

Antiparasitaires: mécanismes d'action et toxicité

Définition

1- Problématique

2- Etude en fonction de la cible

Conclusion

Définitions

Antiparasitaires: substances d'origine naturelle ou de synthèse capables de détruire différents organismes ayant un développement parasite

Regroupe des médicaments et des pesticides

Comprend insecticides, anthelminthiques, *antifongiques*, *protozoocides*

1- Problématique

1.1- Critères d'efficacité/sélectivité

1.2- Facteurs liés à l'hôte

1.3- Facteurs liés aux parasites

- rappel d'anatomie
- cuticule
- système nerveux

1.4- Cibles des antiparasitaires

Critères d'efficacité

1- Agir sur le parasite

2- Atteindre des localisations parfois profondes

3- Etre actif sur différents stades

Critères de sélectivité

1- Mécanisme d'action spécifique

2- Pharmacocinétique particulière

Facteurs liés à l'hôte

- Anatomie, physiologie
 - mammifères
 - oiseaux (reptiles ...)
- Diversité des espèces atteintes
 - animaux de compagnie
 - animaux de production
- Diversité de localisation
- Impératifs économiques
- Protection de l'environnement
- Absence de toxicité

Facteurs liés aux parasites

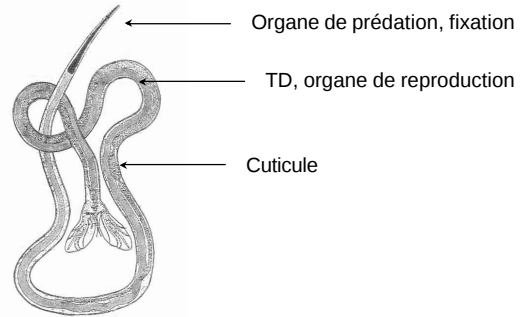
- Anatomie, physiologie
- Diversité des espèces pathogènes
 - Insectes, acariens
 - Nématodes, trématodes, cestodes
- Diversité de localisation
 - Ex des gales: invasion variable de l'épiderme
 - Ex des nématodes: digestifs, respiratoires, sanguins ...
- Diversité des stades d'évolution
 - Œufs, larves, adultes
 - contamination de l'hôte et de l'environnement
- Difficulté des études in vitro

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

7

Anatomie

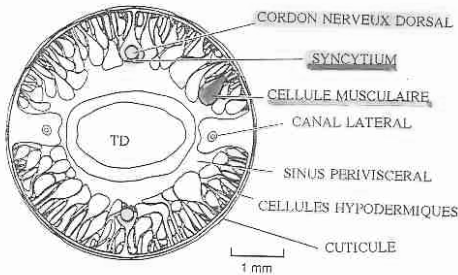


P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

8

CT Helminthe

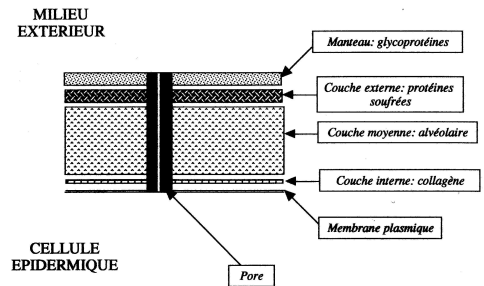


P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

9

Structure de la cuticule



P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

10

Perméabilité de la cuticule

Perméabilité:

- Aux composés lipophiles (diffusion des acides gras volatils à travers la cuticule)
- A l'eau et aux électrolytes (pores)
- Aux acides aminés, glucides ?
- Aux xénobiotiques:
 - Perméabilité augmente avec la lipophilie (maximum pour $C_p = 316$)
 - Perméabilité diminue si $PM > 350$ (nulle si > 2000)

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

11

Organisation du SNC

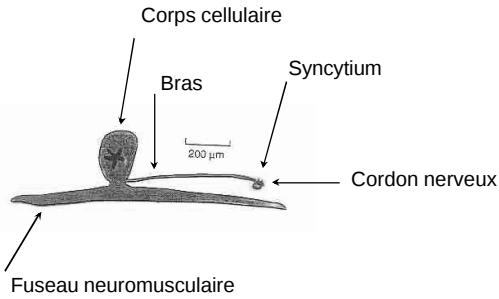
- Des ganglions nerveux ventraux et dorsaux plus ou moins fusionnés en un SNC
- Un cordon nerveux dorsal, un cordon nerveux ventral
- Des myocytes particuliers
- Des neuromédiateurs particuliers

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

12

Cellules musculaires



P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

13

Neuromédiateurs

- Helminthes

	Nématodes	Cestodes	Trematodes
Acétylcholine	Excitateur	Inhibiteur	Inhibiteur
GABA	Inhibiteur	absent	absent
Glutamate	Inhibiteur	Excitateur	?

Sérotonine, adrénaline: rôles métaboliques?
Peptides

- Insectes

Moins de différences, octopamine ↔ noradrénaline

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

14

Métabolisme

- Essentiel des voies métaboliques et de l'organisation cellulaire identiques
- Très peu de différences par rapport aux vertébrés pour la synthèse des protéines et acides nucléiques
- Métabolisme glucidique souvent anaérobie avec phosphorylation oxydative spécifique

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

15

↔ cibles des antiparasitaires

- Action sur la cuticule et les membranes
- Action intra-cellulaire
 - polymérisation de la tubuline
 - phosphorylation oxydative
 - *métabolisme des glucides*
 - *synthèse des protéines*
 - *synthèse des acides nucléiques*
- Action sur le SN

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

16

Action sur la cuticule

↔ destruction (vacuolisation) du « manteau » protecteur conduisant à une immobilisation du parasite puis son élimination

Concerne surtout trématodes et cestodes, y compris les stades larvaires (echinococcoses, hydatidoses)

Peu de composés: Praziquantel

Mécanisme d'action spécifique ↔ sélectif et IT large

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

17

Action sur la tubuline

↔ Inhibition de la polymérisation conduisant à une désorganisation cellulaire et lyse

Concerne tous les eucaryotes =>

Action possible sur nématodes, cestodes et trématodes, y compris les stades larvaires (activité fonction de la cinétique)

Mécanisme peu sélectif conduit à une tératogénicité pour certains d'entre eux

Une grande famille: benzimidazoles:

Spectre variable selon composé

Spécialités très nombreuses dans toutes les espèces

P. Guerre

Antiparasitaires: mécanismes
d'action et toxicité

18

Découpleurs de la phosphorylation oxydative

⇒ Perturbation de la synthèse d'ATP conduisant à une anoxie et mort cellulaire

Voie métabolique légèrement différente des eucaryotes
=> plus ou moins sélectif et toxique

Concerne surtout cestodes et trématodes

Pas de famille au sens strict mais des points communs structuraux: halogénophénol

Différences d'activités des composés liés à des différences de devenir

Usage seuls ou en association avec nématocides

Neurotoxiques

Action sur les synapses cholinergiques =
cholinomimétiques

- directs: fixation sur les synapses à la place de l'acétylcholine
- indirects = anticholinestésiques: inhibition de l'hydrolyse de l'acétylcholine par inhibition de la cholinestérase

Action sur les synapses GABAergiques

Action sur les récepteurs adrénérgiques

Action la transmission de l'influx nerveux (IN)

Cholinomimétiques

⇒ blocage de la contraction musculaire conduit à une élimination du vers (mécanique et lyse)

Synapses voisines chez vertébrés, nématodes, insectes mais peu importantes chez trématodes et cestodes

=> possibilité de spectre large (nématodes-insectes)

=> sélectivité variable, importance de la stéréo-isomérisation, du devenir (large diffusion augmente activité et en général toxicité)

Différents composés cholinomimétiques directs: lévamisole (isomère actif du tétramisole), pyrantel, morantel

Deux grandes familles de composés anticholinestésiques: organophosphorés (nématocides et insecticides) et carbamates (insecticides)

Antidote commun à tous: atropine

Action sur les synapses GABA

⇒ Bloque hyperpolarisation due aux Chlorures => effet GABA antagoniste ⇒ inhibe inhibition

Mécanisme complexe, sans doute différent selon les composés et la localisation des récepteurs

Récepteurs ubiquistes: vertébrés, nématodes, insectes

=> possibilité de spectre large (nématodes-insectes)

⇒ qualificatif «endectocides» pour ivermectines)

=> sélectivité variable, importance du devenir

Différents composés GABA antagonistes:

- ivermectines & app: endectocides
- fipronil: insectes & acariens

Action sur les récepteurs adrénérgiques

⇒ Agoniste de l'octopamine (insectes et acariens) ou de la noradrénaline (hôte)

⇒ Inhibition de la fixation, prise de nourriture, ponte ...

Un composé: amitraze

Sélectivité modérée => intoxication par fixation sur récepteurs α_2 -présynaptiques (syndrome en hypo)

Antidote = atipamézole

Action sur la transmission de l'IN

⇒ Bloque canaux sodium en position ouverte d'où un décalage dans le temps du potentiel d'action qui se traduit par une brève phase d'hyperexcitabilité puis hypoexcitabilité

=> effets en 3 temps: irritation, paralysie « knock down », mortalité « killing »

Peu spécifique: vertébrés, insectes, acariens (pas helminthes car trop peu diffusibles)

Une famille de composés: pyréthrinoides

Toxicité variable, quelques contre-indications majeures mais en général IT large

Conclusion

Très nombreux mécanismes d'actions antiparasitaires, presque tous pouvant également exister chez hôte

Activité liée à :

- existence du récepteur: similitudes entre nématodes et insectes
- devenir dans l'organisme: Ex: composés douvicides ont une très forte excrétion biliaire

Toxicité variable, fonction:

- sélectivité du PA $\Leftrightarrow$ affinité préférentielle pour les récepteurs du parasite
- devenir dans l'hôte