présent partout dans les pays du tiers monde.

Ont un cycle tissulaire relativement compliqué , peuvent passer par la circulation générale -> poumon -> trachée -> bascule dans l’œsophage et c’est une fois qu’ils sont dans le tube digestif qu’il devient adulte. Quand le vers est adulte dans le tube digestif on applique le même raisonnement que pour l’oxyure on peut lui donner beaucoup de drogues differentes et on arrivera a l’expulser. Par contre si on est en phase de migration tissulaire , les médicaments utilisés pour la forme intestinale ne vont pas marcher et si on tue les larves sur place on va avoir des réactions inflammatoires comme des fibroses ce qui peut être dangereux . On est donc pour les laisser finir leur cycle et les tuer une fois qu’elles sont dans le tube digestif

Traitement : Flubendazole, albendazole Palmoate de pyrantel

\***ANGUILLULE** : ce vers a un cycle endogène et a donc la possibilité d’avoir des cycles qui s’éternisent. On peut donc être infecté à vie. On ne peut pas traiter que les formes digestives il faut tout traiter .

Traitement :

- Ivermectine qui sera réellement la seule molécule efficace

-Albendazole (cure prolongée) : on peut aussi en donner mais on doit le donner en grosse dose prolongée il y a alors un risque toxique important.

**\*SYNDROME DE LARVA MIGRANS** : ce sont des parasites comme l’ascaris de chien et de chat qui se perdent et se rendent compte qu’ils ne sont pas dans le bon organisme. Ils vont finir par mourir. Même raisonnement que tout a l’heure il vaut mieux les laisser mourir plutôt que de les traiter au stade larvaire ce qui induirait des réactions inflammatoires dans les organe concernés.

Traitement : Si on préfère traiter : albendazole ou ivermectine.

PHASE TISSULAIRE :

\***TRICHINELLA :** contamination à partir de viande parasitée . Elle ne passe jamais dans le milieu extérieur , elle va de carnivore en carnivore. Le seul moment ou on peut l’atteindre est lorsque les femelles sont dans le tube digestif entrain de se multiplier et de pondre . Une fois que les larves sont parties dans la circulation générale , elle sera inaccessible a tout traitement. D’où l’intérêt ,après un repas infecté, de très rapidement repérer les germes pour traiter rapidement et donner de l’albendazole pour tuer les vers intraluminaux afin que le nombre de larves susceptibles d’aller dans la circulation générale soit le plus faible possible.

\***FILARIOSE :** grande endémie dans les pays tropicaux . Vers qui vivent soit dans le sang , soit sous la peau . Ils vivent a l’intérieur de l’organisme , et ne vivent pas dans le tube digestif.

Traitement :

- Ivermectine : joue sur le SN ralentit le parasite

-Notezine : médicament qui lyse les filaires . Lors de la lyse ils vont libérer une quantité d’ag considérable et les patients pourront être beaucoup plus malade avec le traitement que sans. Donc beaucoup de personne refusent le trt.

-cycline : La particularité de certains filaires est d’héberger des bactéries qui sont indispensable à leur biologie. Donc il y a un intérêt potentiel à agir sur les bactéries.

2/Les plathelminthes

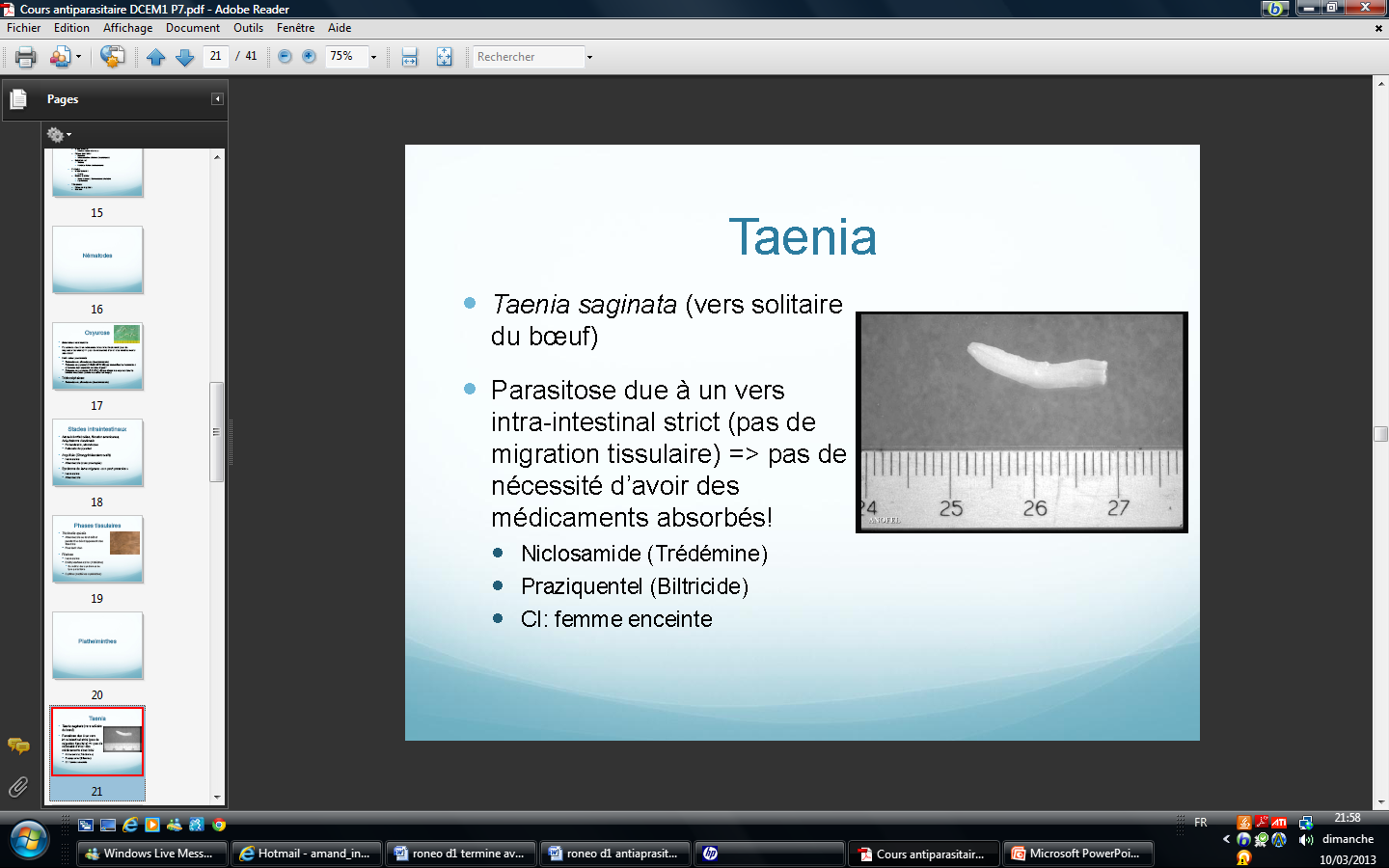
\***TAENIA SAGINATA :** Vers mobile de 2cm , strictement intraluminal donc pas de nécessité de médicaments absorbés.

Traitement :

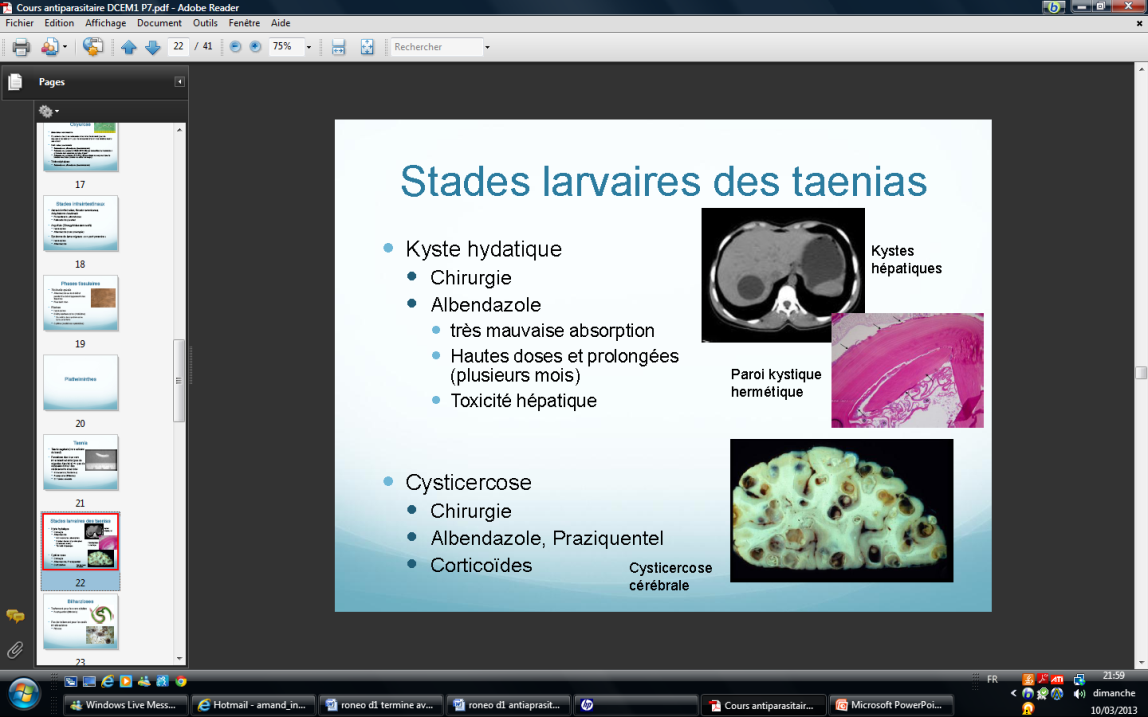
- Niclosamide (Trédémine)

-Praziquentel (Biltricide) agit sur la cuticule.

Le seule problème est les femme enceintes , il faut être très prudent , et de façon générale il vaut mieux attendre la fin de la grossesse avant de traiter (si possible).



**STADE LARVAIRE DES TAENIA** : plus compliqué car on est relativement démuni au niveau des traitements.



**Kyste hydatique** : constitué d’une paroi imperméable , pratiquement aucun médicament ne pourra pénétrer.

Si on peut le traiter médicalement on essaie de donner de l’albendazole qui est très peu absorbé , on devra donc en donner beaucoup pendant longtemps . Il faut donc surveiller la toxicité et en particulier la toxicité hépatique.

**Cysticercose** : n’existe plus en France car a été éradiqué , on le retrouve beaucoup en Amérique latine . La coupe de cerveau nous montre la gravité de ‘infection , c’est la première cause d’épilepsie dans beaucoup de pays.

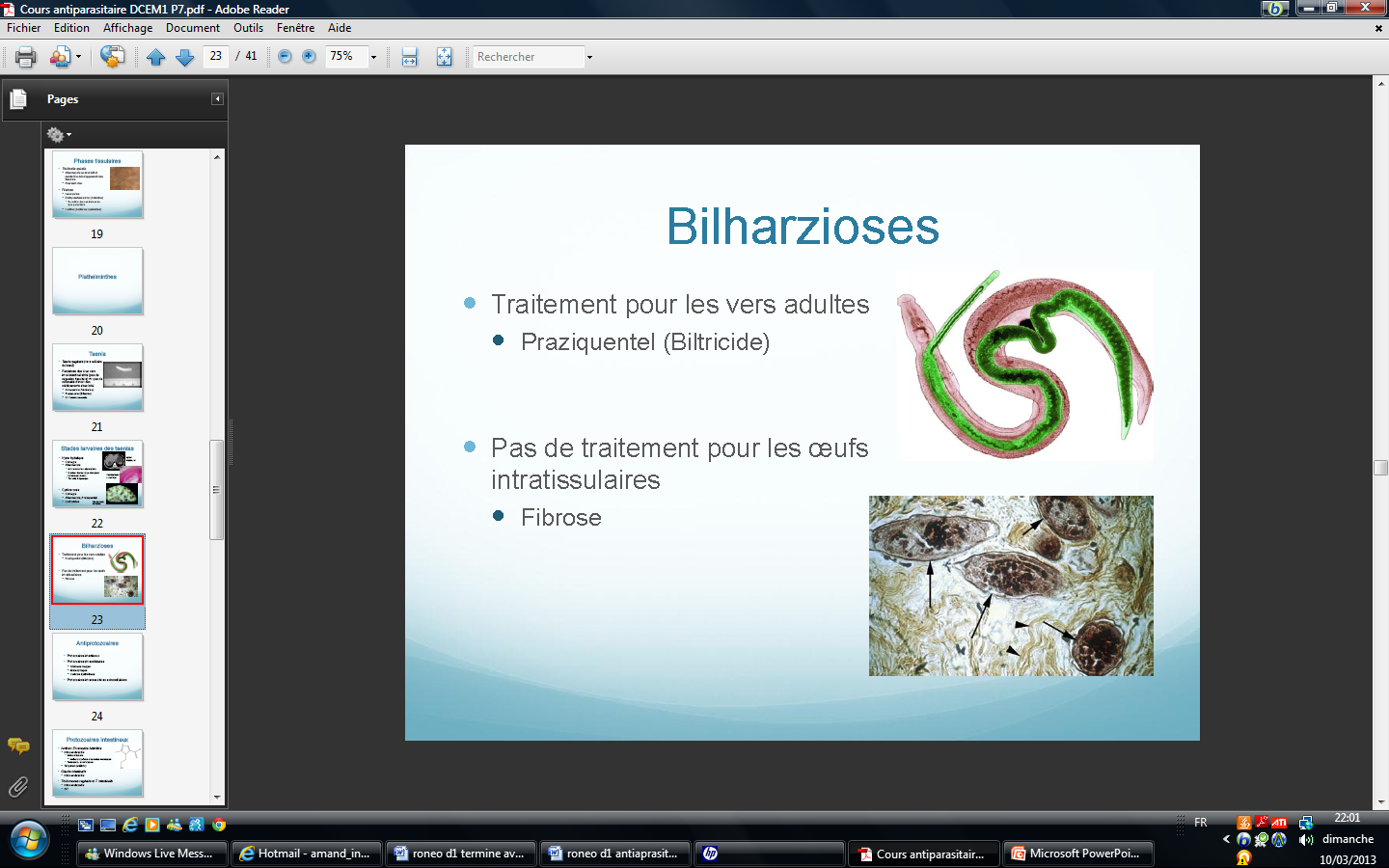
Si il y a un gros kyste unique on peut éventuellement faire de la chirurgie.

Très souvent les atteintes sont neurologiques , pour éviter des symptômes de lyse du parasite et une aggravation d’une crise d’épilepsie on donne souvent des corticoïdes en même temps que l’albendazole pour diminuer les réactions inflammatoires.

\***BILHARZIOSES :**

Si on a le couple d’adulte qui est accessible au traitement , le traitement praziquentel marche bien et son but est d’empêcher la ponte des œufs.

Par contre pour ceux déjà pondus ,qui sont en transit et qui sont restés dans les organes ne pourront pas être traités et une fibrose va s’installer .



e)Les antiprotozoaires

Il est difficile de dégager des traitements communs car chaque protozoaires ont évolué dans des niches différentes et ont donc une biologie très différentes.

Il y a les protozoaires strictement intestinaux , les intracellulaires qui infectent les macrophages , les GR et les cellules épithéliales , et les protozoaires qui vont rester vivants dans le sang .

Protozoaires intestinaux :

-**amibes** : on traite par metronidazole en général il faut compléter avec intetrix.

-**Gardia intestinalis** : trt nitro imidazolés

-**trichomonas vaginalis et t. intestinalis** : trt nitro imidazolés. Dans le cas de trichomonas vaginalis , il faut penser a traiter les partenaires !

Protozoaires intestinaux :

-**toxoplasmose** : en général on ne fait rien sauf si on est immunodéprimé on traite avec des traitements qui sont assez lourds l’adiazine qui est un sulfamide.

-**plasmodium falciparum** : cf cours paludisme . le traitement qui est recommandé est association atovaquone-proguanil ou artemeter- lumefanthrine en première intention

Il y a régulièrement des mise a jour des traitements , il faut donc se tenir au courant.

Par contre si nous avons a faire a une espèce autre que le falciparum nous pouvons resté sur la chloroquine.

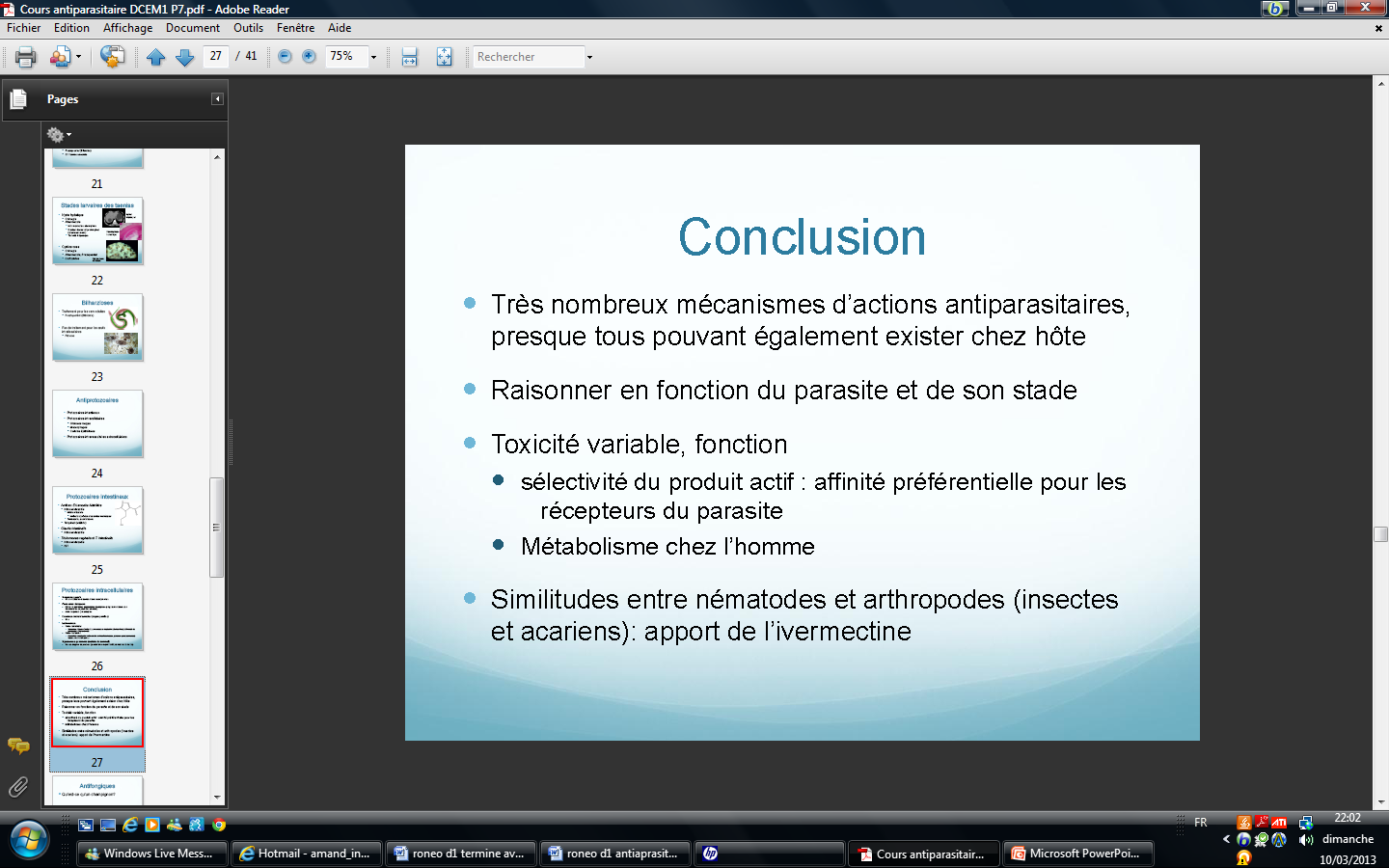
- **Coccidioses intra-intestinales (cryptosporidies) :** On ne traite pas.

- **Leishmaniose :** excessivement compliqué , il y a des formes cutanées et des formes viscérales. Les formes viscérales en france vont être traitées par un anti fongique : Liposomes d’amphotéricine B . Par contre dans d’autres pays moins riches de vieux traitements d’une toxicité redoutable ( pancréatite , IR) sont utilisés .

Les formes cutanées sont spontanément résolutives. Donc soit on dit au malade que ca va guérir tout seul ( il n’est pas forcément d’accord) , soit on traite par Glucantime (méglumine antimoniate) en injections locales ou paromomycine (aminoside) topique ou fluconazole per os. Le problème des lésions de leishmaniose est qu’elles peuvent laisser des cicatrices , dans ces indications il faut vraiment essayer de traiter.

-**Trypanosoma gambiense (maladie du sommeil) :** Peu de drogues disponibles **(**pentamidine depuis 1935; dérivés de l’arsenic!)

CCL (de cette partie..) :



1. Les antifongiques

a)Qu’est ce qu’un champignon ?

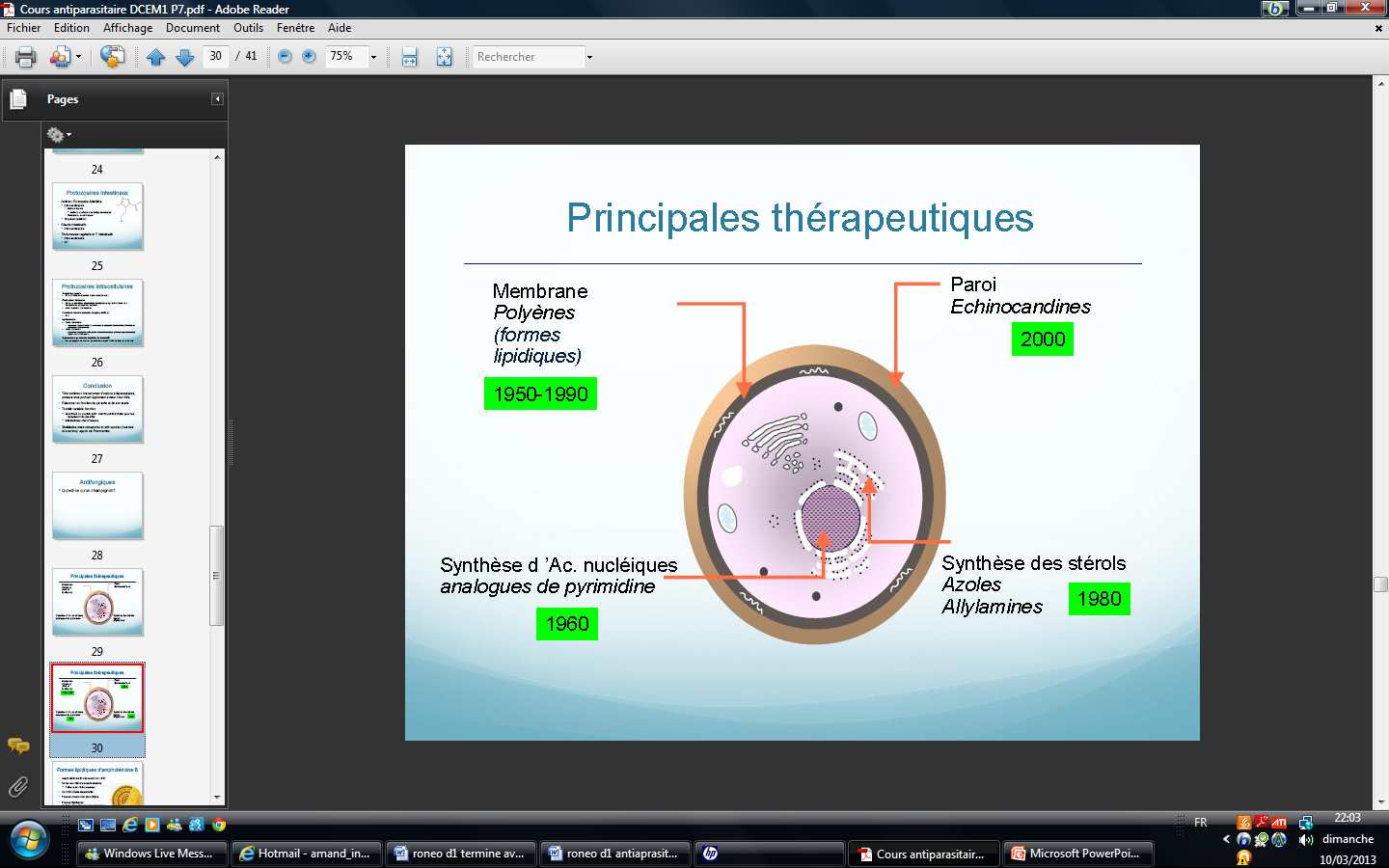
C’est un eucaryote qui vit dans le milieu extérieur , se multiplie essentiellement sur les végétaux en décomposition .

b)Mode d’action des antifongiques

Le but est le même que pour les antiparasitaires : pouvoir agir sur une cible qui n’est pas présente chez l’Homme.

Le fonctionnement de la membrane, du noyau et du RE est pratiquement identique a celui de l’homme. Agir sur la paroi est donc plus important car elle n’est pas présente chez l’Homme.

Les antifongiques ne sont pas beaucoup renouvelés,certains mis sur le marché en 1950 sont toujours utilisés.



**Les polyenes** , amphotéricine B découvert en 1950, agissent sur la membrane en créant des pores , le champignon n’arrive plus a garder son homéostasie (fuite via les pores) et finit par mourir. La toxicité chez l’homme était colossale (rénale+++) . En 90 on les a mis sous forme lipidique en les incorporant dans des liposomes , les liposomes adhèrent au champignon et permet d’éviter la dissémination des molécules dans la circulation sanguine. Contrairement a la bactério le champignon a beaucoup de mal a devenir résistant.

**La flucytosine** ( analogues de la pyrimidine) rentrent dans la cellule fongique se transforme en 5FU. On donne le 5FC par voie orale ou IV.

Elle est facilement absorbable et solubilisable . RETENIR qu’il faut toujours la donner en association car si elle est donné seule elle induit des résistances très rapidement.

On peut faire un dosage sérique , pour évaluer la toxicité médullaire.

Une grande indication: en association pour le traitement des cryptococcoses neuroméningées

**Les antifongiques azolés** : inhibe une enzyme , ce qui empêche la synthèse des stérols. Le cytochrome cyp51A est de la famille des cyp450🡪 risque de toxicité hépatique

Il y a 2 grandes familles d’azolés actuellement :

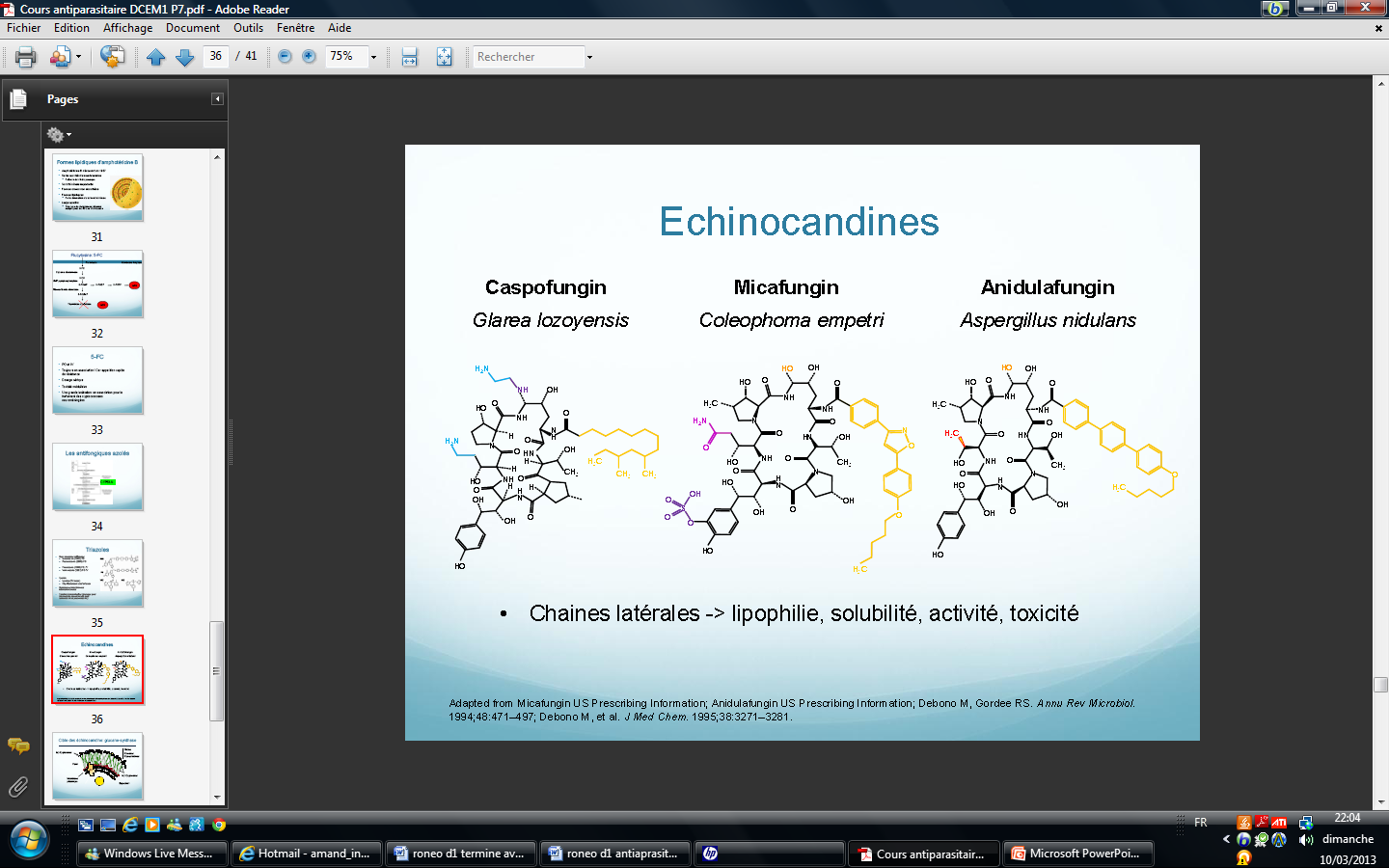
-itraconazole et pozaconazole : structure très semblable , sont uniquement donné par voir orale , sont très peu solubilisable

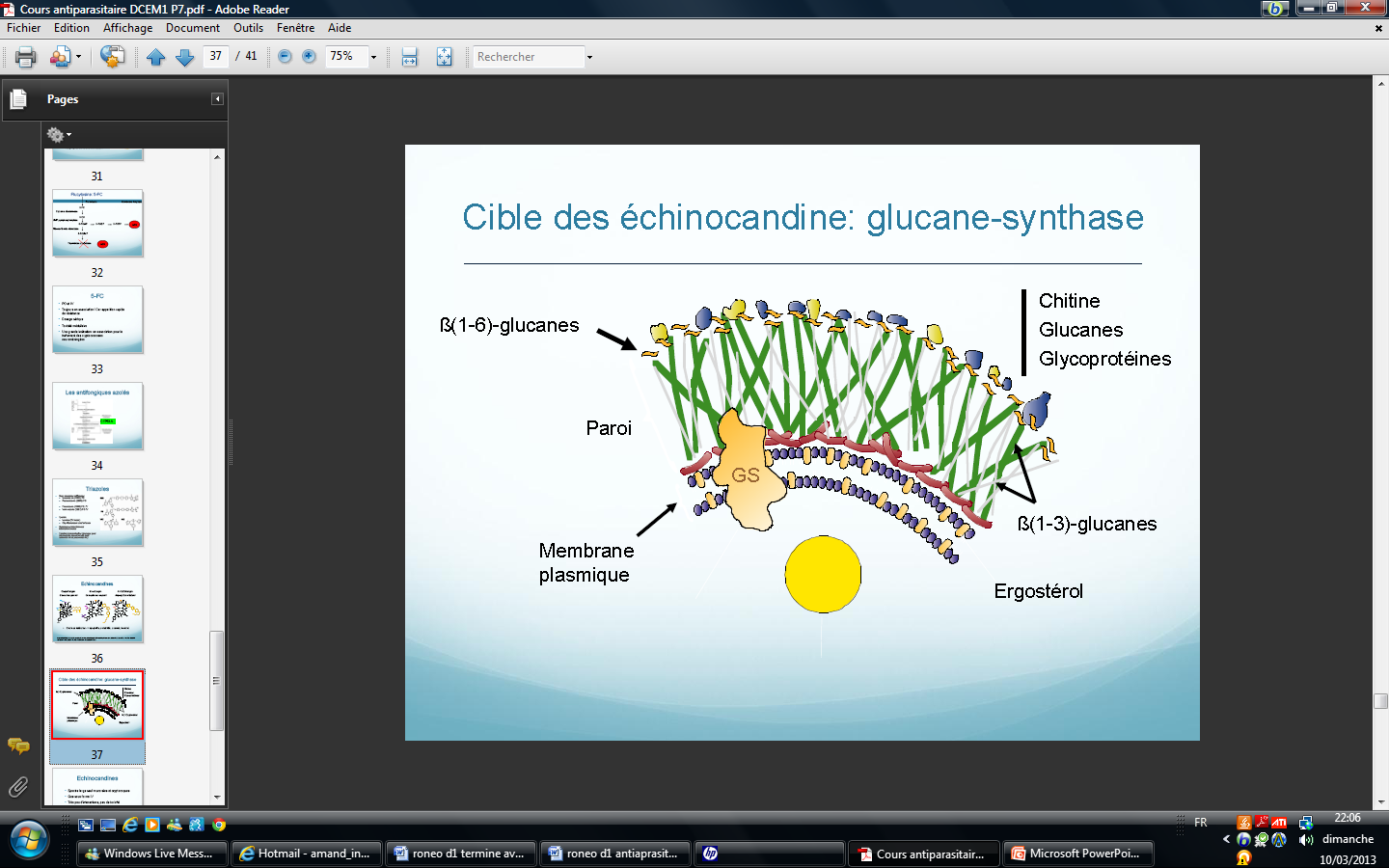
-fluconazole et voriconazole qui sont disponible par voie orale et IV

Le spectre de ces médicament est les levures et les champignons filamenteux (pas d’utilisation de triflucan (=fluconazole) pr champi filamenteux). Le triflucan a été une véritable révolution lors de sa découverte car on avait une molécule efficace contre les champignons et qui avait une très faible toxicité.

Enormément d’interactions médicamenteuses du au cytp450

**Les echinocandines,** sont les derniers arrivés sur le marché . Elles sont synthétisées par d’autres champignons (antifongiques synthétisés par les champignons)

 Elles sont à peu près toutes interchangeables en terme de spectre. La plus prescrite est la caspofungin



Les echinocandines attaquent la paroi. Elles ont pour cible la glucane synthase qui synthétise les B 1-3 glucanes.

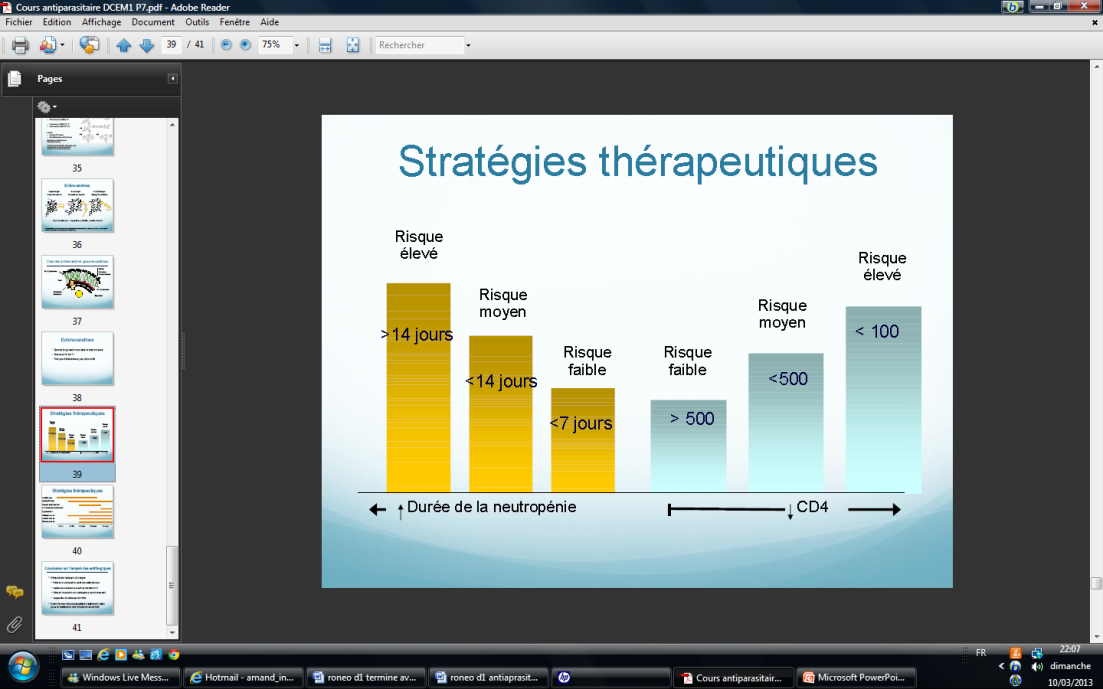
Pour l’instant il n’y a pas de résistance.

Ce sont des grosses molécules qui ne sont pas absorbables , elles n’existent donc que par voir IV(contrainte majeure pour les patients)

Très peu de toxicité car elles touchent une enzyme qui n’existe pas chez nous.

c)Stratégies thérapeutiques

Il faut raisonner en fonction des facteurs de risques : immunodépression , neutropénie , proche ou loin de la greffe..



Avant de décider de traiter avec des antifongiques , il faut en premier lieu éliminer les FDR . Par ex si on a une candidose buccale secondaire aux antibiotiques , la première chose qu’il faut faire avant de se jeter sur les antifongiques c est d’arrêter les atb , bien souvent cela suffira et l’utilisation d anti fongique ne sera pas nécessaire.

Si le patient est VIH+ , la trithérapie permet d’augmenter les défenses des patients et dc les patients vont spontanément contrôler les infections fongiques.

