

# Place du Bleu de méthylène (BM) dans le traitement du paludisme: vers une trithérapie pour lutter contre le développement des chimiorésistances ?

Présenté par **Dr KOWOUVI Koffi**  
Pharmacien, PhD Student

Gilles LEMAGNEN, Bruno ALIES, Jérôme DORMOI, Marylin MADAMET, Denis MALVY,  
Philippe BARTHELEMY, Karen GAUDIN, Luc GRISLAIN, Bruno PRADINES, Pascal MILLET



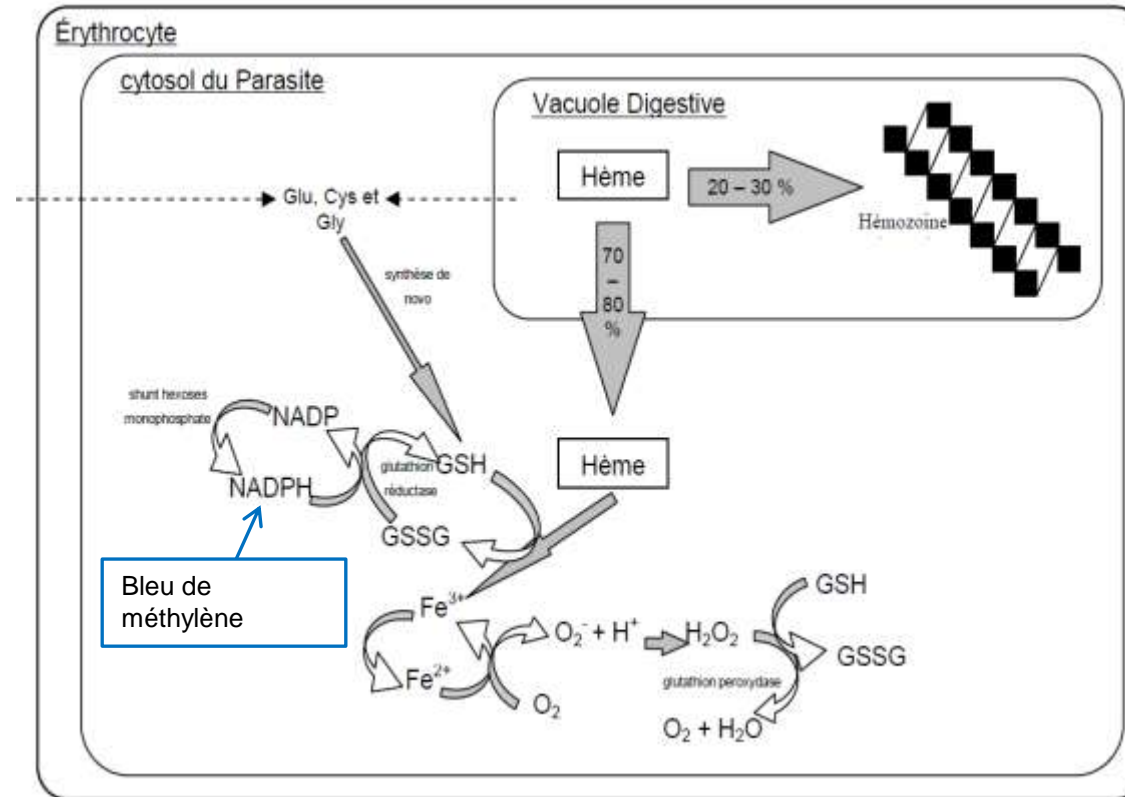
# Bleu de Méthylène (BM) et paludisme

- Chlorure de méthylthioninium ou Bleu de Méthylène est la première molécule de synthèse active contre le paludisme
- Administré pour la première fois dans le traitement du paludisme en 1891 [1]
- Synthèse maîtrisée, coût de production faible, possède plusieurs indications
- Plusieurs études cliniques sur le traitement du paludisme non compliqué, mais ne possède pas encore cette indication pour sa commercialisation

[1] Ehrlich P. Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and results. Lancet 1913, ii:445-51.

# Activité du BM sur le cycle de *Plasmodium falciparum*

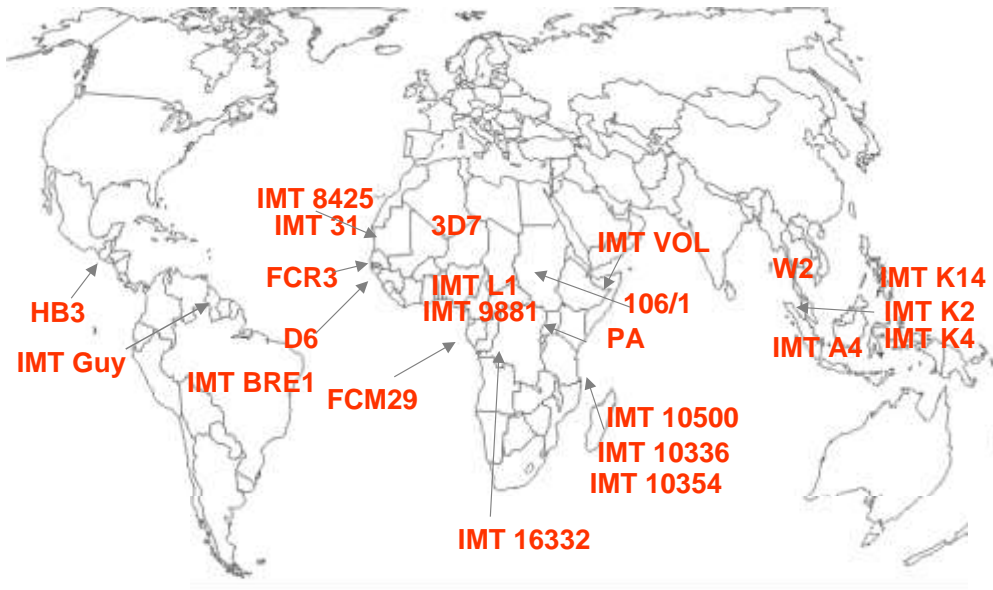
- Actif sur les stades érythrocytaires (inhibition de la dégradation de l'hème par le glutathion), et les gamétocytes, mais pas sur les stades hépatiques



Catabolisme de l'Hème par le glutathion (Garavito et al. en 2007)

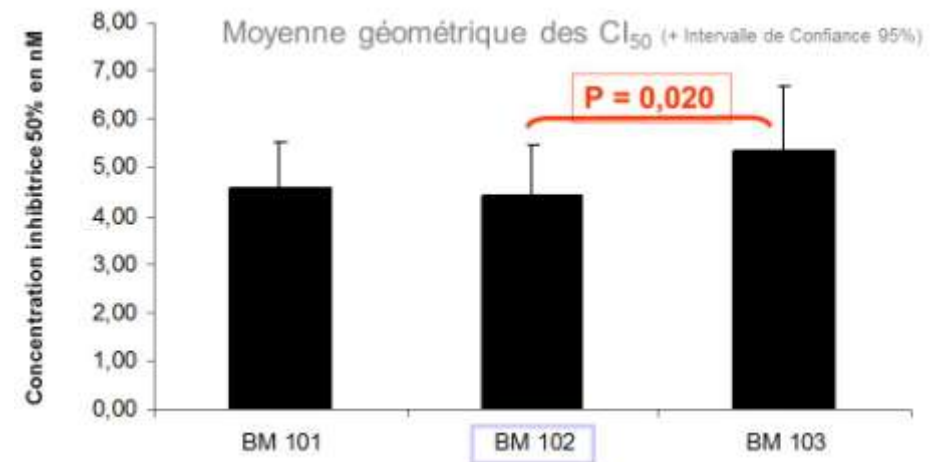
# Activité *in vitro* de Proveblue vis-à-vis de souches de *P. falciparum*

- Proveblue® (Laboratoire pharmaceutique **Provepharm**)
- Synthèse d'un bleu de méthylène exempt de contaminants, conforme à la Pharmacopée Européenne
- AMM d'une forme injectable dans le traitement de la méthémoglobinémie



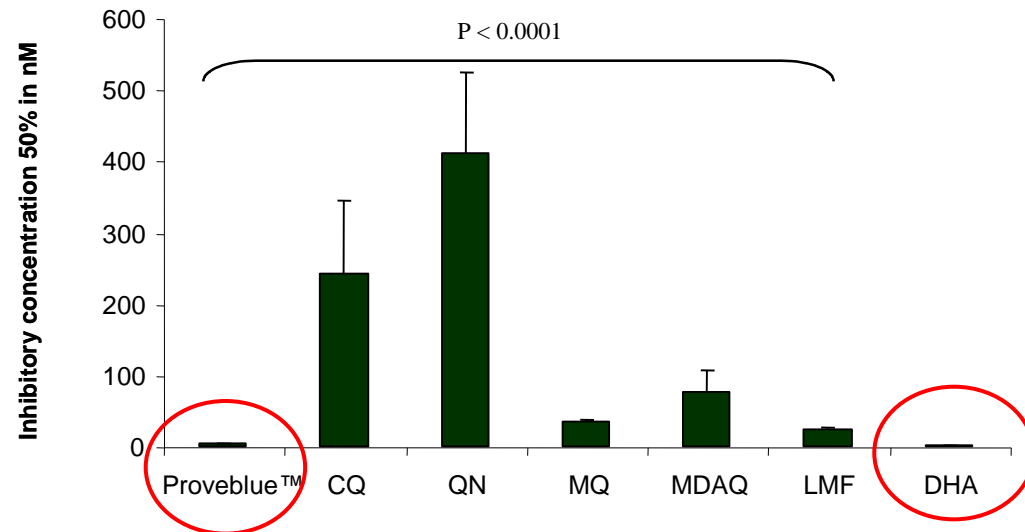
23 isolats de *P. falciparum* multirésistants provenant des 3 continents

Activité *in vitro* de Proveblue (BM102) en comparaison avec du bleu de méthylène de qualité officinale (BM103) ou industrielle (BM101)



Pascual A, Henry M, Briolant S, Charras S, Baret E, Amalvict R, Huyghues des Etages E, Feraud EEM, Rogier C, Pradines B. 2011. In vitro activity of Proveblue (methylene blue) on Plasmodium falciparum strains resistant to standard antimalarial drugs. Antimicrob Agents Chemother 55:2472–2474. doi:10.1128/AAC.01466-10

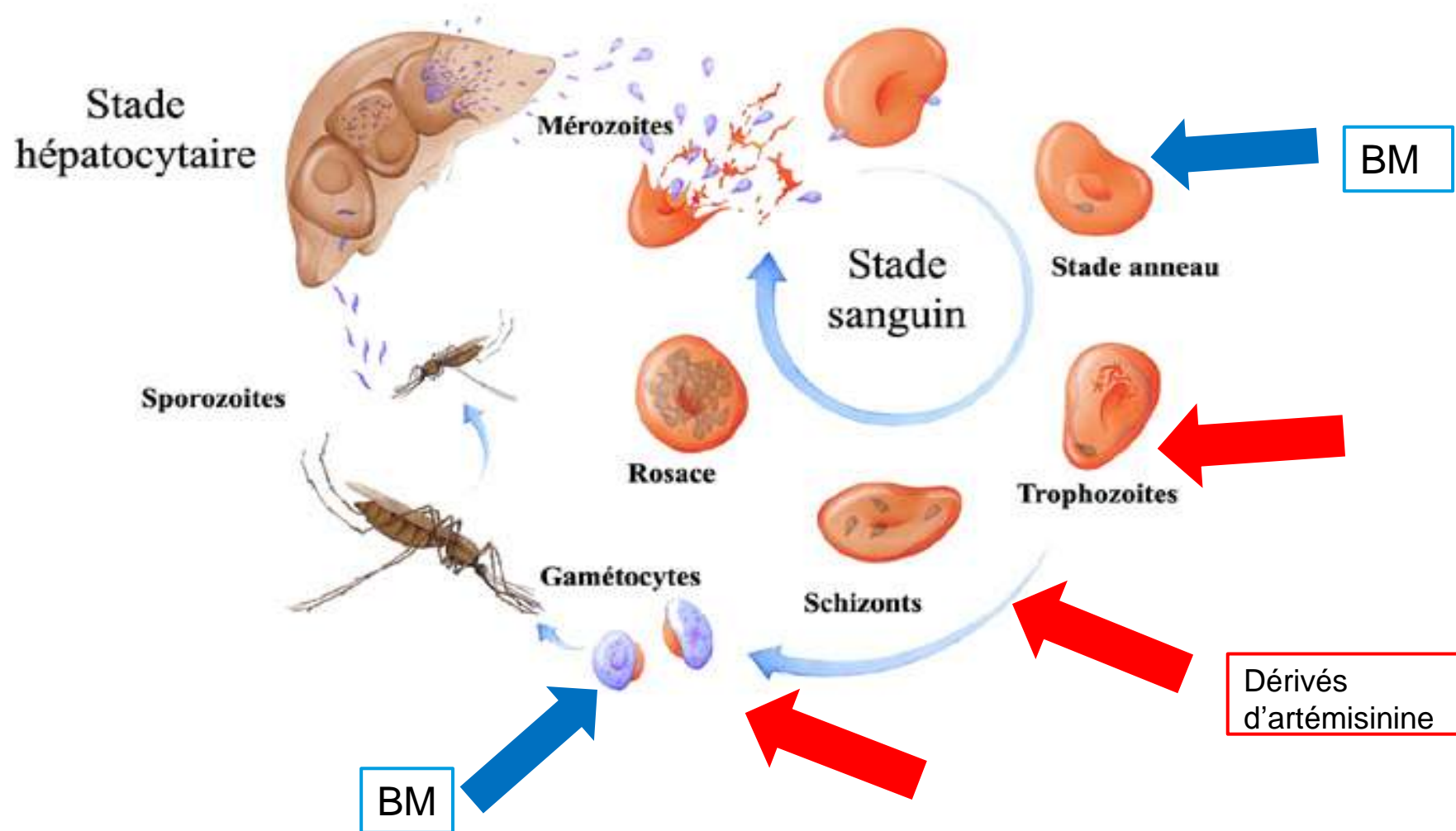
# Moyenne d'activité *in vitro* de Proveblue® sur les isolats de *P. falciparum*



Activité de Proveblue® de l'ordre de celle de la dihydroartémisinine

Activité in-vitro des antipaludiques

# Le BM peut être complémentaire à l'activité de la DHA sur les stades sanguins asexués et sexués



# Avantages du BM pour limiter l'émergence des résistances aux dérivés de l'artémisinine

- Action ciblée sur les jeunes trophozoites (anneaux) et gamétocytes âgés (réduction du risque de transmission), complémentaire au mécanisme d'action des dérivés d'artémisinine sur les stades asexués en développement et gamétocytes jeunes)
- Action synergique avec l'ensemble des dérivés d'artémisinine, la méfloquine, la quinine (études des isobogrammes [2])
- Efficacité contre les souches de plasmodium chloroquino-résistantes
- Activité au niveau cérébral (études in-vivo avec le model murin [3])

[2] Dormoi J, Pascual A, Briolant S, Amalvict R, Charras S, Baret E, Huyghues des Etages E, Feraud M, Pradines B. 2012. Proveblue (methylene blue) as an antimalarial agent: in vitro synergy with dihydroartemisinin and atorvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 56:3467–3469. doi:10.1128/AAC.06073-11

[3] Dormoi J, Pradines B. Dose responses of Proveblue methylene blue in an experimental murine cerebral malaria model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4080–1. doi: 10.1128/AAC.00634-13.

## → Méthodologie

- › Moteurs de recherche: Clinical Trial database, ISRCTN registry, Global Health database, Embase, Pubmed, Pascal ...
- › Organisation des données dans un fichier excel : informations générales, design de l'étude, organisation, critère de sélection, traitements, résultats



# Synthèse des études cliniques sur le BM per os et paludisme (2)

Etude clinique	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Conclusion
NCT00354380 [4]	Sécurité, efficacité et activité gamétocytocide du BM en combinaison thérapeutique	<b>BM-AQ</b> <b>BM-AS</b> <b>AS-AQ</b>	Absence de gamétocytes 2 semaines après traitement pour BM-AQ et BM-AS. Beaucoup plus de cas de ré-infections avec BM-AS qu'avec BM-AQ et AS-AQ
NCT01407887 [5]	Sécurité et efficacité trithérapie BM-AS-AQ	<b>BM-AS-AQ</b> <b>AS-AQ</b>	Equivalence des clairances parasitaires entre les deux groupes. Action contre les gamétocytes plus prononcée avec BM-AS-AQ
ISRCTN36731786 [6]	Recherche de dosage pour une bonne sécurité et efficacité de la combinaison CQ-BM	<b>CQ</b> <b>BM-CQ</b>  (plusieurs schémas thérapeutiques)	Equivalence du niveau d'efficacité entre la combinaison BM-CQ et CQ, même avec des doses de BM 24mg/kg/jr
NCT00917202 [7]	Efficacité du BM dans le traitement du paludisme	<b>BM</b>  (plusieurs schémas thérapeutiques: variation du nombre de jour de traitement)	Action assez lente du BM sur l'étape asexuée du plasmodium, mais efficace après 7 jours de traitement

[4] Zoungrana A, Coulibaly B, Sié A, Walter-Sack I, Mockenhaupt FP, et al (2008) Safety and Efficacy of Methylene Blue Combined with Artesunate or Amodiaquine for Uncomplicated Falciparum Malaria: A Randomized Controlled Trial from Burkina Faso. PLoS ONE 3(2): e1630. doi:10.1371/journal.pone.0001630

[5] Coulibaly B, Pritsch M, Bountogo M, Meissner PE, Nebié E, et al (2014) Efficacy and safety of triple combination therapy with artesunate-amodiaquine-methylene blue for falciparum malaria in children: a randomized controlled trial in Burkina Faso. J Infect Dis. 2015 Mar 1;211(5):689-97. doi: 10.1093/infdis/jiu540.

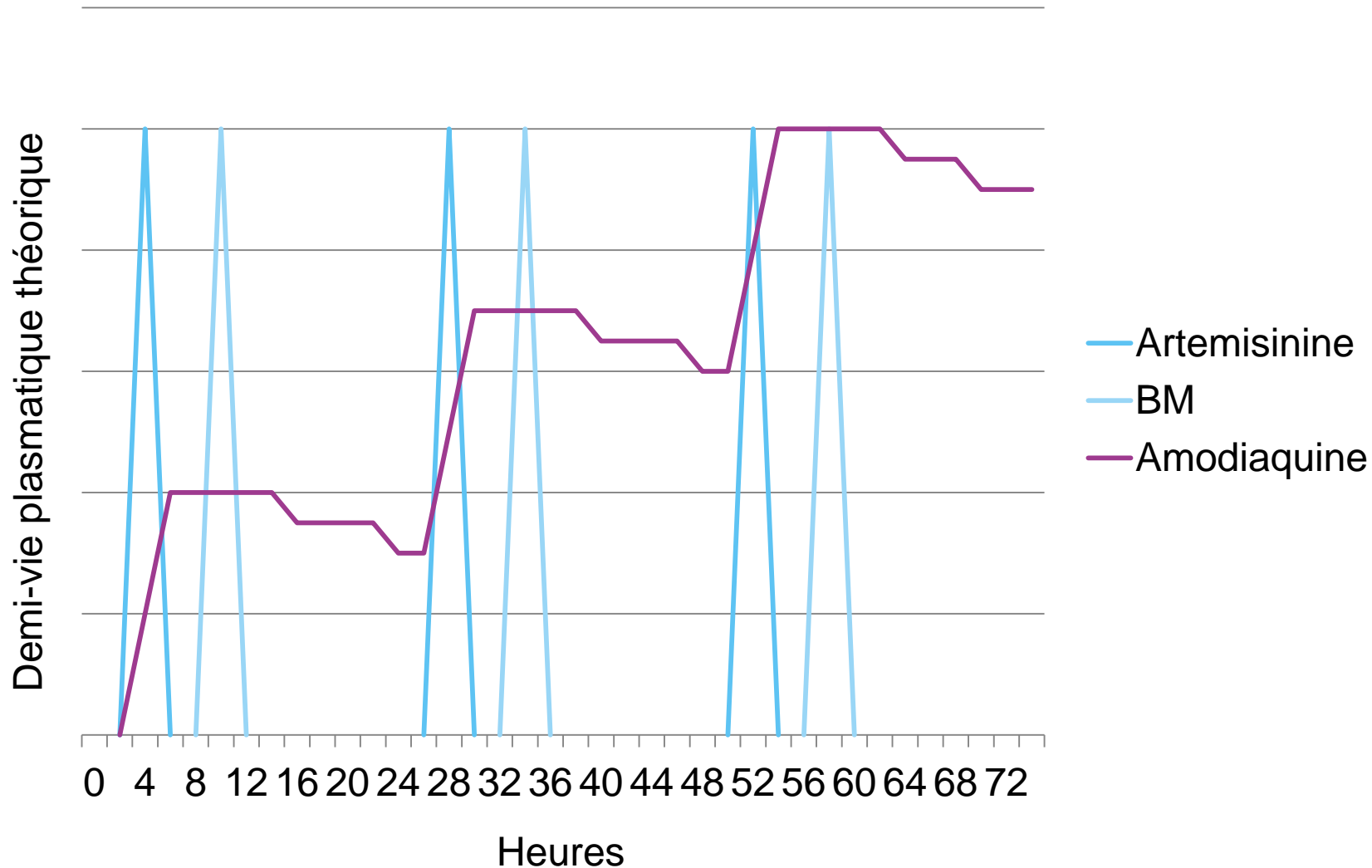
[6] Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, Mansmann U, Rengelshausen J, Schiek W, Jahn A, Walter-Sack I, Mikus G, Burhenne J, Riedel KD, Schirmer RH, Kouyaté B, Müller O, Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine., Malar. J., 2006, 5, 84, doi: 10.1186/1475-2875-5-84.

[7] Bountogo, M., Zoungrana, A., Coulibaly, B., Klose, C., Mansmann, U., Mockenhaupt, F. P., Burhenne, J., Mikus, G., Walter-Sack, I., Heiner Schirmer, R., Sié, A., Meissner, P. and Müller, O. (2010), Efficacy of methylene blue monotherapy in semi-immune adults with uncomplicated falciparum malaria: a controlled trial in Burkina Faso. Tropical Medicine & International Health, 15: 713–717.

# Amélioration galénique proposée pour le BM

- Forme orale monothérapie à libération différée avec pelliculage:
  - › Obtenir une forme à libération différée
    - Éviter les interactions entre l'activité des ACT et BM
    - Prolonger l'activité antipaludique
  - › Masquer le gout métallique pouvant être responsable du principal effet indésirable (nausées et vomissements) observé en clinique
  - › Protéger le comprimé de BM contre l'oxydation

# Cinétique plasmatique attendue pour une trithérapie sur 3 jours incluant ACT + BM retard



- Formes pharmaceutiques
  - › Comprimés pelliculés (forme adulte)
  - › Granules pelliculées (forme pédiatrique)
- Doses thérapeutiques: 20mg/kg/jr/3 jours en association avec une prise d'ACT (pour optimiser l'observance)

# Amélioration galénique proposée pour le BM

- Formulation de nanoparticules de BM :
  - › Diminution de la dose thérapeutique grâce à la vectorisation
  - › Augmentation de la  $\frac{1}{2}$  vie
  - › Protection du BM jusqu'au site d'action
  - › Diminution des effets indésirables

- Université de Bordeaux
  - › ChemBioPharm (Unités INSERM U1212/CNRS 5320)
  - › Laboratoire de Technologie Pharmaceutique Industrielle de Bordeaux (LTPIB)
  
- Université Aix-Marseille
  - › Unité de Parasitologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées-Antenne de Marseille
  
- PROVEPHARM, Marseille
  
- La Fondation Pierre Fabre





**MERCI POUR VOTRE  
AIMABLE ATTENTION**