

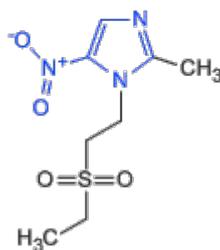
Antiprotozoaires intestinaux.

Les principaux protozoaires à tropisme intestinal sont *Giardia intestinalis* et les amibes avec principalement *Entamoeba histolytica*. Leur traitement repose essentiellement sur l'emploi des **5-nitro imidazolés**. Dans la giardiose, on optera le plus souvent pour un traitement en prise unique qui exige souvent son renouvellement ultérieur pour assurer la guérison. Dans l'amibiase, on oppose classiquement les médicaments à action essentiellement amoebicide diffusible (5-nitro imidazolés) et ceux considérés surtout comme des amoebicides de contact (hydroxyquinoléine, paromomycine). Les amoebicides diffusibles ou tissulaires passant dans la circulation et atteignent les amibes hématophages intra tissulaires ; les amoebicides de contact tuent les formes minuta présentes dans la lumière intestinale.

1. Anti-amibiens tissulaires : Dérivés 5-nitro-imidazolés :



metronidazole - a nitroimidazole
amoebicidal



tinidazole - a nitroimidazole
amoebicidal

1.1 Présentations :

- **Métronidazole FLAGYL®**
 - Il existe sous forme de comprimés à 250 mg et à 500mg,
 - sous forme de suspension buvable à 4%
 - et sous forme d'ovules à 500 mg.
 - Les formes injectables pour perfusion sont des poches à 500 mg/100mL et des flacons à 500 mg/100ml
- **Ornidazole TIBERAL®**
 - Il existe sous forme de comprimés à 500 mg.
 - Les formes injectables pour perfusion sont des ampoules à 500 mg/3ml ou 1g/6mL
- **Tinidazole FASIGYNE®**
 - Il existe sous forme de comprimés à 500 mg
- **Secnidazole SECNOL®**
 - Il existe sous forme de comprimés à 500mg

1.2 Mode d'action :

Les nitroimidazoles sont actifs contre les germes anaérobies comme Clostridium, Fusobacterium, Streptococcus, Bacterioides, contre des parasites comme Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica, qui possèdent un équipement enzymatique capable de transformer les nitroimidazoles en **dérivés réduits toxiques** (-NO₂ réduit, accepteur d'électrons → radical) qui altèrent le DNA dont les brins se dissocient. Le groupe nitré accepte des électrons des flavoprotéines et des ferredoxines présents dans ces microorganismes

1.3 Pharmacocinétique :

- Absorption :
 - résorption digestive est rapide et importante (ok au cours du repas d'autant plus qu'ils entraînent une légère irritation du TD)
 - biodispo PO : 100%
 - concentration sérique maximale est atteinte en 3 h
- Distribution :
 - La diffusion tissulaire est excellente et rapide : poumons, reins, foie, peau...
 - y compris dans le LCR et le SCN
 - passent la BP et dans le lait
 - faible liaison aux pp : 20%
- Métabolisation :
 - Ils sont partiellement métabolisés par oxydation au niveau hépatique: les métabolites sont faiblement actifs
 - Métronidazole ++ : donne 2 métabolites importants :
 - Oxydation du méthyl
 - Oxydation de l'alcool en acide
 - Ornidazole : oxydation du méthyl en hydroxyde et formation d'un diol
- Élimination :
 - Rénale +++ : > 60-70% : sous forme de dérivés +/- réduits
 - Attention : urines colorées en brunâtre
 - Élimination aussi par voie biliaire sous forme métabolisée
 - T_{1/2} : 9 à 12h
 - Métro : 8 à 10h PO ou IV
 - Ornidazole/ Tinidazole : 12 à 14h
 - Secnidazole : 25h (1 seule prise)

1.4 Spectre d'activité :

Tous possèdent une activité antibactérienne et anti-parasitaire à l'exception du secnidazole qui est essentiellement un amoebicide tissulaire.

Le spectre antibactérien concerne surtout les germes anaérobies :

- espèces sensibles : Bacteroides sp., Fusobacterium sp., Clostridium sp.
- espèces inconstamment sensibles : Eubactérium, Peptococcus, Gardnerella vaginales, Veillonella

L'activité anti-parasitaire concerne Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica et Trichomonas vaginalis

1.5 Indications :

Seul le secnidazole est limité au traitement de l'amibiase intestinale et hépatique.

Les indications des autres nitro-imidazolés procèdent de leur activité anti-parasitaire et antibactérienne, ainsi que de leur caractéristique pharmacocinétique :

- **Amibiases infestations** (amoebicide de contact) mais surtout **amibiases tissulaires** (amoebicide diffusible) : anti-amibiens mixtes mais plus efficaces sur formes tissulaires
- **Giardiase**
- **Trichomonase urogénitale**
- **Vaginites non spécifiques**
- **Traitement préventif des infections à germes sensibles lors des interventions chirurgicales** comportant à un haut risque de survenue de ce type d'infection. (digestives, proctologie...) : svt assoc à un antibio actif sur les anaérobies (aminosides)

- Traitement curatif des infections à germes anaérobies

1.6 Posologie et mode d'administration :

- Métronidazole :
 - Amibiase : 1,5 g/j en 3 prises pendant 7 jours chez l'adulte et 40 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 jours chez l'enfant.
 - Giardiase : 15 mg/kg/jour pendant 5 jours répartis en 3 prises journalières chez l'enfant; 750 mg pendant 5 jours répartis en 3 prises journalières chez l'adulte
 - Trichomonase : 2 g en une seule prise ou 500 mg/j en 2 prises pendant 10 jours par VO et un ovule par jour.
- Tinidazole:
 - Trichomonase : 2 g en prise unique
 - Amibiase : 1,5 g par j pendant 4 à 5 j
 - Giardiase : 50-70 mg/kg chez l'enfant en une prise
- Secnidazole : Amibiase intestinale et hépatique :
 - Amibiase intestinale aiguë (forme histolytica): 2 g en prise unique chez l'adulte et 30 mg/kg/j en prise unique chez l'enfant.
 - Forme intestinale asymptomatique (forme minuta et kyste): même posologie que dans la forme aiguë mais pendant 3 j.
 - Amibiase hépatique : 1,5 g /j pendant 5j chez l'adulte et 30 mg/kg/j pendant 5j chez l'enfant
 - Ornidazole:
 - Amibiase et giardiase : 1 à 1,5 g/j en prise unique chez l'adulte et 20 à 30 mg/kg/j chez l'enfant. Trichomonase : 1g/j en 2 prises pendant 5j ou 1,5 g/j en prise unique après le repas du soir.

1.7 Contre-indications :

Hypersensibilité connue aux dérivés nitro-imidazolés (rare).

Grossesse (1er trimestre sauf pour le métronidazole, allaitement).

1.8 Interactions médicamenteuses :

- Associations déconseillées :
 - Disulfirame : risque de bouffées délirantes, troubles psychiques ; inhibition des cyclooxygénases
 - Alcool : effet antabuse : chaleur, rougeur, tachycardie, vomissements
- Associations à surveiller : anti-vitamine K (potentialisation), vécuronium (potentialisation) → car se comportent un peu comme des inhibiteurs enzymatiques (diminution du catabolisme)

1.9 Effets indésirables :

Ils sont rares, cependant, peuvent être observés :

- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, goût métallique, inappétence, douleurs abdominales, diarrhées ...
- Des signes cutané-muqueux : urticaires, prurit, glossite, stomatite
- Des signes neurologiques : céphalées, vertiges, ataxie, somnolence, confusion mentale, convulsions ...
- A forte posologie ou en cas de traitement prolongé, on peut observer des leucopénies modérées (< 3000) réversibles à l'arrêt du traitement et des neutropénies (< 1500)

- **Des neuropathies sensitives périphériques** régressant à l'arrêt
- Coloration rouge brunâtre des urines → pigments hydrosolubles après métabolisme

2 Anti-amibiens de contact :

Tiliquinol + Tilbroquinol INTETRIX®

Il se présente sous forme de gélules à 200mg de tilbroquinol + 100 mg de tiliquinol.

- **Structure :** hydroxyquinoléines.
- **Propriétés :** Dérivé de l'hydroxy-8-quinoléine, l'INTETRIX est un **antiseptique intestinal** ayant une action amoebicide de contact sur les formes végétatives d'*Entamoeba histolytica*, un effet antibactérien sur de nombreux germes intestinaux mais aussi une action antifongique, notamment sur *Candida albicans* et une action sur *Vibrio cholerae*.
- **Indications :**
 - Peut être utilisé comme antiseptique intestinal
 - **Amibiase intestinale :** en complément d'un amoebicide tissulaire dans l'amibiase aiguë ou isolement chez les porteurs sains d'amibes intraluminales (4 gél/j par cure de 10j)
 - Antibactérien pour diarrhées aiguës / infections par germes intestinaux pathogènes en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs
 - Antifongique sur *Candida albicans*
 - Vibriolytique.
- **Posologies :**
 - Amibiase chronique :
 - 4 gélules/j par cure de 10 J ;
 - Ne pas prolonger le ttt au delà de 4 sem car : atteinte nerf optique, risque neuropathies périphériques, atteintes nerveuses.
 - Soit seul chez porteurs sains.
 - Soit en complément d'1 amibicide tissulaire dans amibiase dysentérique
 - Amibiase intestinale aiguë : 4 à 6 gélules / J.
- **IAM :** ne doit pas être prescrit en assoc avec d'autres médics dérivés de l'hydroxyquinoléine.
- **EI :**
 - Atteinte du nerf optique quand ttt prolongé
 - Et neuropathie périphérique quand ttt prolongé
 - élévation modérée des transaminases

Anthelminthiques intestinaux

Les principaux helminthes à tropisme intestinal sont l'oxyurose, l'ascaridiose, la trichocéphalose, l'ankylostorniose, l'anguillulose, les bilharzioses à *Shistosoma mansoni* et *Shistosoma intercalatum*, le taeniasis et plus rarement les distomatoses intestinales à *Fasciolopsis buski*.

1. Anti-Plathelminthes :

Plathelminthes = vers plats :

- Les Cestodes : Taenia
- Les Trématodes : Schistosomes

1.1 Cestocides :

1.1.1 Niclosamine TREDEMINE®

Il existe sous forme de comprimés à 500 mg

- Mode d'action :

Ce taeniicide intervient dans le métabolisme hydrocarboné du parasite en bloquant le cycle citrique, d'où l'accumulation d'acide lactique et la mort du taenia. Il entraîne la mort du parasite dans l'intestin même. (= blocage du métabolisme du vers en divers points)

- Pharmacocinétique :

- Absorption :
 - Il ne traverse pratiquement pas la barrière intestinale → action de contact
 - Les boissons alcoolisées et alcalines comme un certain nombre de médicaments favorisent son absorption. (→ éviter alcool pdt le ttt et 24h après)
- Elimination : par les selles sous forme inchangée

- Indications et posologie :

Le traitement doit être pris à **jeun** et les comprimés doivent être mastiqués lentement et déglutis avec très peu d'eau. Il faut attendre 3 h après la dernière prise médicamenteuse pour manger ou boire. Il faudra éviter toutes boissons alcoolisées durant les 24 h suivant le traitement.

- Taeniasis à *Taenia saginata*, *Taenia solium* et botriocéphale :
 - 2 cp à 500 mg le matin à jeun, puis 2 cp une heure plus tard : chez l'adulte et >7 ans,
 - enfant de 2 à 7 ans: ½ dose
 - enfants < 2 ans: 1/4 de dose

Le taenia sera rejeté soit entier soit le plus souvent fragmenté dans les selles du jour suivant. Il est donc difficile de le retrouver.

- Contre-indications :

A éviter au cours de la grossesse par précaution.

- Effets indésirables :

Les incidents d'intolérance sont rares et fugaces : nausées, vomissements, gastralgies.

1.1.2 Praziquantel BILTRICIDE® :

Il se présente sous forme de comprimés à 600 mg

- Mode d'action :

C'est une pyrazinoisoquinoléine active sur la plupart des trématodes par tétanisation de la musculature des vers adultes dont les téguments se vacuolisent rapidement. Il provoque un afflux massif de calcium dans les cellules. (modification de la perméabilité cellulaire du tégument au Ca)

- Pharmacocinétique :

Rapidement absorbé, la concentration sérique maximale est atteinte 1 à 3 h après la prise. Le praziquantel est totalement métabolisé. Plus de 80% de la dose administrée est éliminé en 4 j par voie rénale, dont 90% au cours des 1ères 24 h.

- Indications et posologie :

- Toutes les bilharzioses : dose unique de 40 mg/kg sur 1 j de traitement pour toutes les espèces sauf pour *S. japonicum* traité à la posologie de 60 mg/kg en 2 prises.
- Distomatoses à *Clonorchis sinensis* et *Opistorchis* (douve hépatobiliaires) et *Paragonimus westermani* (douve pulmonaire) à la posologie de 75 mg/ kg sur 1 à 2j.
- Taeniasis à *Taenia saginata* et *Taenia solium* : 10mg/kg en une prise.

- Contre-indications : déconseillé au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et pdt l'allaitement
- IAM : concentration sérique réduite en cas d'assoc à la Dexaméthasone
- EI : bien toléré, bénins :
 - Céphalées, vertiges
 - Troubles digestifs : N, V, douleurs abdo

1.2 Trématocides :

1.2.1 Praziquantel :

ttt des Distomatoses pulmonaires et hépatobiliaires

1.2.2 Triclabendazole EGATEN® :

- Méca d'action : cf Benzimidazolés
- Cinétique : bonne résorption digestive (passage vers le foie)
- Indications : ttt de la fasciolose à *Fasciola hepatica* → prise unique
- EI :
 - Effets généraux : fièvre, sudation, vertiges
 - Effets digestifs : douleurs abdo (difficile à différencier des symptômes)
 - Effets cutanés

2 Anti-Nemathelminthes :

Nématodes = vers ronds

2.1 Benzimidazolés :

2.1.1 Flubendazole FLUVERMAL® : chef de file

Il se présente sous forme de comprimés à 100mg et de suspension buvable à 30mg/ml.

- Mode d'action :

Dérivé du benzimidazole, il agit en inhibant l'absorption de glucose des nématodes intestinaux (oxyure, ascaris, trichocéphale, ankylostomes) mais aussi des cestodes et leurs larves intratissulaires ; ce qui entraîne une baisse du glycogène endogène, qui elle-même provoque une chute de l'ATP indispensable à la vie et à la reproduction du parasite. Il y a blocage des fonctions microtubulaires (inhibition de la polymérisation) par sa forte affinité pour la β -tubuline parasitaire des cellules du vers ; s'oppose aux mitoses.

- **Pharmacocinétique :**

Sa résorption digestive est faible et la majeure partie (80%) de la dose ingérée est éliminée avec les selles sous forme inchangée, tandis que l'élimination urinaire est très faible.

- **Indications et posologie :**

- Oxyurose : 100 mg, en prise unique, à renouveler 15 à 20 j après. (traiter toute la famille)
- Ascariase, ankylostomose, trichocéphalose : 100 mg matin et soir pendant 3 j.
- Pas besoin de jeuner ou de purge
- Comprimé avec un peu d'eau ou à croquer, pendant les repas. Sinon suspension buvable

- **Contre-indications et effets indésirables :**

- Les contre-indications du FLUVERMAL sont la grossesse et l'allaitement.
- Les effets indésirables sont rares (car faiblement résorbés), il s'agit de troubles digestifs (nausée, diarrhées, gastralgies ...)

2.1.2 **Albendazole ZENTEL® :**

Il se présente sous forme de comprimés à 400 mg et sous forme de suspension buvable à 4%.

- **Mode d'action :**

Antihelminthique, l'albendazole, dérivé des benzimidazolés, exerce un effet anti-parasitaire sur les nématodes et la plupart des cestodes. Il agit en inhibant la polymérisation des tubulines, bloquant ainsi l'absorption du glucose par les parasites et provoquant leur mort.

- **Pharmacocinétique :** idem flubendazole

- **Indications et posologie :**

- Oxyurose : la posologie est de 400 mg en prise unique répétée 7 j plus tard chez l'adulte et de 100 mg chez l'enfant en prise unique répétée 7 j plus tard.
- L'ascaridiose, l'ankylostomose et la trichocéphalose : la posologie pour l'adulte et l'enfant > 2ans est de 400mg en prise unique.
- L'anguillulose et le taeniasis : la posologie pour l'adulte et l'enfant >2ans est de 400mg/j pendant 3j.

Pour le taeniasis, le traitement par l'albendazole n'est envisagé qu'en cas de parasitoses associées sensibles à l'albendazole.

- **Contre-indications :** Grossesse (embryotoxique et tératogène) et allaitement.

- **Effets indésirables :** Ils sont rarement observés, il peut s'agir de troubles gastro-intestinaux et de céphalées.

2.1.3 **Mébendazole VERMOX® :**

= autre benzimidazolé, faiblement résorbé par voie digestive

Utilisé pour le ttt de l'ascaridiose (pdt 3j)

2.1.4 Thiabendazole MINTEZOL® :

- **Mode d'action :**

Le thiabendazole, outre son activité antitubuline, inhibe la fumarate réductase mitochondriale des parasites. Il est efficace contre la plupart des nématodes, y compris contre leurs larves et leurs oeufs, présents dans le tube digestif des animaux domestiques. Il est largement utilisé en médecine vétérinaire.

- **Cinétique :** résorption digestive rapide et importante. Elimination urinaire sous forme de métabolites

- **Indications :**

En médecine humaine, le thiabendazole, qui est absorbé par le tube digestif, est utilisé dans le traitement des nématodoses graves à localisation tissulaire, telles que la trichinose (*Trichinella spiralis*), la strongyloïdose ou anguillulose, la toxocarose appelée Larva migrans viscerale, provoquée par l'invasion des viscères de l'homme par des larves de nématodes d'origine canine ou féline.

- **EI :** ils sont plus importants du fait de son passage systémique. On a rencontré quelques cas graves de troubles neurologiques.

2.1.5 Pour tous les Benzimidazolés :

- **CI communes :**

- 1^{er} trimestre de la grossesse : effet tératogène des imidazoles
- éviter l'alcool → effet antabuse

2.2 Pipérazine VERMIFUGE SORIN® : Sol buv

- **Mécanisme :** diminue la mobilité du ver. Va être éliminé par les selles.
- **Indications :** actif sur oxyures et ascaris (500mg/kg/j)
 - Oxyurose : 2 cures de 7 jours espacées de 15-20 jours
 - Ascariodose : 1 cure de 3 à 5 jours
- **EI :** peu, sauf dans certaines conditions.
 - Nausées, vomissements, diarrhées.
 - Troubles neurologiques rares mais pvt être graves : résultant d' 1 surdosage volontaire ou d' 1 défaut d'élimination.
 - Myoclonies (spasmes musculaires), crises convulsives, vertiges, troubles visuels,
- **CI :** Insuffisance rénale, hépatique. Chez le patient épileptique mais pas chez la femme enceinte.
- **IAM :** Pyrantel (antagonisme) → CI

2.3 Pamoate de Pyrantel COMBANTRIN®, HELMINTHOX® :

COMBANTRIN : se présente sous forme de cp à 125 mg et de suspension buvable à 5%.

HELMINTHOX : cp enrobés à 125mg : 250 mg ou susp buv

Mécanisme d'action :

Antihelminthique actif sur *Enterobius vermicularis*, *Ascaris Lumbricoides* et les ankylostomes qui agit par blocage neuro-musculaire. Par son action, il immobilise les ascaris et provoque leur expulsion sans excitation ni stimulation de la migration des vers. Au niveau de l'intestin, il agit sur les formes matures et immatures des helminthes sensibles. Les larves de vers en migration dans les tissus ne sont pas atteintes.

Pharmacocinétique :

La résorption intestinale est faible et le taux plasmatique maximal est atteint à 3 h.

Après administration orale, 50% du produit est excrété inchangé dans les selles et moins de 7 % est éliminé dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

- **Indications :**

- Oxyurose et ascarirose à raison de 1 cp ou 1 c. mesure / 10 kg en prise unique. Pour éviter une auto-réinfestation, on prescrira une 2ème cure 2 ou 3 semaines plus tard dans l'oxyurose.
- Ankylostomiase : en cas d'infestation légère par *Ankylostoma duodenale*, on peut le prescrire à la posologie de 10 mg/kg en 1 prise. En cas d'infestation sévère par les ankylostomes, on prescrit une dose double de 20 mg/kg/j pendant 2 à 3 j.

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité connue au produit
- Il est recommandé de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte, chez la femme qui allaite et en cas d'atteinte hépatique préexistante.

- **Effets indésirables :**

Très rares, il peut s'agir de troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements ...) et exceptionnellement de céphalées, vertiges, somnolence, insomnie ...

2.4 Pyruvium embonate POVANYL® :

Il se présente sous forme de comprimés à 50 mg et sous forme de suspension buvable.

- **Mode d'action :**

Colorant dérivé des cyanines, c'est un oxyuricide qui tapisse les parois du tube digestif et plus particulièrement de l'intestin grêle.

- **Cinétique :** Il n'est pratiquement pas absorbé par le tube digestif

- **Indication :**

- Il est uniquement indiqué dans l'**oxyurose** à la posologie de 1 cp/ 10 kg de poids en une prise unique ou 5 mg/kg. En cas d'infestation massive, cette cure doit être renouvelée le lendemain.

- **EI :**

- En raison de ses propriétés tinctoriales, il confère une coloration rouge aux selles.
- Il engendre très rarement des effets indésirables tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales ...

3 Autres Nématocides :

Ivermectine STROMEKTOL® :

Il se présente sous forme de comprimés à 6 mg.

Son utilisation principale est avant tout l'onchocercose à *Onchocerca volvulus*. Cependant, il est parfois employé hors AMM pour le traitement de certaines nématodoses intestinales, c'est pourquoi, il est traité dans cette question.

- **Mode d'action :**

L'ivermectine stimule la libération du neurotransmetteur inhibiteur, le GABA, à partir des terminaisons nerveuses présynaptiques. Elle inhibe donc chez les nématodes la transmission des

influx allant des interneurons du cordon ventral aux neurones moteurs. L'ivermectine ne pénètre pas dans le SNC des mammifères.

- **Pharmacocinétique :**
 - La résorption digestive est rapide et le pic de concentration plasmatique est atteint environ 4 h après administration.
 - L'ivermectine est métabolisée et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement dans les fécès durant environ 12 j.
 - Sa $1/2$ vie plasmatique est de 12 h et celle des métabolites est de 3 j

- **Indications et Posologie :**
 - Essentiellement, l'onchocercose à *Onchocerca volvulus*
 - Indication hors AMM : anguillulose à la posologie de 2 cp en prise unique.

- **Contre-indications :**
 - Hypersensibilité connue au produit.
 - Prescription non recommandée chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement, ainsi que chez l'enfant de moins de 5 ans.

- **Effets indésirables :**
 - Dans le cadre du traitement de l'onchocercose, l'ivermectine peut engendrer des réactions d'hypersensibilité liées à la mort des microfilaires (la réaction de Mazotti avec prurit, conjonctivite, arthralgies ...)
 - Des effets secondaires ophtalmologiques peuvent apparaître à type de sensation anormale dans les yeux, d'œdème de la paupière .. Une somnolence et des modifications non spécifiques de l'ECG ont été rapportées. Parfois, éosinophilie transitoire, élévation des transaminases.