Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 24 (1967)

Heft: 1

Artikel: Influence des doses thérapeutiques du CIBA 32644-Ba sur l'hématopoïèse des patients atteints de bilharziose et d'amibiase

Autor: Doyen, A. / Léonard, J. / Mbendi, S.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-311456

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Département de Médecine Interne (Prof. J. Sonnet), Université Lovanium,
Kinshasa, République du Congo

Influence des doses thérapeutiques du CIBA 32644-Ba* sur l'hématopoïèse des patients atteints de bilharziose et d'amibiase

Par A. DOYEN, J. LÉONARD, S. MBENDI et J. SONNET **

Introduction

Le nitrothiamidazole ou CIBA 32644-Ba, est sans aucun doute une arme nouvelle très efficace destinée à rendre de grands services dans la thérapeutique de la bilharziose et de l'amibiase (1). Bien que le CIBA 32644-Ba utilisé le plus souvent avec succès chez plus de 2000 patients ne semble pas provoquer de désordres hématologiques (1), il a semblé utile de contrôler cette première impression par une étude plus approfondie. Il convient en effet d'apprécier si les doses thérapeutiques efficaces (25 à 30 mg par kg et par jour, pendant 7 à 10 jours), entraînent ou non des risques d'hypoplasie médullaire ou d'hémolyse chez les patients traités.

L'influence des doses thérapeutiques du nitrothiamidazole sur la moelle osseuse chez l'homme doit être précisée en raison de certaines observations faites chez le chien. Au cours d'épreuves de toxicité à long terme, le nitrothiamidazole provoque de graves désordres hématologiques chez cet animal. Chez la moitié des animaux testés, le CIBA 32644-Ba, administré à la dose de 30 mg par kg et par jour, se montre toxique pour la moelle osseuse entre les 16e et 46e jours de l'essai. Il apparaît chez la moitié des chiens ainsi traités une anémie et une diathèse hémorragique attribuables à une hypoplasie de la moelle osseuse (2). La sensibilité du chien paraît particulière car des symptômes d'intoxication médullaire n'ont pas été repérés dans d'autres espèces animales.

Les risques d'une hémolyse au cours du traitement par le CIBA 32644-Ba semblent assez minces ; aucun accident d'hémolyse n'a été rapporté jusqu'ici au cours des très nombreux essais cliniques pratiqués dans diverses populations d'Afrique (1). Néanmoins, l'analogie de structure du 2-nitro-thiazole et du 2-nitro-furane laisse

* CIBA 32644-Ba ou nitrothiamidazole ou Ambilhar®.

** J. SONNET, Hôpital St-Pierre, Université de Louvain, Belgique.

planer un doute à ce propos. Il convient dès lors de rechercher avec attention si le CIBA 32644-Ba provoque ou non des accidents hémolytiques chez les patients dont les érythrocytes sont génétiquement déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il est bien établi en effet, que certains dérivés du 2-nitro-furane, utilisés en thérapeutique antibactérienne, peuvent provoquer une anémie hémolytique chez les sujets de race noire porteurs de cette déficience enzymatique globulaire (3, 4).

Matériel et Méthodes

1° Sélection des cas

L'étude a porté sur 25 patients de race noire établis dans la région de Kinshasa. Ils appartiennent tous au groupe ethnique Bantou, à l'exception d'un seul malade originaire du Soudan. Le groupe est surtout constitué d'adultes jeunes. L'âge moyen est de 28 ans, les âges extrêmes étant respectivement de 15 et 64 ans. La plupart des patients sont de sexe masculin, 19 hommes pour 6 femmes. Les malades ont été retenus pour pratiquer l'essai thérapeutique et les contrôles hématologiques, lorsqu'ils satisfaisaient aux conditions suivantes : 1° être atteint d'une affection curable par le CIBA 32644-Ba, 2° donner des assurances raisonnables pour que l'essai thérapeutique et les contrôles puissent être pratiqués dans de bonnes conditions, les malades acceptant d'être hospitalisés. Parmi les 25 patients retenus pour cette étude, 20 étaient atteints de bilharziose intestinale *(Schistosoma mansoni),* 2 souffraient de bilharziose urinaire *(Schistosoma haematobium),* 2 malades étaient porteurs de volumineux abcès amibiens du foie et le dernier souffrait d'une grave colite amibienne avec menace de perforation.

Chaque malade a subi une mise au point clinique et biologique complète. Les principaux tests pratiqués avant et après l'administration du CIBA 32644-Ba furent : la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, les dosages du glucose, de la bilirubine, du cholestérol, de l'urée, des protéines sériques, le protéinogramme obtenu par électrophorèse sur papier, les dosages du fibrinogène et de la prothrombine plasmatique, le dosage des transaminases SGOT et SGPT ainsi que des phosphatases alcalines du sérum. De plus, chaque malade a subi un examen parasitologique des selles, selon RITCHIE (5). On s'est assuré dans tous les cas que les données hématologiques n'étaient pas faussées par un accès intercurrent de paludisme ; l'examen du sang en goutte épaisse a été pratiqué au moins une fois chez chaque malade.

Une laparoscopie et une ponction biopsie ont été pratiquées chez 13 des 20 patients atteints de bilharziose intestinale. Ces examens cherchaient à préciser l'importance de l'infestation hépatique ou tout au moins de la reconnaître. La laparoscopie permet en effet de retrouver chez l'homme les signes pathognomoniques de l'infestation bilharzienne du foie, sous forme de granules blanchâtres qui paraissent soulever la capsule de Glisson (6). Ces granules furent retrouvés chez 11 des 13 patients examinés.

L'ensemble de ces investigations a permis de constater, comme il est de règle dans la population congolaise, que la plupart de ces patients étaient atteints de plusieurs affections, les unes parasitaires ou infectieuses, les autres constituants des maladies de système. C'est ainsi que chez quatre patients, la bilharziose était associée à des affections telles que : maladie mitrale avec décompensation cardiaque et épilepsie (grand mal), mal de Pott, splénomégalie tropicale avec macroglobulinémie réactionnelle (γM), obstruction incomplète des voies biliaires avec subictère. Par ailleurs, 17 patients de la série étaient porteurs de plusieurs parasites intestinaux : ankylostomiase 11 cas, ascaridiose 7 cas, trichuriase 7 cas, anguillulose 5 cas. En outre, une des patientes était porteuse de microfilaires de *Dipetalonema perstans*.

2° Méthodes hématologiques et biochimiques

Le sang veineux collecté sur éthylènediaminetétraacétate de sodium a été utilisé pour déterminer l'hématocrite selon WINTROBE (7), doser l'hémoglobine selon DRABKIN (8), numérer les leucocytes selon DACIE (9). La formule leucocytaire a été établie sur étalement de sang capillaire. La numération des plaquettes a été pratiquée en cellule hématimétrique sur une dilution à 1/50 du sang capillaire dans l'oxalate d'ammonium à 1 g pour 100 ml, selon BRECKER & CRONKITE (10). Les réticulocytes ont été numérés sur une goutte de sang étalée entre lame et lamelle et colorés par le bleu de crésyl brillant selon WOLFER (11). La moelle osseuse prélevée par ponction sternale a fourni des étalements préparés selon HEILMEYER & BEGEMANN (12). Une numération pratiquée sur 500 éléments a permis de calculer le rapport granulo-érythropoïétique, G/E et d'établir le taux de cellules communément rattachées au système réticulo-endothélial (lymphocytes, plasmocytes, monocytes et cellules réticulaires).

Fer sérique et T.I.B.C.

Le taux de fer sérique et la capacité totale de saturation du plasma en fer (T.I.B.C. : total iron binding capacity), ont été déter-

minés sur plasma hépariné suivant les méthodes décrites par RAMSAY (13). Les procédés originaux n'ont subi que des modifications de détail (14). Les valeurs normales établies chez des donneurs de sang congolais, ayant plus de 12 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang sont les suivantes : fer sérique 91 microgrammes pour 100 ml, s± 40, T.I.B.C., 336 microgrammes pour 100 ml, s± 43. La saturation moyenne de la sidérophiline est de 27,5%, s± 12,4.

Clearance plasmatique du Fe^{59}

La clearance plasmatique du Fe^{59} a été mesurée en utilisant un isotope à haute activité spécifique (> 2 μc/μg), sous forme de citrate ferrique. La solution fournie par le C.E.N. de Mol (Belgique), avait une activité variant entre 50 et 143 μc/ml. Le taux de fer sérique, la T.I.B.C. et la saturation de la sidérophiline ont été mesurés chez chaque malade avant chaque détermination de la clearance. Ceci a permis de constater un taux de saturation de la sidérophiline de l'ordre de 30% dans tous les cas étudiés, ce qui confirme une fois de plus que les états d'hypersidérémie sont rares chez le congolais (14). Chaque mesure de la clearance plasmatique du Fe^{59} a été faite après injection de 6 à 7 μc de Fe^{59}, le plasma du malade étant marqué *in vitro* à raison de 1 μc/ml, sans addition de sidérophiline exogène. La plupart des malades ont subi 3 tests successifs, espacés de 10 en 10 jours. Lors des 2e et 3e tests, l'activité spécifique du plasma des malades ne s'est pas élevée de manière significative, de sorte que la dose de 6 à 7 μc par test a été suffisante pour exécuter les mesures.

Dépistage de la déficience globulaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase

On a recherché la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase des érythrocytes chez chacun des 25 malades étudiés, au moyen du test de dépistage élaboré par MOTULSKY (15). Le sang prélevé à la pulpe digitale, 20 μl, est hémolysé dans 1 ml d'eau distillée. On y ajoute 0,2 ml de tampon Tris-hydroxyméthylaminométhane/HCL 0,75 M, pH 8,5, soit 150 micromoles. On ajoute ensuite 5 micromoles de glucose-6-phosphate sodique, 0,1 micromole de TPN et 80 microgrammes de bleu de crésyl brillant. Le volume final est de 1,7 ml et l'incubation est poursuivie à 37°, sous une couche d'huile de paraffine. Le glucose-6-phosphate et le TPN ont été fournis par Boehringer et Soehne. De nombreux échantillons de bleu de crésyl se montrent mauvais accepteurs d'hydrogène et ne se décolorent pas. Le test a été pratiqué avec le « Brilliant Cresyl

Blue » préparé par Allied Chemical Corporation, National Aniline Division, catalog. n° 467, C.I. n° 51010.

Chez le sujet normal de race noire et de sexe masculin, le temps de décoloration se situe entre 45 et 80 minutes. Chez le sujet déficient, la décoloration ne se produit au plus tôt qu'après 115 à 120 minutes.

Détermination spectrophotométrique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase globulaire

L'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (GDH) a été mesurée par une méthode spectrophotométrique à 340 millimicrons, à la température de 25°, en suivant les conditions proposées par RICHARDSON (16). L'augmentation de densité optique a été suivie de la 5e à la 15e minute de l'incubation sous une épaisseur de couche de 10 millimètres ; tampon Tris/HCl pH 8, 187 micromoles, $MgCl_2$ 30 micromoles, glucose-6-phosphate 2 micromoles, TPN 0,4 micromoles, culot globulaire lavé 3 fois, d'hématocrite H en %, 5 microlitres préalablement hémolysés dans 20 volumes d'eau distillée, volume final 3 ml. L'activité enzymatique exprimée en micromoles de substrat transformé par minute, par 100 ml de globules rouges se calcule comme suit :

$$\frac{\text{Accroissement de D.O. par minute} \times 2 \times 10^6}{2{,}07 \times \text{Hématocrite du culot globulaire en } \%}$$

Le congolais normal de sexe masculin montre une activité comprise entre 90 et 200 unités, moyenne de 15 déterminations : 126 unités. Chez le congolais adulte de sexe masculin qui présente la déficience enzymatique, la moyenne de 10 déterminations se situe à 10,5 unités, extrêmes 4 et 19 unités. Chez la femme congolaise déficiente, des valeurs comprises entre 4 et 24 unités ont été observées.

Dosage et test de stabilité du glutathion réduit (GSH) des globules rouges chez les porteurs de la déficience enzymatique

Le dosage du GSH et le test de stabilité du GSH ont été pratiqués, tant chez des sujets normaux que porteurs de la déficience, suivant la technique proposée par BEUTLER (17).

Chez le sujet normal de sexe masculin, le taux de GSH est en moyenne 72 mg pour 100 ml de globules rouges, extrêmes 55-95 mg. Chez les sujets déficients, de sexe masculin, le taux moyen se situe à 50 mg pour 100 ml, extrêmes 39-62.

L'influence de l'acétylphénylhydrazine et du CIBA 32644-Ba

sur la stabilité du GSH globulaire a été étudiée en déterminant le GSH avant et après incubation de 2 heures du sang oxalaté et oxygéné en présence de ces deux substances. L'incubation a été pratiquée à la concentration de 30 micromoles de nitrothiamidazole (6 mg) et 30 micromoles d'acétylphénylhydrazine (4 mg) par ml de sang oxalaté et oxygéné.

3° Plan de l'expérience

Le schéma thérapeutique appliqué a été très strict afin de rendre la comparaison des individus aussi valable que possible. Le CIBA 32644-Ba a été administré en trois prises journalières à la dose de 25 à 30 mg par kg et par jour, et ce, pendant 10 jours consécutifs. Toutefois, la durée de la cure a du être réduite à 7 jours chez 4 malades qui ont présenté de l'agitation psychique.

En raison de la dispersion assez grande des données hématologiques de base, il a paru légitime de choisir comme terme de référence ou groupe témoin (A), l'ensemble des données recueillies chez les malades eux-mêmes le jour qui a précédé la première prise du CIBA 32644-Ba. Les mêmes mesures répétées dès l'arrêt du traitement, soit le 10e ou le 7e jour, constituent le groupe de valeurs (B). Enfin, les résultats des examens pratiqués une nouvelle fois entre les 10e et 20e jours après l'arrêt du traitement constituent le groupe de valeurs (C).

Le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite, la numération des réticulocytes, des plaquettes, des leucocytes, la formule leucocytaire, le dosage du fer sérique et de la T.I.B.C. ont été répétés aux trois temps A, B et C. La moelle osseuse n'a cependant été étudiée qu'au temps A et B. Chez 13 malades, l'examen du fond de l'œil a été pratiqué aux temps A et B en vue de rechercher d'éventuelles suffusions hémorragiques rétiniennes comme celles signalées chez le chien dans l'épreuve de toxicité à long terme (2).

4° Analyse statistique des résultats

En vue d'établir si les valeurs obtenues aux temps A et B, ou aux temps A et C étaient significativement différentes ou non, on a suivi la méthode d'analyse de la variance et on a calculé la valeur du rapport de variance F (18). L'hypothèse nulle, selon laquelle les groupes comparés ne sont pas différents, a été rejetée lorsque les valeurs numériques de F étaient supérieures aux valeurs critiques pour des probabilités de 0,05 et de 0,01, indiquées dans les tables de FISHER reprises par LISON (18).

Résultats

Le but de ce travail n'est pas d'apprécier l'efficacité thérapeutique du CIBA 32644-Ba dans l'amibiase et la bilharziose, ni de juger des effets secondaires autres que ceux qui intéressent l'hématopoïèse. Il n'est cependant pas superflu de mentionner que les 22 bilharziens soumis à une cure de 7 à 10 jours consécutifs à raison de 25 à 30 mg d'Ambilhar par kg et par jour, ont cessé d'éliminer des œufs dans les 10 à 20 jours qui suivirent l'arrêt du traitement ; 5 d'entre eux contrôlés 2 à 4 mois après la fin de la cure n'ont pas fait de récidive. Les deux patients atteints d'abcès amibien eurent une guérison rapide sous l'action de l'Ambilhar et des ponctions évacuatrices. Le patient atteint de colite amibienne grave répondit d'une manière très favorable alors que le pronostic vital paraissait très résevé. Les effets secondaires, agitation, hallucinations et même dans un cas une crise d'épilepsie, imposèrent soit d'écourter la cure à 7 jours chez quatre patients, soit même de l'interrompre chez un cinquième. Chez trois autres malades, les désordres psychiques purent être contrôlés par l'administration de phénothiazine et le nitrothiamidazole put être administré jusqu'au dixième jour.

Recherche d'un effet myélotoxique

Les données recueillies au temps A, avant toute administration d'Ambilhar, servent de terme de comparaison aux données obtenues aux temps B et C. Le temps B correspond à la fin de la cure qui fut de 10 jours pour 21 malades et de 7 jours pour 4 autres. Le temps C se situe entre le 10e et le 20e jours après la fin du traitement.

La cure d'Ambilhar n'influence pas les moyennes de l'hématocrite et de l'hémoglobine du groupe de cas étudiés, aux différents temps de l'expérience. Il n'y a pas de différence significative entre

	A	B	C
Hématocrite %	36,8 s ± 7,23	36,2 s ± 8,4	36,7 s ± 6,8
Hémoglobine g/100 ml	12,7 s ± 2,9	12,4 s ± 3,13	12,5 s ± 2,75
Réticulocytes ‰	21,1 s ± 14,2	37,6 s ± 24,9	27,2 s ± 19,7

	A	B	C
Fer sérique µg/100 ml	93 s ± 57	101 s ± 52	74,4 s ± 36
T.I.B.C. µg/100 ml	356,6 s ± 80	343,4 s ± 58	332,5 s ± 69

les groupes A et B et entre les groupes A et C. Sous Ambilhar, dans le groupe de cas étudiés, on voit s'élever le taux des réticulocytes au temps B. La différence des groupes A et B est significative, $0{,}05 > P > 0{,}01$.

	A	B	C
Clearance plasmatique du Fe^{59} ou demi vie (T/2)	68 minutes s ± 17	67 minutes s ± 19	68 minutes s ± 18

La cure d'Ambilhar ne modifie ni le fer sérique ni la T.I.B.C. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes A et B ni entre les groupes A et C. Il y a cependant une différence significative entre les groupes B et C pour le fer sérique ($P = 0{,}05$).

Les doses thérapeutiques d'Ambilhar n'influencent pas la clearance du fer plasmatique. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes A et B ni entre les groupes A et C.

Les moyennes et déviations standard des leucocytes du sang périphérique n'ont été calculées que pour 21 patients, tous atteints de bilharziose. Nous avons considéré à part le groupe des trois patients atteints d'amibiase dont la leucocytose élevée au départ s'est progressivement abaissée par suite de leur guérison. Nous avons également écarté du groupe des bilharziens le cas d'un enfant de 11 ans infesté de multiples parasites (ankylostomes, trichocéphales, anguillules) qui se singularisait par une éosinophilie extrême : temps A: 11.700 G.B./mm^3 dont 34% d'éosinophiles ; temps B: 15.900 G.B./mm^3 dont 61% d'éosinophiles et enfin temps C: 61.600 G.B./mm^3 dont 84% d'éosinophiles.

La différence entre les groupes A et C est significative $P < 0{,}05$ pour les leucocytes et hautement significative, $P < 0{,}01$ pour les éosinophiles. Les groupes A et B ne sont pas significativement différents pour les éosinophiles, mais le sont pour les leucocytes, $P < 0{,}05$.

	A	B	C
Leucocytes par mm³	5728 s ± 1442	7321 s ± 1897	8276 s ± 2853
Eosinophiles par mm³	1203 s ± 1339	1641 s ± 777	3047 s ± 2488

Les doses thérapeutiques d'Ambilhar ne provoquent pas de diathèse hémorragique. Le fond de l'œil examiné chez 12 patients à la fin de la cure n'a jamais présenté de suffusions hémorragiques. Les thrombocytes ne varient pas sous l'influence du traitement. Il n'y a pas de différence significative entre les temps A et B et entre les temps A et C.

	A	B	C
Thrombocytes par mm³	322.720 s ± 51.532	310.080 s ± 40.376	312.405 s ± 50.505

Le CIBA 32644-Ba n'exerce aucune action myélotoxique sur la moelle osseuse des sujets examinés. Le rapport granulo-érythropoïétique (G/E) ne varie pas de manière significative entre les temps A et B. Avant la prise du médicament, la valeur moyenne du rapport G/E était de 1,85, s± 0,88. Elle se maintient à 1,77, s± 0,64 après la prise de l'Ambilhar. Les cellules de la lignée granuleuse et les mégacaryocytes ne présentent pas d'anomalies remarquables. On n'a pas noté la vacuolisation particulière des érythroblastes observée par SCOTT et coll. (19), à la suite de l'action myélotoxique de hautes doses de chloramphénicol. Les moelles osseuses étaient remarquables par l'abondance des cellules du système réticulo-endothélial et des formes jeunes ou mûres des granulocytes éosinophiles : plasmocytes : moyenne 4 %, maximum 8 %, minimum 1 % ; cellules réticulaires : moyenne 2,7 %, maximum 6 %, minimum 0,2 % ; éosinophiles : moyenne 8,6 % ; maximum 12 %, minimum 1 %.

Effets secondaires du nitrothiamidazole chez les porteurs d'une déficience érythrocytaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase (GDH)

Bien que les valeurs moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite du groupe pris dans son ensemble ne diffèrent pas d'une manière significative entre les temps A et B de l'expérience, l'examen

des cas individuels apprend que le nitrothiamidazole peut provoquer une déglobulisation suivie d'une réticulocytose accrue chez certains patients.

Observation n° 1

Kab. C., jeune femme originaire du Kasaï, âgée de 21 ans fut hospitalisée à la suite de la découverte d'œufs de *Schistosoma mansoni* dans les selles. L'infestation était peu sévère, ne causant qu'un endolorissement du cadre colique et l'émission occasionnelle de selles striées de sang. La malade était également atteinte d'ankylostomiase. La malade fut hospitalisée et soumise exclusivement à la cure d'Ambilhar de 10 jours. La prise du médicament n'entraîna pas de troubles subjectifs. C'est en pratiquant les contrôles hématologiques prévus qu'on s'aperçut d'une baisse de l'hémoglobine de 10,3 g à 7,7 g pour 100 ml. Cette baisse de l'hémoglobine contrôlée par des dosages répétés, se produisit dans un silence clinique complet, sans qu'on ne puisse déceler ni hémoglobinurie, ni subictère, ni melaena, ni accès de paludisme. A la baisse de l'hémoglobine correspondait une forte poussée réticulocytaire, atteignant 124 pour mille et un effondrement du rapport granulo-érythropoïétique de la moelle osseuse, par suite d'une forte réaction érythroblastique (fig. 1).

	Temps A Avant Ambilhar J. 0	Temps B Après Ambilhar 10e J.	Temps C 22e J.	60e J.
Hémoglobine g/100ml	10,3	7,7	9,1	10
Réticulocytes pour mille	18	124	24	14
Rapport G/E	2,9	0,7	—	—

Chez cette malade la déficience en GDH fut décelée par le test de dépistage et contrôlée à trois reprises. L'activité érythrocytaire de la GDH se révéla très basse, à 4 unités (moyenne : 126 unités chez le sujet normal). Le GSH globulaire était également bas, 48 mg pour 100 ml de globules rouges et s'effondrait à zéro après 2 heures d'incubation avec l'acétylphénylhydrazine. Cette déglobulisation passagère et modérée aurait pu passer inaperçue sans des contrôles hématologiques attentifs. Elle n'entraîna aucune suite fâcheuse. Un contrôle des selles pratiqué au 60e jour après le début du traitement permit de constater la persistance de l'ankylostomiase alors que les œufs de *Schistosoma mansoni* avaient disparu.

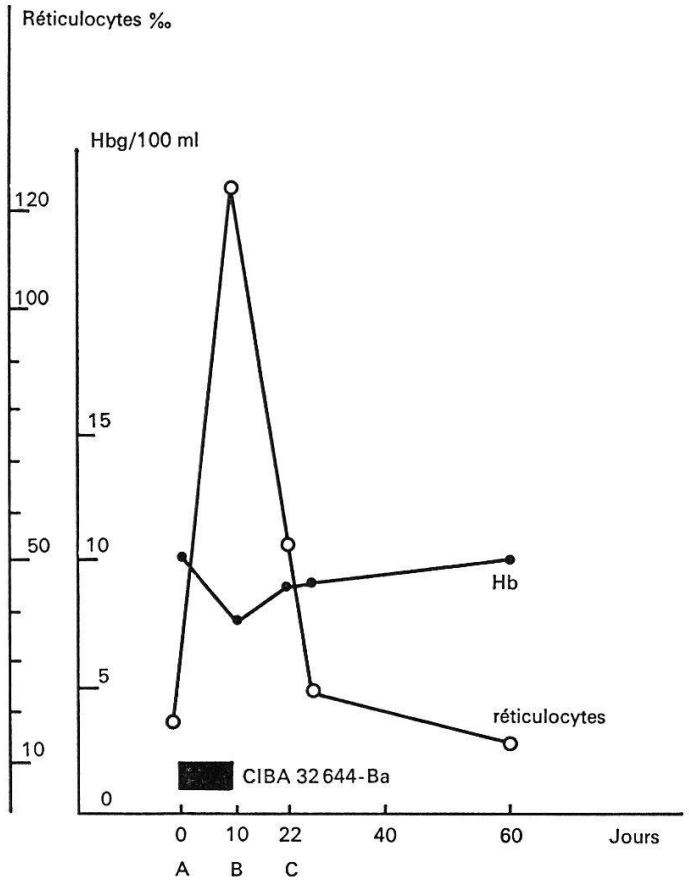

Fig. 1

Observation n° 2

Land. G., originaire du Bas-Congo, âgé de 36 ans fut hospitalisé pour des plaintes digestives attribuées à une bilharziose intestinale et hépatique *(Schistosoma mansoni)*. La cure d'Ambilhar de 10 jours fut bien tolérée. Au 10e jour, on s'aperçut d'une baisse sensible de

	Temps A Avant Ambilhar J. 0	Temps B Aprés Ambilhar 13e J.	Temps C 24e J.
Hémoglobine g/100 ml	12,3	9,1	10,1
Réticulocytes pour milles	15	34	40
Rapport G/E	1,36	0,97	—
Fer sérique μg/100 ml	79	168	56
Saturation de la sidérophiline	24%	54%	23%

l'hémoglobine, de 12,3 à 9,1 g pour 100 ml accompagnée d'une poussée réticulocytaire de 15 à 34 pour mille. Cette chute de l'hémoglobine se produisit sans qu'on puisse déceler ni hémorragie digestive, ni accès de paludisme. Dans la suite, le taux d'hémoglobine se normalisa progressivement et spontanément.

Le malade fut reconnu déficient en GDH. L'activité enzymatique des érythrocytes était de 17 unités (moyenne normale, 126). Le taux de GSH globulaire était de 53,4 mg et tombait à 32 mg pour 100 ml de G.R. après incubation avec l'acétylphénylhydrazine.

Observation n° 3

Mansuak. D., âgé de 27 ans fut traité à l'Ambilhar alors qu'il était atteint d'amibiase intestinale étendue à l'entièreté du cadre colique. Le traitement fut entrepris, le malade se trouvant dans un état inquiétant, en menace de perforation. Le malade reçut l'Ambilhar pendant 7 jours en association avec la chloromycétine à raison de 2 grammes par jour pendant 15 jours. L'équilibre ionique fut constamment surveillé et corrigé par les perfusions adéquates. Dès le 3e jour de l'administration de l'Ambilhar, le malade sombra dans un état de grande agitation avec hallucinations et confusion. Le traitement fut néanmoins continué jusqu'au 7e jour sous couvert de fortes doses de phénothiazine. Au 5e jour de la cure, on s'aperçut que l'hémoglobine était tombée de 11,7 à 4,5 g pour 100 ml avec intense réticulocytose, 152 pour mille et normoblastose périphérique au 7e jour. Le rapport G/E de la moelle osseuse qui était de 2,5 avant le début du traitement, tomba à 1,7 après l'arrêt du CIBA 32644-Ba.

Au cours de cet accident, on nota que le taux des transaminases SGPT restait normal en dépit d'une hausse de la bilirubinémie à 5,7 mg pour 100 ml, bilirubine directe 3,2 mg et bilirubine indirecte 2,5 mg. L'ictère fut d'ailleurs passager et disparut rapidement.

Cette chute de l'hémoglobine se produisit sans qu'on n'ait pu déceler ni hémorragie digestive, ni accès de paludisme, ni septicémie. Après avoir reçu plusieurs petites transfusions (1200 ml en 6 jours), on assista à une amélioration rapide. Les troubles psychiques régressèrent rapidement dans les 3 jours qui suivirent l'arrêt de l'Ambilhar. Bien que l'abdomen resta douloureux, les selles reprirent peu à peu une consistance normale et le malade put s'alimenter. Une rectoscopie et un lavement baryté pratiqués 5 semaines après la cure d'Ambilhar prouvèrent à suffisance que la plupart des ulcères étaient en bonne voie de cicatrisation. Le taux d'hémoglobine se normalisa progressivement en 6 semaines, avec baisse de la réticulocytose (fig. 2).

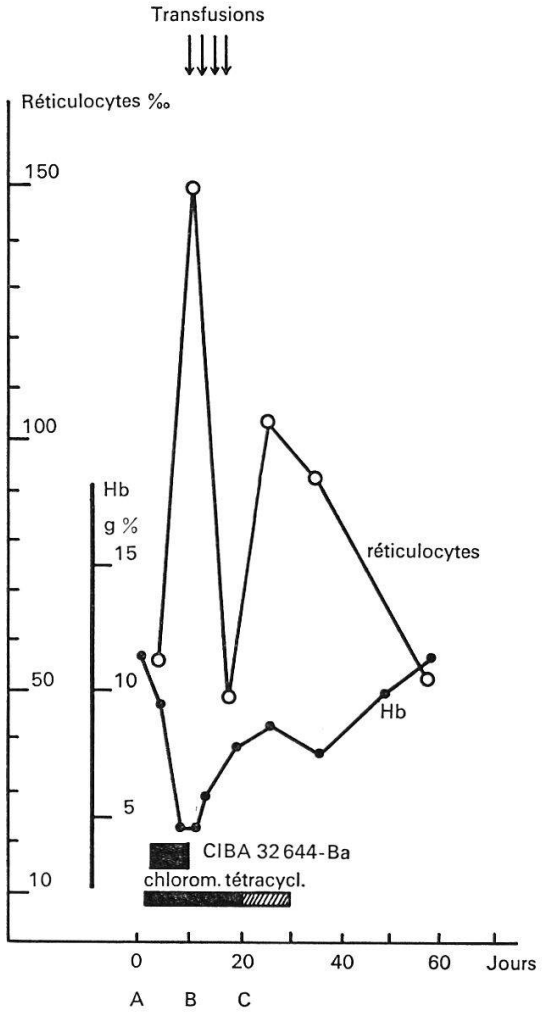

Fig. 2

Le test de dépistage pratiqué à plusieurs reprises, alors que le malade avait un taux élevé de réticulocytes, donna une réponse incertaine. Par contre le dosage spectrophotométrique pratiqué à la 8e semaine de l'évolution, le malade ayant un taux d'hémoglobine à 12 g pour 100 ml démontra une déficience érythrocytaire nette en GDH, à 12 unités (normale : 126 unités).

Observation n° 4

Chez Vey. I., âgée de 28 ans, réfugiée de l'Angola, la bilharziose intestinale *(Schistosoma mansoni)* n'était qu'un élément très partiel d'un tableau clinique complexe. La malade était infestée d'Ascaris, d'Ankylostomes et de microfilaires de *Dipetalonema perstans.* Elle présentait de plus une volumineuse rate qui dépassait de 10 cm le rebord costal ; le foie était modérément hypertrophié, lisse, indolore. Une laparoscopie, une ponction biopsie du foie, une rétention faible de BSP (3 à 6 % après 45 minutes) permirent d'ex-

clure une cirrhose avec hypertension portale. L'hyperglobulinémie constituée surtout d'immunoglobuline γG et γM, reconnaissables par l'immunoélectrophorèse, l'hyperplasie du S.R.E. dans la moelle osseuse (lymphocytose et plasmocytose marquées) autorisèrent le diagnostic de splénomégalie tropicale réactionnelle. La malade fut de plus reconnue atteinte d'une déficience en GDH : activité enzymatique érythrocytaire 10,7 unités, chute du GSH globulaire en présence d'acétylphénylhydrazine, de 40,3 mg pour 100 ml à 0. La malade fut néanmoins traitée pendant 10 jours par l'Ambilhar. Elle ne manifesta aucune intolérance et la répercussion hématologique fut peu importante.

	Temps A Avant Ambilhar J. 0	Temps B Après Ambilhar 10e J.
Hémoglobine g/100 ml	9,5	8,5
Réticulocytes pour mille	19	40
Rapport G/E	1,17	0,76

Observation n° 5

Nous rapportons ici l'observation d'une cinquième malade provenant d'un autre groupe de 40 patients traités par le CIBA 32644-Ba. Mbomb. Reg., âgée de 19 ans atteinte de colite amibienne tenace fut traitée par l'Ambilhar pendant 7 jours à raison de 3 comprimés de 0,5 g par jour. Elle ne manifesta aucune intolérance telle que céphalées, troubles psychiques, troubles digestifs. Au cours de cette cure, on fut frappé par la brusque apparition d'une anémie cliniquement décelable, sans que la malade ait fait d'ictère, d'accès palustre ou d'hémorragie. En 7 jours, le taux d'hémoglobine s'effondra de 13,1 g à 8,3 g pour 100 ml ce qui entraîna une poussée de réticulocytes à 70-80 pour mille dans les jours suivants. Trois semaines plus tard, alors que l'amibiase intestinale avait été favorablement influencée, le taux d'hémoglobine était remonté à 11 grammes. Il s'agissait vraisemblablement d'une intolérance médicamenteuse survenue chez une patiente dont l'activité enzymatique érythrocytaire était de 17 unités (moyenne normale : 126).

Ces observations furent complétées par l'étude de la stabilité du GSH des érythrocytes chez 7 sujets déficients, en présence de CIBA 32644-Ba ou d'acétylphénylhydrazine.

Activité GDH unités par 100 ml G. R.		GSH en mg par 100 ml d'érythrocytes			
		I	II	III	IV
Kabed. (1)	4	48	48	0	37,5
Land. (2)	17	53,4	53,4	32,1	41
Vey. (3)	10,7	40,3	36,3	0	40,3
Mbomb. (5)	17,7	58	59,5	40,5	56,5
Kasay.	5,8	53	53	12,9	47,4
Kisit.	23,5	62,5	62,5	27,5	57
Mwan.	12	62,5	59,7	11,7	50
Moyenne et D. S.			53,3 s ± 9,03	17,8 s ± 15,85	47,1 s ± 19,25

I : GSH dans le sang non incubé.
II : GSH dans le sang incubé 2 h à 37° C seul.
III : GSH dans le sang incubé 2 h à 37° C avec acétylphénylhydrazine (4 mg/ml).
IV : GSH dans le sang incubé 2 h à 37° C avec CIBA 32644-Ba (6 mg/ml).

Les indications (1), (2), (3), (5) correspondent aux observations rapportées dans le texte.

L'acétylphénylhydrazine provoque un effondrement du GSH globulaire chez les sujets étudiés. La différence des moyennes des groupes II (incubation simple) et III (incubation avec acétylphénylhydrazine) est significative, $t_{(12)} = 5$, $P < 0{,}01$.

Par contre, dans le même groupe de sujets déficients, le CIBA 32644-Ba n'abaisse pas de manière significative le GSH globulaire. La différence des moyennes des groupes II (incubation simple) et IV (incubation avec CIBA 32644-Ba), n'est pas significative, $t_{(12} = 0{,}76$, P comprise entre 0,5 et 0,3.

Discussion

Il apparaît clairement que les doses thérapeutiques de CIBA 32644-Ba, administrées chez des patients atteints de bilharziose ou d'amibiase, même si leur état général est précaire, n'exercent aucun effet myélotoxique. Il faut souligner en particulier qu'on ne note pas de diminution du taux des réticulocytes, ni d'allongement de la clearance plasmatique du Fe^{59}, alors que ces symptômes apparaissent nettement chez les patients soumis à des doses élevées de chloromycétine, doses qui sont capables d'exercer une action

myélotoxique (19). Bien plus, sous l'action de l'Ambilhar, on peut voir le taux d'hémoglobine s'élever chez des patients atteints d'abcès amibien, qui bénéficient rapidement de l'activité thérapeutique de ce médicament. C'est ainsi que le taux d'hémoglobine s'est élevée respectivement de 1 et de 2,6 g pour 100 ml de sang et cela en 20 jours, chez deux malades qui guérirent de leur amibiase hépatique suppurative après Ambilhar et drainage de l'abcès par ponctions répétées. Un autre argument qui démontre bien que l'Ambilhar ne ralentit pas l'hématopoïèse peut être tiré de l'observation faite sur les réticulocytes. Ceux-ci s'élèvent de manière significative au temps B, dans le groupe pris dans son ensemble. Cette élévation n'est cependant pas générale ; seuls certains malades, précisément ceux qui paraissent hémolyser, font cette crise réticulocytaire. L'Ambilhar ne déprime pas non plus la granulopoïèse. En effet, après le temps B, on observe chez les patients atteints de bilharziose une élévation des granulocytes périphériques, principalement des éosinophiles, ce qui témoigne d'une réactivité intense de la granulopoïèse qui se manifeste déjà dès le 20e jour après le début du traitement. Dodin (20) a montré que cette réaction éosinophile pouvait être importante et se maintenir pendant plusieurs mois. Cet auteur l'attribue à la libération d'antigène bilharzien après la mort des schistosomes.

Les contrôles de la moelle osseuse chez les patients soumis à des doses thérapeutiques d'Ambilhar sont extrêmement satisfaisants ; ces études ne décèlent aucune tendance à l'hypoplasie médullaire, les lignées granulocytaire, érythroblastique et mégacariocytaire restant morphologiquement et quantitativement normales. Un fait propre à l'environnement tropical se répète chez la majorité des patients. Il s'agit de l'excès de plasmocytes et de cellules réticulaires qu'on trouve dans la moelle osseuse chez ces malades. Il existe peut-être un lien entre cette hyperplasie du S.R.E. et la clearance accélérée du Fe^{59}, telle qu'elle apparaît dans le groupe contrôle A. Alors que le T/2 de cette clearance mesurée en région tempérée est de l'ordre de 80 à 120 minutes, nous l'avons trouvé raccourci à tous les temps de l'expérience, moyenne 68 minutes avec un coefficient de variation de 25%.

Les cinq observations rapportées suggèrent que le CIBA 32644-Ba peut provoquer une hémolyse chez les porteurs de la déficience globulaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase. La déglobulisation est le plus souvent discrète (obs. 1, 2, 4), parfois cliniquement décelable encore que silencieuse (obs. 5), plus rarement inquiétante (obs. 3). Les faits rapportés sont suggestifs d'une hémolyse accrue suivie de crise réticulocytaire, en l'absence de perte de sang décelable, en l'absence d'hémoglobinose et d'accès de malaria. Avant

d'être plus affirmatif, il conviendrait de multiplier des observations de ce genre, en suivant de près le phénomène de la déglobulisation, la crise réticulocytaire, la bilirubinémie indirecte, l'excrétion urinaire et fécale d'urobilinogène, l'apparition de corps de Heinz, bref tous les signes qui autorisent le diagnostic d'une hyperhémolyse chez un individu reconnu drug-sensitive et traité par l'Ambilhar. Il est bien évident que de telles observations sont malaisées à recueillir, car les épisodes hémolytiques sont en général reconnus a posteriori. Ces recherches exigent une planification rigoureuse des observations, conditions difficiles à réaliser pour le moment en Afrique, même dans un hôpital universitaire.

S'il s'avère que le CIBA 32644-Ba fait courir un risque d'hémolyse chez les sujets de race noire, il apparaît dès maintenant que ce risque n'est pas très préoccupant. En effet, les déglobulisations observées chez les malades qui auraient normalement pu être traités comme patients ambulants (obs. 1, 2, 4, 5) ne sont pas très importantes. Bien plus, tout porte à croire qu'elles seraient passées inaperçues. Le patient africain de race noire est très passif et endure beaucoup avant de se plaindre. De plus le caractère autolimité de ce genre d'anémie qui la rend très passagère, contribue lui aussi à masquer le phénomène.

Ce n'est que chez les patients porteurs d'une déficience en déshydrogénase dont l'état général serait gravement compromis qu'on pourrait craindre des réactions sévères comme celle qui a été reconnue chez un de nos patients (obs. 3). Notons encore que l'accident survenu chez ce dernier malade, n'a pas empêché un succès thérapeutique qu'on peut qualifier d'inespéré, tant il est fréquent d'assister à l'évolution fatale des colites amibiennes graves, lorsqu'elles sont traitées trop tardivement.

Si le CIBA 32644-Ba est réellement capable de provoquer une hémolyse chez les patients porteurs de la déficience enzymatique globulaire, ce n'est probablement pas comme tel. En effet, le GSH globulaire n'est pas déprimé au cours de l'incubation d'érythrocytes déficients avec le produit pur. Sur un plan plus pratique, il s'avère inutile d'essayer de dépister les sujets sensibles par le test de stabilité du GSH après incubation du sang avec le CIBA 32644-Ba. Seule la mesure spectrophotométrique de l'activité de l'enzyme des globules offre le maximum de sécurité car le test de dépistage offre facilement l'inconvénient de découvrir un excès de faux négatifs. Il semble également qu'une crise réticulocytaire intense soit capable de fausser l'interprétation d'un test de dépistage, en rendant faussement positif un sujet génétiquement négatif, par suite d'un excès de réticulocytes relativement riches en enzymes.

Remerciements

Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans l'aide matérielle fournie par la Société CIBA, Bâle, et sans l'intérêt qu'y a porté le Dr C. R. Lambert. Les auteurs remercient également Monsieur le Professeur Pollak du Centre d'Etudes Nucléaires de l'Université Lovanium à Kinshasa.

Bibliographie

1. Da Cruz Ferreira, F. S. (1966). Closing remarks. Thérapeutique nouvelle de la Bilharziose et de l'Amibiase. Symposium de Lisbonne. — Acta Tropica. Supplementum 9, p. 310.
2. Lambert, C. R. (1965). Communication personnelle.
3. Kimbro, E. L., Sachs, M. V. & Torbert, J. V. (1957). Mechanism of hemolytic anemia induced by Nitrofurantoin (Furadantin). — Fed. Proc. *16,* 312.
4. Sonnet, J., Vandepitte, J. & Haumont, A. (1959). Anémie hémolytique par la Nitrofurazone révélatrice d'une déficience globulaire en glucose-6-phosphate déshydrogénase. — Ann. Soc. belge Méd. trop. *39,* 691.
5. Ritchie, L. S. (1948). An ether sedimentation technique for routine stool examinations. — Bull. U.S. Army Med. Dept. *8,* 326.
6. Brisbois, P., Michaux, J. L., De Broe, M. & Sonnet, J. Apport de la laparoscopie au diagnostic des lésions débutantes du foie bilharzien. (En préparation.)
7. Wintrobe, M. M. (1957). Clinical Hematology. — London: H. Kimpton.
8. Crosby, W. H., Munn, J. L. & Furth, F. W. (1954). Standardizing a method for clinical hemoglobinometry. — U.S. Armed Forces med. J. *5,* 693.
9. Dacie, J. V. (1956). Practical Haematology. — London: J. A. Churchill.
10. Brecker, G. & Cronkite, E. P. (1950). Morphology and enumeration of human blood platelets. — J. Appl. Physiol. *3,* 365.
11. Planches d'hématologie Sandoz. (1952). Bâle, p. 27.
12. Heilmeyer, L. & Begemann, H. (1955). Atlas der klinischen Hämatologie und Cytologie. Textband. — Berlin: Springer Verlag.
13. Ramsay, W. N. M. (1958). Blood iron. — Advanc. clin. Chem. *1,* 1.
14. Léonard, J. & Sonnet, J. (1966). Variations du fer et de la sidérophiline du plasma dans les maladies du foie chez le Congolais. — Rev. méd.-chir. Mal. Foie *41,* 75.
15. Motulsky, A. G. (1959). Communication personnelle.
16. Richardson, R. W. (1964). The normal range of glucose-6-phosphate dehydrogenase in red cells of adults and children. — Clin. chim. Acta *10,* 152.
17. Beutler, E. (1957). The glutathion instability of drug-sensitive red cells. — J. Lab. clin. Med. *49,* 84.
18. Lison, L. (1958). Statistique appliquée à la biologie expérimentale. — Paris: Gauthier-Villars.
19. Scott, J. L., Finegold, S. M., Beklin, G. A. & Lawrence, J. S. (1965). A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of chloramphenicol. — New Engl. J. Med. *272,* 1137.
20. Dodin, A., Ratovondrahety, Moreau, J. P. & Richaud, J. (1966). Etude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba. — Acta Tropica, supplementum 9, p. 35.

Zusammenfassung

Die Autoren konnten nachweisen, daß bei Patienten mit Amöbiasis bzw. Bilharziose therapeutische Dosen von CIBA 32644-Ba keine myelotoxischen Nebenwirkungen verursachen.

Gewisse klinische Befunde deuten darauf hin, daß CIBA 32644-Ba bei Patienten, die einen erythrocytären Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase aufweisen, eventuell eine Hämolyse hervorrufen könnte. In den meisten Fällen sind diese Erscheinungen als gutartig zu betrachten und beeinträchtigen die therapeutische Wirkung des Präparates nicht.

Summary

The authors have confirmed that therapeutic doses of CIBA 32644-Ba administered to patients suffering from amoebiasis or bilharziasis have no myelotoxic effects.

Certain clinical findings suggest that the compound may provoke haemolysis in patients in whom the red cells are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. These phenomena appear to be benign in most instances and do not prejudice the therapeutic activity.