

Le nifurtimox, molécule en plein devenir dans le traitement de la maladie de Chagas

Wolf A¹, Boulliat C¹, Coillot C², Rouault M², Gaillard K¹, Beranger C², Oliver M³

1. Service de Pharmacie Hospitalière. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille

2. Service de Pharmacie Hospitalière. Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon

3. Laboratoire de Biochimie et Toxicologie. Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille

Med Trop 2011 ; 72 : 131-133

RÉSUMÉ • Le nifurtimox est l'une des deux molécules utilisées dans le traitement de la Maladie de Chagas. Bien qu'aucun schéma thérapeutique ne soit clairement défini, son emploi est en pleine expansion notamment en association avec l'éflornithine et s'inscrit parfaitement dans le programme d'éradication de la maladie dirigé par l'OMS.

MOTS-CLÉS • Nifurtimox. Maladie de Chagas. Traitement.

NIFURTIMOX, A BRIGHT FUTURE FOR TREATMENT OF CHAGAS DISEASE

ABSTRACT • Nifurtimox is one of the two molecules used for treatment of Chagas disease. Although posology has not yet been clearly defined, nifurtimox is increasingly used, especially in combination with eflornithin. Nifurtimox is perfectly suited to the WHO's Chagas disease eradication program.

KEY WORDS • Nifurtimox. Chagas disease. Treatment.

La maladie de Chagas, également appelée trypanosomiase américaine, résulte de l'infection par le parasite *Trypanosoma cruzi*, transmis par les triatomés, et sévit particulièrement en Amérique Centrale et du Sud. Selon les dernières estimations, environ 8 millions de personnes sont infectées par le parasite dans le monde et on compte environ 11 000 décès en 2008. De plus, sous l'effet des migrations internationales, la maladie de Chagas est désormais une maladie émergente dans les pays industrialisés, notamment en Europe et en France.

Chez l'Homme, la maladie présente deux phases : la phase aiguë, au cours de laquelle les symptômes se manifestent rapidement après l'infection et dure de 6 à 8 semaines, marquée par une parasitémie détectable par des méthodes parasitologiques courantes et une réponse inflammatoire non spécifique et la phase chronique, dans laquelle les symptômes apparaissent après une période de latence qui peut durer des années. En phase chronique, 30 % des sujets présentent des lésions irréversibles en particulier cardiaques.



Figure 1. Zone d'endémie de la maladie de Chagas (source OMS).

Avec le benznidazole, le nifurtimox est l'un des deux médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Chagas. Son utilisation en association avec l'éflornithine dans le protocole NECT (nifurtimox eflornithine combination therapy) révolutionne actuellement la prise en charge thérapeutique des patients infectés.

Confrontée à la propagation et à la mondialisation de cette pathologie, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a créé en juillet 2007 le Réseau mondial pour l'élimination de la maladie de Chagas. En 2007, l'OMS a reçu un don de 2,5 millions de comprimés de

nifurtimox sur une période de cinq ans, qui contribuera à améliorer l'offre et l'accès, encore limités, à ce médicament (1).

Mode d'action et pharmacocinétique

Mis sur le marché en 1967, le nifurtimox est une 5-nitrofurane [3-méthyl-4-(5'-nitrofururidène-amine) tétrahydro-4H-1,4-thiazine 1,1-dioxyde].

Le métabolisme du nifurtimox conduit à la formation d'un métabolite radical nitro-

• Correspondance : manuela.oliver@santarm.fr

• Article reçu le 18/07/10, définitivement accepté le 29/03/2011

anion réagissant avec les acides nucléiques du parasite et à la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène, toxiques pour le parasite d'autant plus que la molécule inhibe la trypanothione réductase, enzyme antioxydante de défense spécifique du parasite (2-5).

Le nifurtimox est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal, après administration orale et le pic sérique est atteint en 2 heures (6, 7).

La molécule est rapidement et très fortement métabolisée par le foie qui réalise une nitroréduction impliquant les enzymes du cytochrome P450 et la P450 réductase. Cette forte métabolisation explique sans doute les taux faibles de nifurtimox dans le sérum chez les volontaires sains après administration d'une dose de 15 mg/kg. Il n'existe pas de variabilité interindividuelle suggérant un contrôle génétique du métabolisme (6).

L'élimination est rénale, toutefois, seule 5 % est excrétée sous forme native (4, 8). La demi vie d'élimination est d'environ 3 heures et est augmentée chez l'insuffisant rénal (4, 6).

Posologies

Les schémas posologiques recommandés par l'OMS sont les suivants :

- Traitement de la phase aiguë : chez les sujets de moins de 40 kg, il sera utilisé 10-12 mg/kg/jour. Pour les sujets de 40 kg et plus, la posologie sera de 8 mg/kg/jour, en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 30 ou 60 jours,

- Traitement de la phase chronique : 8-10 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes pendant 60 à 90 jours,

- Traitement de la maladie de Chagas congénitale : 10-15 mg/kg/j (demi-dose chez les nouveau-nés de faible poids de naissance ou prématuré) en 2 prises quotidiennes pendant 60 jours (9).

Toutefois, dans la monographie de la spécialité, Bayer préconise des posologies différentes selon l'âge du patient, à prendre en 3 à 4 prises :

- chez l'enfant de moins de 10 ans : 15 à 20 mg/kg/jour ;

- chez l'enfant de 11 à 16 ans : 12,5 à 15 mg/kg/jour ;

- chez l'adulte (> 17 ans) : 8 à 10 mg/kg/jour

En phase aiguë, la durée de traitement est de 90 jours et 120 jours en phase chronique.

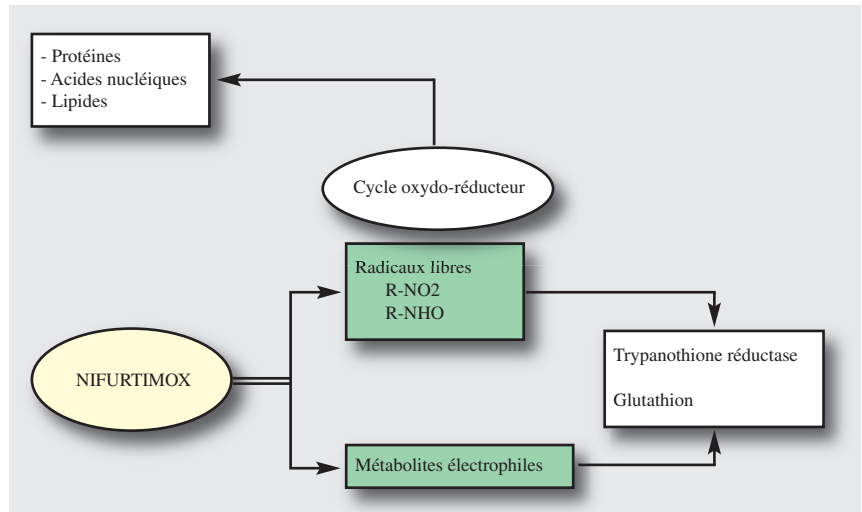


Figure 2. Mécanisme d'action du Nifurtimox.

La séronégativité et la disparition des manifestations cliniques sont retrouvées chez deux tiers des patients traités en phase aiguë. L'efficacité du traitement est conditionnée par sa précocité.

Les résultats très variables dans le traitement de la phase chronique, le faible nombre d'essais cliniques randomisés et contrôlés, ainsi que la difficulté d'évaluation de l'efficacité font qu'il n'existe pas de réels consensus sur la prise en charge en phase chronique (3).

Concernant les critères de guérison, il est préférable d'utiliser la négativité du xénodagnostic (des réduves saines nourries par le sang du patient suivie d'une recherche des trypanosomes 20 jours plus tard) ou la négativité de la PCR (10).

En effet, la séroconversion sérologique pouvant prendre plusieurs années, il n'est pas recommandé d'utiliser la négativité de la sérologie comme critère d'efficacité. De plus les sérologies sont fréquemment négatives chez les patients immunodéprimés.

Selon la réglementation française, le Nifurtimox est disponible sous Autorisation



Figure 3. Présentation du Lampit®

Temporaire d'Utilisation nominative sous le nom de Lampit®, comprimés dosés à 120 mg, conditionnés en flacons de 100 comprimés (figure 3). Après accord de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, le produit peut être obtenu par l'intermédiaire des CDC (Centers for Disease control) ou de l'OMS (11).

Effets indésirables et précautions d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et neuromusculaires (excitabilité, tremulation des muscles, somnolence, hallucinations). Quelques cas de convulsions ont été décrits. La fréquence des effets gastro-intestinaux diminue si la prise se fait avec ou après les repas. Le fractionnement des doses en 3 à 4 prises par jour diminue l'apparition des effets indésirables.

La durée prolongée des traitements, associée à ces effets indésirables, est responsable d'un problème majeur d'observance surtout chez l'enfant âgé et adulte et de l'arrêt du traitement par le prescripteur.

L'apparition d'une neuropathie périphérique, doit faire arrêter le traitement (2, 4, 12).

Des essais à long terme sur des rats à des posologies très élevées n'ont montré aucun effet carcinogène (13). Toutefois, une étude cytogénétique réalisée sur des lymphocytes d'enfants traités par nifurtimox pour une maladie de Chagas a mis en évidence une incidence de lymphomes 13 fois supérieure chez les enfants traités (14). Des leucopénies résolutives à l'arrêt du traite-

ment peuvent survenir au décours de traitement à forte dose (12).

En revanche, à des posologies de l'ordre de 20 mg/kg, aucun effet sur des rats et des souris pleines n'a été mis en évidence (15).

L'absence d'utilisation à grande échelle sur l'homme et les performances limitées du système de pharmacovigilance dans les pays où le produit est majoritairement utilisé rendent compte du manque de données concernant les effets indésirables graves chez l'homme. Une surveillance régulière du poids et de la fonction neurologique est préconisée et un bilan biologique comprenant numération formule sanguine, bilan hépatique et créatininémie doit être réalisé tous les mois.

En raison de la toxicité, le médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique mais également en cas de troubles cardiaques, respiratoires, d'hémopathies ou de néoplasie et chez les patients

déficients intellectuellement. En raison des effets potentiellement mutagènes, une contraception orale est préconisée (3,4).

Perspectives

Il semble important de valider un consensus mondial pour définir précisément les modalités d'utilisation de cette molécule (16). Le protocole NECT représente une opportunité pour l'amélioration de la prise en charge des cas de Maladie de Chagas. Cette combinaison a d'ailleurs été intégrée à la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En effet, des études cliniques ont démontré qu'une combinaison des deux médicaments simplifie le traitement grâce à l'administration du nifurtimox par voie orale et la réduction de la fréquence des injections d'éflornithine et possède la même efficacité que le traitement par éflornithine en monothérapie. Il s'agit

réellement de la voie d'avenir du nifurtimox qui trouve ainsi toute sa place dans le programme d'éradication de la maladie de Chagas (17).

Le nombre de cas de résistance au nifurtimox est en augmentation bien que l'association avec l'éflornithine devrait en prévenir le nombre. Toutefois, dans les cas de résistances, il est possible de traiter le patient avec le second médicament utilisé contre la maladie de Chagas, le benznidazole (4).

De plus, le traitement de la maladie de Chagas pourrait être amélioré grâce à des formulations plus sûres et plus efficaces (notamment des formes pédiatriques) (1, 4).

D'autre part, de nouvelles molécules agissant sur diverses cibles (biosynthèse des stéroïdes, voie de la cystéine protéase, métabolisme des pyrophosphates, voie de récupération des purines, métabolisme oxydatif thiol dépendant...) sont en cours de développement dans le traitement de la maladie de Chagas (18)... ■

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Sixty-Second World Health Assembly. Chagas disease : control and elimination. Report by Secretariat, March 2009 A62/17.
2. Mar JJ, Docampo R. Chemotherapy for Chagas' disease : a perspective of current therapy and considerations for future research. *Rev Infect Dis* 1986 ; 8 : 884-903.
3. Coura JR, de Castro S. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002 ; 97 : 3-24.
4. Le Loup G, Lescure FX, Develoux M, Pialoux G. Maladie de Chagas : formes cliniques et prise en charge en zone non endémique. *Presse Med* 2009 ; 38 : 1654-66.
5. DoCampo R, Moreno SN. Free radical metabolism of antiparasitic agents. *Fed Proc* 1986 ; 45 : 2471-6.
6. WHO Model Prescribing information. Drug used in Parasitic Diseases. WHO Geneva, 1990 : 71-4.
7. Medenwald H, Brandau K, Schlossmann K. Quantitative determination of nifurtimox in body fluids of rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1972 ; 22 : 1613-7.
8. Gonzalez-Martin G, Thambo S, Paulos C, Vasquez I, Paredes J. The pharmacokinetics of nifurtimox in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1992 ; 42 : 671-3.
9. WHO Technical Report Series n°905. Control of chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee ed, Geneva, 2002.
10. Apt BW, Heitmann GI, Jercic I, Jofré LM, Muñoz CP, Noemí HI, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chilena Infectol* 2008 ; 25 : 384-9.
11. Abramowicz M. Drugs for parasitic infections. *Med Letter* 1993 ; 36 : 111.
12. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol* 2006 ; 25 : 471-9.
13. Steinhoff D, Grundmann E. Test for carcinogenicity of nifurtimox on oral and subcutaneous administration to rats. *Arzneimittelforschung* 1972 ; 22 : 1607-12.
14. Gorla NB, Ledesma OS, Barbieri GP, Larripa IB. Thirteenfold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox. *Mutat Res* 1989 ; 224 : 263-7.
15. Lorke D. Embryotoxicity studies of nifurtimox in rats and mice and study of fertility and general reproductive performance. *Arzneimittelforschung* 1972 ; 22 : 1603-7.
16. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007 ; 102 : 95-7.
17. Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, N'gouama D, Ghorashian S, Arnold U, et al. Nifurtimox-eplornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 56-64.
18. Sanchez-Sancho F, Campillo NE, Paez JA. Chagas disease: progress and new perspectives. *Curr Med Chem* 2010 ; 17 : 423-52.