

# La nitazoxanide dans le traitement de la diarrhée à *Cryptosporidium* chez les patients atteints du sida

J.F. Rossignol\*

**RÉSUMÉ.** *Cryptosporidium parvum* est un protozoaire coccidié, intracellulaire, reconnu depuis peu comme une cause importante de diarrhée, en particulier chez les enfants et les sujets immunodéprimés comme les sidéens. Le portage peut être asymptomatique. Les manifestations cliniques sont nombreuses ; elles comprennent chez les sujets immunocompétents une diarrhée spontanément résolutive, et, chez les enfants sous-alimentés ou les sidéens, une diarrhée aiguë ou chronique pouvant mettre en cause le pronostic vital. Jusqu'à ces dernières années, nous ne disposions d'aucun traitement efficace. Chez les sujets immunodéprimés, la nitazoxanide, antibiotique de la famille des thiazolidés, a fait la preuve d'une bonne activité antiparasitaire sur *Cryptosporidium parvum*. L'éradication du parasite entraîne généralement la résolution du syndrome diarrhéique chez la plupart des patients, notamment ceux dont le compte de CD4 excède 50/mm<sup>3</sup>. Le traitement nécessite la prise quotidienne de 1 000 à 2 000 mg pendant deux à six semaines, mais il semble que le médicament soit souvent utilisé en prophylaxie afin de prévenir une réinfection. La nitazoxanide est bien tolérée, et l'on n'observe que peu d'effets secondaires, d'ailleurs sans gravité, pour la plupart digestifs ou cutanés.

**Mots-clés :** VIH - Sida - Cryptosporidiose - Nitazoxanide.

**D**écrite pour la première fois par Rossignol et Cavier en 1975 (1), la nitazoxanide est un dérivé salicylanilé de l'aminonitrothiazole et est désormais répertoriée comme le premier antibiotique de la série des thiazolidés. Ce composé est actif contre un grand nombre de parasites et de bactéries affectant l'homme et les animaux. Sont sensibles à la nitazoxanide les protozoaires flagellés, ciliés, coccidiés tels que *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* et *Cyclospora cayentanensis*, microsporidiés tels que *Enterocytophaga intestinalis* et *Vittafolium cornae*, ainsi que les amibes. Elle est aussi active sur les cinq nématodes et les quatre cestodes intestinaux et sur le trématode *Fasciola hepatica*. Enfin, la nitazoxanide est active sur les cinq espèces de *Schistosomes* (2-6). Les études récentes de Dubreuil et coll. ont démontré que la nitazoxanide et son principal métabolite (la désacétyl-nitazoxanide) sont efficaces in vitro sur un grand nombre de bactéries anaérobies strictes ou facultatives et sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la métiline lorsqu'elles sont cultivées en anaérobiose (7). Enfin elle est active sur des souches d'*Helicobacter pylori*, résistantes ou non au métronidazole. Son mécanisme d'action commence à être élucidé en utilisant *Helicobacter pylori* comme organisme test (8, 9).

## CRYPTOSPORIDIOSE DIGESTIVE

Tyzzer a découvert *Cryptosporidium parvum* dans l'intestin d'une souris en 1912, mais son cycle parasitaire n'a été élucidé qu'en 1986 par Current (10, 11). Il infecte une grande diversité d'animaux comme la souris, le rat, le cochon d'Inde, le lapin, la volaille, le macaque, le porc, l'agneau ainsi que le cheval, et on le considère comme un pathogène de première importance chez les animaux d'élevage comme les porcs et le bétail. Au début des années 80, les autorités américaines considèrent *Cryptosporidium parvum* comme une menace importante pour les enfants dans les crèches (12), tandis que des études récemment conduites en Amérique latine indiquent que chez les enfants âgés de 0 à 60 mois, *Cryptosporidium parvum* est responsable de 11 % des cas de diarrhée au Venezuela (13) et de 6 % des cas au Mexique (14). Sa transmission suit un mode oro-fécal par le biais de l'eau et des aliments contaminés et s'exerce de trois manières : de personne à personne, des animaux à leurs propriétaires et des patients au personnel médical. Soixante-cinq à 87 % des eaux de surface aux États-Unis sont infestées d'oocystes de *Cryptosporidium parvum*, et l'eau potable a été responsable d'épidémies de gastroentérites affectant 13 000 personnes dans un comté de Géorgie (15), et 400 000 personnes lors de la trop célèbre épidémie de diarrhées à Milwaukee (16).

L'ingestion d'oocystes de *Cryptosporidium parvum* entraîne, après une courte incubation d'une durée moyenne de 5 jours (2 à 14 jours), un syndrome diarrhéique spontanément résolutif chez les patients immunocompétents pouvant durer de 5 à 14 jours. Quant aux patients immunodéprimés, notamment ceux

\* Department of Medical Microbiology & Immunology, University of South Florida, College of Medicine, MDC 10, 12901 Bruce B. Downs Boulevard, Tampa, Florida 33612-4799, États-Unis.

atteints du sida, les symptômes sont identiques mais plus aigus, et deviennent généralement chroniques avec des périodes de rémission spontanée. Ils peuvent dans certains cas être cause de décès.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La pharmacologie clinique de la nitazoxanide a été étudiée sur douze volontaires sains, puis sur vingt-huit sidéens atteints de cryptosporidiose. La première étude conduite sur six volontaires sains a porté sur l'évaluation de la tolérance clinique, cardiovasculaire, hématologique et biochimique d'une prise unique de 500 mg de nitazoxanide administrée par voie orale après un repas. Son profil métabolique a été étudié par chromatographie liquide à haute pression (CLHP) en tentant d'identifier la nitazoxanide elle-même et ses métabolites potentiels comme la désacétyl-nitazoxanide, l'aminonitrothiazole, les acétylsalicylates, salicylates, gentisates et salicylurates dans le plasma et dans l'urine pendant les 72 heures suivant l'absorption du médicament. Le seul composé susceptible d'être mesuré est la désacétyl-nitazoxanide qui atteint, entre 2 et 6 heures après l'administration de la nitazoxanide, un Cmax de 1,9 mg/l (pour une fourchette entre 1,1 et 2,5) avec une aire sous la courbe (ASC) comprise entre 3,9 et 11,3 mg x h/l. Sa demi-vie d'élimination est de 1,03 à 1,60 heure. La désacétyl-nitazoxanide est fortement liée aux protéines du plasma, et 8 % seulement de la dose orale administrée est retrouvée dans l'urine, dont 5 % sous forme de désacétyl-nitazoxanide, 3 % sous forme de salicylurate et 0,1 % sous forme d'aminonitrothiazole. In vitro, la nitazoxanide est immédiatement hydrolysée en désacétyl-nitazoxanide par les estérases du plasma (17).

Une seconde étude a été réalisée chez six volontaires sains auxquels on a administré une prise unique de 500 mg de nitazoxanide marquée par 2,9 Mbq de <sup>14</sup>C. Des prélèvements de sang, d'urine, de selles et d'air expiré ont été effectués pendant les 10 jours suivant l'absorption du médicament et le niveau de radioactivité de ces échantillons a été mesuré. De surcroît, la pharmacocinétique de la nitazoxanide fut étudiée dans le plasma et dans l'urine en la dosant par CLPH. Finalement, des échantillons de plasma, d'urine et de selles furent conservés pour une analyse approfondie du métabolisme de la nitazoxanide. La concentration de radioactivité dans le plasma culmine à 5,5 µg-eqv/g quatre heures après absorption de la dose, puis diminue lentement sans suivre une décroissance exponentielle. C'est pourquoi il est impossible d'estimer sa demi-vie d'élimination plasmatique. L'aire sous la courbe à 72 h (ASC 72 h) atteint 73 µg-eqv.h/g (pour une fourchette entre 44 et 121 µg-eqv.h/g). Comparée aux paramètres de la radioactivité, la concentration de nitazoxanide et de ses métabolites dans le plasma, mesurée par absorption dans l'UV après CLPH, apparaît assez faible avec le désacétyl-nitazoxanide culminant à 1,25 µmg-eqv/ml (mesure exprimée en µg-eqv de nitazoxanide) environ trois heures après absorption de la dose. Elle décroît ensuite avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 2,5 ± 1,7 heures.

Au terme de la période des prélèvements, soit 240 heures après absorption de la dose administrée, les concentrations urinaires

et fécales de radioactivité atteignent respectivement en moyenne 32 % et 66 % de la dose administrée. On ne trouve pas de radioactivité dans le dioxyde de carbone. L'excrétion urinaire cumulative de désacétyl-nitazoxanide varie entre 2,3 % et 7,6 % (soit une DS moyenne de 4,8 % ± 1,4 %) de la dose, ce qui concorde avec la première étude où seule la mesure CLPH fut utilisée. Ce métabolite de la nitazoxanide compte pour 15 % de la radioactivité totale restituée dans l'urine.

Les estérases du sérum métabolisent rapidement la nitazoxanide en désacétyl-nitazoxanide, métabolite actif qui est lui-même un peu plus tard glucuronocconjugué dans le sang. La désacétyl-nitazoxanide est très stable in vivo. Elle est éliminée telle quelle dans les selles et dans les urines, puis se scinde en produisant de l'acide salicylique métabolisé plus tard en acide salicylurique et en aminonitrothiazole (*J. Broekhuysen, 1996 ; communication personnelle*).

Une troisième étude de pharmacologie clinique fut conduite à l'université Cornell (New York) chez 28 patients sidéens présentant une diarrhée cryptosporidienne isolée. Le taux moyen de CD4 s'élevait à 37,5/mm<sup>3</sup> (intervalle entre 0 et 102). Ils furent répartis en quatre groupes de 7 patients. Le premier jour, ces patients prirent une dose unique de 500, 1 000, 1 500 et 2 000 mg de nitazoxanide dans chacun de ces quatre groupes respectivement. Du second au quatorzième jour inclus, les mêmes doses quotidiennes furent administrées, 500 mg une fois par jour, 500 mg deux fois par jour, 500 mg trois fois par jour et 1 000 mg deux fois par jour pour chacun des quatre groupes respectivement. Vingt-sept de ces 28 patients poursuivirent le traitement du quinzième au vingt-neuvième jour inclus, et 24 du trentième au quarante-deuxième jour. Tous furent hospitalisés le premier jour et soumis à des prises de sang à intervalles réguliers pour étudier la pharmacocinétique de la désacétyl-nitazoxanide dans le plasma après administration de nitazoxanide. Au quatorzième jour, des échantillons de sang furent à nouveau recueillis à intervalles réguliers pendant 8 heures afin de déterminer la pharmacocinétique d'absorption après 13 jours de traitement par la nitazoxanide. Il fut demandé aux patients de tenir un cahier quotidien décrivant la fréquence et la consistance de leurs selles ainsi que leur usage de médicaments anti-diarrhéiques. Pendant la durée du traitement, le bilan hebdomadaire comprenait un examen parasitologique semi-quantitatif des selles afin d'identifier et de compter les oocystes de *Cryptosporidium parvum*, une évaluation de l'efficacité clinique, des examens hématologiques et biochimiques sanguins et urinaires permettant de vérifier la tolérance du traitement. Le profil pharmacocinétique de la désacétyl-nitazoxanide après une prise unique de 500 mg est très similaire à celui observé dans la première étude décrite plus haut. La concentration de désacétyl-nitazoxanide dans le plasma augmente en proportion des doses administrées (500 mg, 1 500 mg et 2 000 mg), bien que la biodisponibilité apparente du groupe 1 000 mg soit deux fois supérieure à celle des autres groupes (p = < 0,005). Après administration des mêmes doses (500 mg une fois par jour, 500 mg deux fois par jour, 500 mg trois fois par jour et 1 000 mg deux fois par jour) pendant 13 jours consécutifs, les concentrations de désacétyl-nitazoxanide dans le plasma sont, dans tous les

groupes, d'un niveau semblable à celles observées après la prise initiale d'une seule dose. L'efficacité clinique montre essentiellement une réduction de la fréquence des selles chez 2 des 7 patients ayant reçu 500 mg une fois par jour (groupe 1 ; 29 %), 5 des 7 patients ayant reçu 500 mg deux fois par jour (groupe 2 ; 71 %), 1 des 7 patients ayant reçu 500 mg trois fois par jour (groupe 3 ; 14 %) et 2 des 7 patients ayant reçu 1 000 mg deux fois par jour (groupe 4 ; 29 %). De surcroît, une éradication ou une diminution substantielle du nombre d'oocystes de *Cryptosporidium parvum* est observée chez un patient du groupe 1 (14 %) et 2 des 7 patients des groupes 2, 3 et 4 (29 %). Quant à l'efficacité clinique ou parasitologique, on ne nota aucune différence statistiquement significative entre les quatre groupes en raison de la taille de chacun de ces groupes. Vingt-quatre des 30 patients (80 %) soumis à cette étude rapportèrent des effets secondaires dont la plupart résultaient d'infections opportunistes et/ou d'anomalies de laboratoires caractéristiques d'une cryptosporidiose dans le cadre d'un sida avancé. Seules deux éruptions cutanées furent considérées comme imputables à la nitazoxanide (18).

### Conclusion

Les sidéens atteints de cryptosporidiose tolèrent bien un prise unique pouvant atteindre 2 000 mg de nitazoxanide ou des doses quotidiennes de 2 000 mg pendant 42 jours consécutifs. Bien qu'elle ne soit pas linéaire, la pharmacocinétique de la nitazoxanide augmente en proportion de la dose administrée. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques des sidéens et des non-sidéens révèle que la séquence absorption/excrétion est similaire.

### ÉTUDES CLINIQUES

Une étude clinique de phase II fut réalisée à Bamako, au Mali, chez 18 patients hospitalisés pour un syndrome diarrhéique avec déshydratation massive dans un contexte de sida. Dix-sept de ces patients furent confirmés porteurs du virus VIH ; 12 étaient atteints de cryptosporidiose. La nitazoxanide leur fut administrée par voie orale, à raison d'un comprimé de 500 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours consécutifs. La nitazoxanide parvint à éradiquer ou à réduire à plus de 95 % le nombre d'oocystes de *Cryptosporidium parvum* chez 7 des 12 patients au 7<sup>e</sup> et au 14<sup>e</sup> jour après le début du traitement. La guérison du syndrome diarrhéique fut complète chez 4 de ces 7 patients. Le médicament se montra également efficace in vivo contre *Isoospora belli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana* et *Dicrocoelium dendriticum*. Le traitement par la nitazoxanide fut bien toléré. Il ne fut décelé aucune anomalie des données hématologiques et biochimiques sanguines et urinaires qui puisse être imputée à ce traitement. On constata de brefs épisodes de vomissements chez 3 patients, atteints de cryptosporidiose, cédant spontanément. Le traitement a été poursuivi et ces événements ne furent pas considérés comme résultant de l'administration de la nitazoxanide (19).

Une étude clinique de phase II-III en double aveugle contre placebo fut conduite à Mexico chez des patients sidéens atteints

de cryptosporidiose. Elle inclut 66 adultes dont l'analyse parasitologique des selles révélait la présence d'oocystes de *Cryptosporidium parvum*. Ces patients présentaient depuis au moins 2 semaines une diarrhée avec au moins 4 selles par 24 heures. Ils furent répartis en trois groupes recevant 500 mg deux fois par jour (groupe 1), 1 000 mg deux fois par jour (groupe 2) ou un placebo (groupe 3) pendant 14 jours consécutifs. Du 15<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour, les deux groupes sous traitement (groupes 1 et 2) reçurent un placebo, tandis que le groupe initialement traité avec le placebo (groupe 3) était divisé en deux groupes recevant respectivement 500 mg et 1 000 mg deux fois par jour. Des échantillons de selles, de sang et d'urine furent prélevés une fois par semaine. De surcroît, chaque patient fut soumis à un examen clinique complet avec évaluation du syndrome diarrhéique. Soixante-deux patients parvinrent au terme de l'étude, dont 24 dans le groupe 1, 18 dans le groupe 2 et 20 dans le groupe 3. Il y avait 59 hommes et 3 femmes. L'âge variait entre 21 et 60 ans pour une moyenne de 35 ans (DS : 8,59). Les taux moyens de CD4 des groupes 1, 2 et 3 atteignaient respectivement 94, 98 et 122, mais 42 des patients seulement présentaient un taux de CD4 inférieur à 200 avec une moyenne de 76, 74 et 94 respectivement pour les groupes 1, 2 et 3. L'efficacité du traitement fut évaluée aux 15<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours selon les critères suivants : coproparasitologie des selles (J0 et J15), consistance et fréquence des selles, douleur abdominale et tolérance alimentaire. Une analyse distincte fut effectuée chez les patients ayant rempli tous les critères de sélection et dépassé les deux premières semaines de traitement (cas des analyses effectuées le 15<sup>e</sup> jour) ou étant parvenus au terme du traitement (cas des analyses effectuées le 29<sup>e</sup> jour). Si l'on analyse les résultats de l'efficacité antiparasitaire de la nitazoxanide aux doses de 1 000 et 2 000 mg/j comparé au groupe placebo, et cela au 15<sup>e</sup> jour de l'essai, on obtient un résultat statistiquement significatif ( $p = 0,039$ ) où 73 % des patients dans les deux groupes traités ont été parasitologiquement guéris contre 43 % dans le groupe placebo. Si la même analyse est faite au 29<sup>e</sup> jour de l'essai, c'est-à-dire après deux semaines de traitement par placebo dans les deux groupes initialement traités par la nitazoxanide, et cela comparé aux résultats du groupe placebo, mais pris au 15<sup>e</sup> jour, c'est-à-dire avant le commencement du traitement par la nitazoxanide, les résultats de l'activité antiparasitaire montrent que, dans les groupes traités par la nitazoxanide, les patients présentant un examen parasitologique négatif des selles au 15<sup>e</sup> jour restent indemnes de parasites sous placebo aux 21<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> jours de l'essai. De plus, on obtient un taux de guérison parasitologique de 78 % dans les deux groupes initialement traités par la nitazoxanide versus 43 % dans le groupe placebo ( $p = 0,013$ ).

Dans les deux analyses, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux doses de nitazoxanide administrées. Sur le plan clinique, les résultats démontrent que la nitazoxanide est statistiquement active sur le syndrome diarrhéique quand elle est comparée à un placebo ( $p = 0,009$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les doses à 1 000 et à 2 000 mg ( $p = 0,22$ ). Enfin, l'analyse des résultats en fonction du degré d'immunodépression démontre clairement que le médicament fait preuve d'une efficacité para-

sitologique et clinique presque totale chez les patients dotés d'un nombre de CD4 supérieur à 50/mm<sup>3</sup>, mais bien plus modérée en dessous de 50/mm<sup>3</sup>. Dans ces cas, comme le suggèrent Davis et coll. (18), le traitement par la nitazoxanide est susceptible d'être poursuivi 4 à 6 semaines, voire de façon prolongée. D'autres parasites furent diagnostiqués chez les patients participant à cette étude : *Isospora belli* (8 cas), *Entamoeba histolytica* (5 cas), *Entamoeba coli* (3 cas), *Balantidium coli* (2 cas), *Giardia lamblia* (1 cas), *Endolimax nana* (2 cas), *Enterobius vermicularis* (1 cas), *Ascaris lumbricoides* (5 cas) et *Hymenolepis nana* (1 cas). Les deux doses de nitazoxanide se sont toutes deux montrées parfaitement efficaces en éradiquant les oocystes/cystes/trophozoïtes ou œufs de ces parasites contenus dans les selles de tous les patients soumis au traitement.

Depuis au moins 4 semaines avant leur participation à l'étude, 46 patients recevaient de la zidovudine seule ou combinée à d'autres inhibiteurs de la transcriptase inverse tels que zalcitabine, didanosine, stavudine ou lamivudine. Ne présentaient d'état stable que quatre patients sous associations d'inhibiteurs des protéases dans lesquelles figuraient ou non des inhibiteurs de transcriptase inverse, deux patients sous ritonavir-zidovudine-lamivudine, deux sous indinavir-zidovudine-lamivudine et un sous saquinavir-ritonavir. L'un d'entre eux abandonna le traitement. Rien n'indique que ces traitements interfèrent avec la nitazoxanide, ni qu'il existe une activité synergique contre *Cryptosporidium parvum*. La nitazoxanide fut très bien tolérée et seuls quelques effets secondaires gastro-intestinaux furent observés, tels que nausées, vomissements et douleurs épigastriques. Il est difficile de les attribuer à la cryptosporidiose ou à l'administration de la nitazoxanide. La tolérance biologique fut bonne (20).

Finalement, la nitazoxanide est utilisée aujourd'hui dans 76 centres cliniques aux États-Unis dans le cadre d'un protocole compassionnel. En octobre 1996, 155 patients sidéens atteints de cryptosporidiose avaient reçu 500 mg de nitazoxanide pendant au moins 4 semaines. Pour 139 d'entre eux, il s'agissait d'une intention de traiter (IT). Ce groupe, d'une moyenne d'âge de 37 ans, se composait de 128 hommes et 11 femmes dont 18 Noirs, 107 Caucasiens et 14 Hispaniques. La cryptosporidiose évoluait depuis 7 mois en moyenne, avec un taux médian de CD4 à 44/mm<sup>3</sup>. Trente-neuf autres patients suivaient un protocole d'étude clinique : 34 hommes et 5 femmes dont 4 Noirs, 29 Caucasiens et 6 Hispaniques, d'un âge moyen atteignant 36 ans. Leur maladie évoluait depuis en moyenne 6 mois avec un taux médian de CD4 à 50/mm<sup>3</sup>. Entre le début et la fin du traitement, une amélioration statistiquement significative du syndrome diarrhéique fut observée dans les deux groupes (le groupe en intention de traiter et protocole clinique) ( $p = 0,0001$ ). L'amélioration clinique en général se révéla encore plus intéressante. Elle montre que 48 % et 53 % des patients réagissent au traitement avec une réduction respectivement de 50% à 100% de leurs symptômes dans l'IT et le groupe protocole clinique respectivement. Enfin, il fut demandé aux patients de répondre à un questionnaire sur les changements intervenus dans leurs activités quotidiennes : nausées, vomissements, douleurs abdominales, urgences, inconti-

nences et défécations provoquant des réveils nocturnes. L'on observe une réduction significative de ces symptômes ( $p < 0,005$ ) chez tous ces patients, exception faite des vomissements. Une guérison parasitologique fut observée dans 93 % des cas, les patients ayant bénéficié d'examen de selles au début et à la fin du traitement. Comme au cours des autres études, la nitazoxanide fut très bien tolérée, et seuls neuf effets cliniques secondaires furent considérés comme résultant du traitement par la nitazoxanide (Robert Dudley ; communication personnelle).

## CONCLUSION

La nitazoxanide a été testée sur près de 250 patients atteints de cryptosporidiose digestive dans le cadre d'un sida. L'administration quotidienne de 2 doses de 500 mg ou 1 000 mg à intervalles de 12 heures pendant 14 à 42 jours s'est révélée efficace, tant sur le plan clinique que parasitologique, en éradiquant *Cryptosporidium parvum*. Cette efficacité clinique et parasitologique est démontrée par une étude clinique en double aveugle contre placebo. Il semble que tous les patients réagissent cliniquement et parasitologiquement à un traitement de 14 à 28 jours lorsque leur compte de CD4 excède 50/mm<sup>3</sup>. Cependant, en dessous de 50/mm<sup>3</sup>, entre 50 % et 60 % des patients répondent au traitement, et l'on ne sait pas avec certitude s'il y a bénéfice à traiter de façon prolongée. La nitazoxanide est très bien tolérée et l'on n'observe que quelques cas d'intolérances digestives et cutanées. Utilisé aux États-Unis depuis deux ans, ce médicament s'est montré efficace et bien toléré chez de nombreux patients sidéens. Grâce à son large spectre d'action sur les protozoaires et les helminthes et à son action antidiarrhéique, il est appelé à jouer un rôle plus important encore dans les pays en voie de développement où l'épidémie à VIH est omniprésente et où le prix des polythérapies anti-VIH ne permet leur utilisation que chez moins de 1 % des personnes séropositives.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rossignol J.F., Cavier R. New derivatives of benzamido 5-nitrothiazoles. *Chemical Abstract* 1975 ; 83 : 28216.
- Euzéby J., Prom Tep S., Rossignol J.F. Expérimentation des propriétés anti-helminthiques de la nitazoxanide chez le chien, le chat et les ovins. *Rev Med Vet* 1980 ; 131 : 687-96.
- Cavier R., Rossignol J.F. Étude pharmacologique de diverses associations d'antihelminthiques chez la souris. *Rev Med Vet* 1982 ; 133 : 779-83.
- Rossignol J.F., Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana*. *Am J Trop Med Hyg* 1984 ; 33 : 511-2.
- Cabello R.R., Guerrero R.L., Muñoz García M.R., Geyne Cruz A. Nitazoxanide, a new broad-spectrum antiparasitic in the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in 246 patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Sous presse.
- Rossignol J.F., Abaza H., Friedman H. Successful treatment of heavily infected human fascioliasis with nitazoxanide : a case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* Soumis pour publication.
- Dubreuil L., Houcke I., Mouton Y., Rossignol J.F. In vitro evaluation of activities of nitazoxanide and desacetyl-nitazoxanide against anaerobes and aerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 2266-70.
- Mégraud F., Occhialini A., Bouchard S., Birac C. Nitazoxanide. A possible alternative to metronidazole in the regimens aiming to eradicate *Helicobacter pylori*. *Communication at the American Gastroenterological Association*. Washington DC May 11-14, 1997.

9. Yamamoto Y., Hakki H., Friedman H., Okubo S., Shimaruma T., Hofman P.S., Rossignol J.F. Nitazoxanide, a nitrothiazolide antiparasitic drug, is a potent anti-*Helicobacter pylori* agent with anti-vacuolating toxin production activity. *Antimicrob Agents Chemother*. Soumis pour publication.

10. Tyzzer E.E. *Cryptosporidium parvum* (sp. nov.), a coccidium found in the small intestine of the common mouse. *Arch Für Protistenkunde* 1912 ; 26 : 394-413.

11. Current W.L., Reese N.C. A comparison of endogenous development of three isolates of *Cryptosporidium* in suckling mice. *J Protozool* 1986 ; 33 : 98-108.

12. Wolfson J.S., Richte J.M., Waldron M.A., Weber D.J., McCarthy D.M., Hopkins C.C. Cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1278-82.

13. Chacin-Bonilla L., Bonilla M.C., Soto-Torres L., Rios Candida Y., Sardina M., Emmanuels C., Parra A.M., Sanchez-Chavez Y. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Zulia State, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 365-9.

14. Enriquez F.J., Avila C.R., Santos J.I., Tanaka-Kido J., Vallejo O., Sterling C. *Cryptosporidium* infections in Mexican children : nutritional, enteropathogenic and diagnostic evaluations. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 254-7.

15. Hayes E.B., Matte T.D., O'Brien T.R. Large community outbreak of cryptosporidiosis due to contamination of a filtered public water supply. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1372-6.

16. MacKenzie W.R., Hoxie N.J., Proctor M.E. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 161-7.

17. Stockis A., Deroubaix X., Lins R., Jeanbaptiste B., Calderon P., Rossignol J.F. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. *Int J Clin Pharm Ther* 1996 ; 34 : 349-51.

18. Davis L.J., Soave R., Dudley R.E., Fessel J.W., Faulkner S., Mamakos J.P. Nitazoxanide in AIDS-related cryptosporidial diarrhea: an open-label safety, efficacy pharmacokinetic study. *J Infect Dis*. Soumis pour publication.

19. Doumbo O., Rossignol J.F., Pichard E., Traore H., Dembele M.M., Diakite M., Traore F., Diallo A.D. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidiosis in 24 AIDS patients with chronic diarrhea in Mali. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 637-9.

20. Hidalgo H., Higuera F., Feregrino M., Gomez U., Geyne A. Double-blind double placebo control study of cryptosporidial diarrhea in AIDS with nitazoxanide. *J Infect Dis*. Soumis pour publication.

À découper ou à photocopier

## ABONNEZ-VOUS !

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Dr, M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Adresse .....

Code postal .....

Ville .....

Pays .....

Tél. ....

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

Tarif 1998 / LI / Mensuel

### ABONNEMENT FRANCE / DOM-TOM et CEE

1 an / 580 F      2 ans / 940 F  
1 an / 290 F étudiants *joindre la photocopie de la carte*  
+ 60 F par avion pour les DOM - TOM

### ABONNEMENT ETRANGER / autre que CEE

1 an / 720 F      + 190 F par avion

### POUR RECEVOIR LA RELIURE

gratuite avec un abonnement ou un réabonnement  
140 F par reliure supplémentaire (*franco de port et d'emballage*)

### MODE DE PAIEMENT

par carte Visa      N°

Signature :      Date d'expiration

par chèque (*à établir à l'ordre d'EDIMARK*)

**EDIMARK - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux**

**Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : contact@edimark.fr**

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 à 6 semaines à réception de votre ordre. Un justificatif de votre règlement vous sera adressé quelques semaines après son enregistrement.

**Dans le cadre de la Formation Médicale Continue : ABONNEZ-VOUS !**

## ANNONCEURS

BAYER PHARMA (*Ciflox*), p. 136 ; EXPAND CONNEXION (*CIPI*), encart jeté ;  
ROCHE (*Rendez-vous Chicago, Rocéphine*), p. 98, 135 ; ROUSSEL (*Institutionnelle*), p. 120.

