

## Le triclabendazole

Boulliat C<sup>1</sup>, Wolf A<sup>1</sup>, Gaillard K<sup>1</sup>, Oliver M<sup>2</sup>

1. Service de Pharmacie Hospitalière

2. Fédération des laboratoires Hôpital d'Instruction des Armées Laveran  
Marseille, France

*Med Trop* 2010; **70** : 341-342

**RÉSUMÉ** • Le triclabendazole est indiqué chez l'homme dans le traitement de la fasciolose, maladie cosmopolite. Le traitement est simple et globalement bien toléré. Les années 90 ont vu apparaître des résistances croissantes au médicament. La recherche s'oriente donc vers de nouvelles drogues, en particulier l'artésunate.

**MOTS-CLÉS** • Triclabendazole. Fasciolose. Thérapeutique.

### TRICLABENDAZOLE

**ABSTRACT** • Triclabendazole is indicated for treatment of human fascioliasis, a widespread disease. Treatment is straightforward and generally well tolerated. However, increasing resistance to this therapy has been observed since the 1990s. Research is being carried out to develop new medications with special interest in artesunate.

**KEY WORDS** • Triclabendazole. Fascioliasis. Therapy.

La fasciolose, ou distomatose hépatique, est une maladie parasitaire due aux grandes douves du foie (*Fasciola hepatica* et *Fasciola gigantica*), trématodes colonisant les voies biliaires. *Fasciola hepatica* est cosmopolite; *Fasciola gigantica* est retrouvée au Tchad, en République Centre Africaine, au Cameroun, à Madagascar, en Orient et à Hawaï. La contamination se fait par ingestion de métacercaires présents sur des végétaux aquatiques crus (cresson, menthe, salade). En phase d'invasion, la fasciolose se traduit par une hépatite toxico-infectieuse avec fièvre modérée et altération de l'état général. En phase d'état, l'envahissement des canaux biliaires par les vers adultes se traduit par une anorexie, une asthénie, des troubles digestifs, une hépatomégalie douloureuse, un ictère rétionnel et parfois une angiocholite. La chirurgie de drainage des voies biliaires est parfois nécessaire en cas d'ictère rétionnel prolongé, d'abcès ou d'angiocholite ne cédant pas au traitement médical.

En France, depuis l'arrêt de commercialisation de la Déhydroémétine® en 1995, il n'existait plus de médicament actif. Le triclabendazole, alors réservé à la médecine vétérinaire (Fasinex®), a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché

(AMM) dans cette indication en 2003. Il est actuellement le seul médicament commercialisé en France (Egaten®) pour le traitement chez l'homme de la fasciolose. Il figure sur la liste des médicaments essentiels, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (15<sup>e</sup> édition, mars 2007).

Rappelons que le praziquantel (Biltricide®) n'est que peu efficace contre la fasciolose à *Fasciola hepatica*.

### Caractéristiques pharmacocinetiques mécanisme d'action

Le triclabendazole est un dérivé benzimidazolé rapidement absorbé après administration orale. Il subit un effet de premier passage hépatique important durant lequel se forme un métabolite sulfoxyde actif. Le pic sérique survient deux heures après la prise orale. Il n'est pas rapporté de variabilité inter et intra-individuelle. Le triclabendazole est lié à 96,7 % aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine); son métabolite sulfoxyde se fixe à 99 % sur les protéines plasmatiques. Une amélioration de la biodisponibilité a été observée si la prise a lieu après un repas, avec un pic sérique plus précoce que ce soit pour le métabolite sulfoxyde ou pour la molécule native.

La pharmacocinétique du médicament chez les patients âgés, les insuffi-

sants hépatiques et/ou rénaux n'a pas été étudiée. Le triclabendazole et son métabolite sulfoxyde ont des propriétés d'inhibition enzymatiques du cytochrome P450 sans interaction décrite à ce jour chez l'homme.

Le mécanisme d'action du triclabendazole n'est pas totalement élucidé. Il exerce une activité parasiticide sur les formes immatures et adultes des douves *Fasciola hepatica* et *Fasciola gigantica*, mais ne possède aucune action contre les nématodes (1). Le métabolite sulfoxyde, est responsable de la majeure partie de l'action parasiticide (2).

### Indications, contre-indications, posologie

#### Présentation

Inscrit sur la liste I des substances vénéneuses (médicament à prescription obligatoire), le triclabendazole se présente en boîte de 4 comprimés sécables de 250 mg, commercialisée par le laboratoire Novartis.

#### Posologie

La posologie recommandée est de 10 mg/kg chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, à administrer en une prise unique de préférence après le repas. Si l'infestation

• Correspondance : manuela.oliver@santarm.fr  
• Article reçu le 17/03/10, définitivement accepté le 31/03/10.

est sévère, une deuxième dose de 10 mg/kg dans les 12 à 24 heures suivantes peut être envisagée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. L'administration d'un traitement antispasmodique pendant les 5 à 7 jours suivant le traitement peut réduire la douleur résultant de l'élimination des parasites morts.

### Mises en garde et précautions d'emploi

Le rapport bénéfice/risque du traitement n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans, l'insuffisant rénal et/ou hépatique et chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc ou des antécédents de symptômes évocateurs de QT long. En effet, il a été observé chez l'animal un allongement de l'intervalle QTc après administrations répétées de triclabendazole. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'effet tératogène avec le triclabendazole lors des essais sur l'animal, d'autres dérivés benzimidazolés tels que le flubendazole ou l'albendazole sont tératogènes. Par précaution, le triclabendazole ne sera donc utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité, de préférence après le premier trimestre de la grossesse. Chez la femme allaitante, l'allaitement sera interrompu pendant 72 heures après la prise du traitement. Le triclabendazole sera utilisé avec prudence chez les sujets présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase en raison du risque potentiel d'hémolyse.

### Contre-indications

Le triclabendazole est contre-indiqué en association avec le cisapride (Prépuksid® stimulant de la motricité

intestinale utilisé en pédiatrie), le pimozide (Orap® antipsychotique) et la quinidine (dérivés quinidiniques prescrits comme antiarythmiques) car il existe un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

L'association à l'ergotamine (Gynergène®) ou à la dihydroergotamine (Seglor®) peut induire un ergotisme avec une possible nécrose des extrémités. Dans ces deux cas, il convient de respecter un intervalle de 24 heures entre l'arrêt du triclabendazole et la prise des médicaments précédemment cités. Le traitement sera alors réalisé en hospitalisation pour une surveillance clinique et cardiologique (électrocardiographie).

Enfin, le triclabendazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients entrant dans la formulation du médicament.

### Effets secondaires

Le triclabendazole est globalement bien toléré. Les effets indésirables résultent plus de l'action du médicament sur les parasites que de la toxicité intrinsèque du médicament. Ces effets peuvent être majorés si la charge parasitaire est élevée. Ainsi, plus de 10% des patients présentent une sudation et des douleurs abdominales. Les sensations de malaise pouvant associer fièvre, douleur thoracique, vertige et céphalées sont fréquentes. De même, 1 à 10% des patients traités par triclabendazole ont présenté un ou plusieurs des symptômes suivants : dyspnée, toux, urticaire, diarrhées, perte d'appétit, nausées, vomissements, ictère ou colique hépatobiliaire. Le bilan hépatique peut être perturbé (3).

### Nouveautés

Ces dernières années, un nombre croissant de résistance au triclabendazole a été rapporté (4). Observés pour la première fois dans les années 90 en Australie, des cas de résistance chez l'animal ont été identifiés en Europe de l'Ouest, notamment en Espagne. Ils seraient liés à une diminution de la biodisponibilité du triclabendazole chez la douve du foie par surexpression de la P-glycoprotéine, impliquée dans les phénomènes de multirésistance aux médicaments. Dans ce contexte, l'association du triclabendazole à des inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que l'ivermectine permettrait de rendre de nouveau sensibles des parasites résistants au triclabendazole. La recherche s'oriente également vers le développement de nouvelles drogues telles que les dérivés de l'artémisinine. A ce titre, l'artésunate présente un excellent profil. Le taux de réponse à trois mois est satisfaisant bien qu'inférieur à celui obtenu avec le triclabendazole (5). L'efficacité de l'artéméter (Paluther®) a également été étudiée chez l'animal ; il est inefficace si administré par voie orale ; par voie injectable, il se révèle actif sur les formes adultes et immatures de *Fasciola* mais à des doses très supérieures à celles utilisées dans le traitement du paludisme (6).

Si l'efficacité de l'artésunate a été démontrée chez l'homme au Vietnam, se pose le problème de l'utilisation d'un tel médicament dans des pays où le paludisme est endémique. En effet, une administration « abusive » de ce principe actif pourrait induire une résistance des espèces plasmodiales (2). ■

### RÉFÉRENCES

- Couturier F, Hiar I, Hansmann Y, Christmann D. Place du triclabendazole dans le traitement des fasciolases hépatiques. *Med Mal Infect* 1999; 29 : 753-7.
- Fairweather I. Triclabendazole progress report, 2005-2009 : an advancement of learning? *J Helminthol* 2009; 83 : 139-50.
- Bohand X, Edouard B, Maslin J. Médicaments anthelminthiques. EMC – Maladies infectieuses. 8-006-G-10 2004; 221-33.
- Brennan GP, Fairweather I, Trudgett A, Hoey E, McCoy, McConville M, et al. Understanding triclabendazole resistance. *Exp Mol Pathol* 2007; 82 : 104-9.
- Hien TT, Truong NT, Minh NH, Dat HD, Dung NT, Hue NT et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78 : 388-92.
- Keiser J, Rinaldi L, Veneziano V, Mezzino L, Tanner M, Utzinger J et al. Efficacy and safety of artemether against a natural *Fasciola hepatica* infection in sheep. *Parasitol Res* 2008; 103 : 517-22.