

Zeitschrift: Acta Tropica
Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)
Band: 23 (1966)
Heft: 1

Artikel: Nouveau traitement des schistosomiasés et de l'amibiase, le CIBA 32644-Ba
Autor: Lambert, C.R.
Kapitel: VII: Etudes cliniques
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-311336>

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: 23.01.2026

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

Résultats

- A l'immunoélectrophorèse on trouve 6 bandes de précipitation antigènes/anticorps entre le sérum antiéosinophile et la purée d'éosinophiles.
- Avec un extrait de *S. mansoni* adultes, le sérum antiéosinophile présente 3 bandes de précipitation.
- Contre un sérum de lapin antischistosome adulte, le sérum antiéosinophile précipite sous forme de 2 bandes antigènes/anticorps.
- Le sérum antiéosinophile donne également une bande de précipitation contre un sérum anticercariaire *S. mansoni*.

Les sérums de départ des mêmes lapins n'avaient donné aucune bande de précipitation.

D'après DODIN, les polynucléaires éosinophiles sont un complexe antigènes/anticorps ; le sérum antiéosinophile contient des anticorps antiparasite adulte et des anticorps d'anticorps parasitaire (anticorps anti-adulte et anti-cercariaire).

VII. Etudes cliniques

La première étude d'application du CIBA 32644-Ba (75) a visé 2 buts :

Mise en évidence de l'activité antischistosomienne sur *S. haematobium*.

Tolérance du produit aux doses actives.

Ce pas franchi, il s'agissait d'étudier plus avant la relation dose/activité sur les différentes souches schistosomiennes humaines, sur les différentes formes d'amibiase, sur les éventuelles incidences toxiques du produit.

Comme base indicative, pour orienter le sens des recherches cliniques chez les premiers malades traités, il fut tenu compte des effets secondaires trouvés chez les animaux soumis à un surdosage et ce que la littérature nous apprend sur des corps chimiques plus ou moins voisins :

Aminonitrozole (Tritheon), 2 amino-5-nitrothiazol (Enheptin), amido-nitrothiazol, métronidazol (Flagyl), acétylamino-2-nitro-5-thiazol, les nitrofuranes (Furaltadone, Altafur, Furadantine, Nitrofurazone, Furazolidone) (4, 14, 18, 19, 20, 21, 23, 41, 49, 64, 69, 95, 109, 115, 116, 125, 127).

En récapitulant tous les effets secondaires observés, même ceux qui sont signalés comme occasionnels ou hypothétiques, nous ob-

tenons une somme de risques qui furent systématiquement recherchés, pour autant que les circonstances l'ont permis :

Nausées, vomissements, mauvais goût de la bouche, sécheresse de la bouche.

Inappétence, chute de poids.

Céphalées, bouffées de chaleur.

Vertiges, somnolence, dépression ou agitation, insomnie.

Signes subjectifs identiques à ceux de la quinine i.v.

Erythème, alopecie transitoire.

Polynévrite périphérique ou oculaire (dans les traitements de longue durée 20 jours).

Réaction anaphylactique : prurit, urticaire, dyspnée, douleurs thoraciques, tachycardie, anxiété.

Bilirubinémie, ictère.

Elévation de l'urée sanguine, avec albuminurie, réversible à l'abaissement des doses.

Hypothétiquement
(action non démontrée chez l'homme)

Action tératogène sur le fœtus pendant la grossesse, lésions testiculaires, troubles de la spermatogénèse. Troubles neurologiques : ataxie, tremor. Troubles sanguins (cf. imidazole avec groupe-N), lésions des tubules rénaux.

La littérature nous apprend encore que le traitement aux dérivés trivalents de l'antimoine peut provoquer 3 ordres d'effets toxiques qui furent systématiquement recherchés dans nos premiers essais.

Augmentation du volume du foie et de la rate (7, 39).

Elévation du taux des transaminases SGOT/SGPT (1, 35, 96).

Modification du tracé ECG (5, 7, 27, 39, 114). Celles-ci sont également classiques lors du traitement à l'émétine (2, 9, 12, 52, 68, 85).

A. Pharmacologie clinique

1° Réactions générales au traitement par le CIBA 32644-Ba

Avant d'envisager l'activité thérapeutique, tant parasitologique que clinique sur la symptomatologie spécifique, il s'agit d'abord de faire le point sur les effets généraux constatés :

Avec le CIBA 32644-Ba, le traitement pleinement actif n'influence ni la *température*, ni le *pouls*, ni la *pression artérielle*. Les *troubles digestifs* vrais ne nécessitent l'arrêt du traitement que dans une proportion pratiquement négligeable de malades : le traitement hospitalier, le degré d'évolution, la sensibilité neuro-végétative, le

sexe conditionnent un plus grand nombre de plaintes subjectives ; mais des doses totales ou journalières doubles de la dose active furent encore relativement bien tolérées et ne nécessitèrent pas l'arrêt du traitement. Le symptôme le plus commun est un *malaise abdominal* allant jusqu'à la *crampe abdominale douloureuse*. Ce signe apparaît plus ou moins lié à la dose et il disparaît rapidement à l'arrêt du traitement. Aux doses actives, l'incidence des vomissements, de la diarrhée, de la constipation est extrêmement faible. On peut encore signaler les symptômes subjectifs observés le plus fréquemment, avec de très grandes variations d'un expérimentateur à l'autre :

Anorexie, céphalée, douleur abdominale, myalgie, asthénie, arthralgie, malaise, nausée, vomissement, insomnie, hypersomnie, brûlure à la miction.

Le *poids* a tendance à rester stable pendant le traitement ; on observe aussi des baisses ou des hausses pondérales, mais après traitement la hausse pondérale est générale, souvent rapide et remarquable.

L'*urine*, 2 à 4 heures après l'ingestion du médicament, se *colore* en jaune orange, pour devenir brun foncé (couleur Coca-Cola) en cours de traitement. Cette coloration, due aux produits de réduction du groupe « nitro », disparaît 24 à 36 heures après cessation du traitement. Cette coloration est un témoin infailible, rapide et simple à contrôler, détectant si le médicament a été ou non ingéré ; en effet, une urine restant de couleur normale signifie que le médicament n'a pas été pris.

Volume du foie et de la rate

Contrairement à ce qui fut signalé lors du traitement stibié (7, 39), nous n'avons jamais trouvé d'augmentation du volume du foie et de la rate en cours de traitement au CIBA 32644-Ba (75) ; ce fait a été confirmé par LARIVIÈRE (80). Avec ELKIS (35), nous pensons que l'antimoine trivalent à lui seul explique l'hépatosplénomégalie, par une action nécrotique sur les parenchymes, surtout quand ceux-ci sont infarcis d'œufs de bilharzies, comme nous l'avons montré dans le foie des souris infestées (74).

L'*électroencéphalogramme* (EEG) a été pratiqué chez 7 bilharziens avant et après le traitement (75) ; chez 4 malades les 2 tracés étaient dans des limites normales.

Chez 2 malades, il fut noté une dysrythmie diffuse non caractéristique au premier tracé, qui est apparue légèrement plus accentuée sur le deuxième tracé, tout en gardant les mêmes caractères morphologiques. Chez 1 malade, dont le premier tracé était normal,

le second tracé a montré une activation focale sur l'hémisphère gauche, d'intensité discrète, avec ondes téta isolées ou en courtes séries.

L'électrocardiogramme (ECG) (79)

POWELL (100) a trouvé, chez 37 % des Africains hospitalisés pour dysentérie amibienne, des modifications du tracé ECG, avec de bizarres segments S-T et des ondes T plus ou moins aplaties ou inverseées. D'autre part, les modifications ECG lors du traitement aux dérivés trivalents de l'antimoine (5, 7, 26, 39, 114) et à l'émétine (2, 9, 12, 52, 68, 85) sont devenues classiques ; les modifications portent essentiellement sur des variations de l'onde T et elles sont signalées également chez des malades non Africains. L'adjonction de chlorure de K au traitement émetinien, dans 2 groupes comparatifs, a montré à ACQUATELLA (2) que le tracé redevient normal en moyenne 12,2 jours après le traitement, au lieu de 16,4 jours sans adjonction de chlorure de K. La déhydroémétine a montré à PILLER & STOHLER (99) chez le lapin et à GONZALES (48) chez l'homme, que son action cardiotoxique était moins prononcée et de moins longue durée que celle de l'émétine.

Le traitement au CIBA 32644-Ba révèle également des perturbations ECG ; pratiquement il ne s'agit que de modifications de l'onde T, dans le sens d'un aplatissement, d'une inversion ou d'un diphasisme. Les autres segments de l'ECG sont respectés.

Les faits observés sont les suivants :

Chez 2 chiens traités de façon continue pendant 20 jours avec 10 mg/kg/jour i.v. d'abord, puis 25 et 50 mg/kg jour par voie orale, ATTAR (8) a observé un aplatissement ou une inversion de l'onde T, particulièrement dans les dérivations précordiales gauches. Les altérations du tracé, apparues 4 à 5 jours après le début du traitement, se sont normalisées déjà pendant le traitement et malgré l'augmentation de la dose.

Sur 42 malades infestés par *S. haematobium*, où l'ECG fut pratiqué avant, après et 3 à 4 semaines après le traitement, 18 présentèrent des altérations ECG à la fin du traitement, sous forme d'aplatissement, d'inversion de l'onde T ou de sous-décalage S-T. Ces modifications ont une nette tendance à la réversibilité 3 semaines après le traitement ; elles ne se sont accompagnées d'aucune symptomatologie clinique, sinon de quelques cas de tachycardie transitoire ; l'auscultation, la pression artérielle sont restées normales. Ni œdème, ni douleur précordiale, ni dyspnée ne furent

observés. Chez ces malades, les doses appliquées ont varié de 22 à 30 mg/kg/jour pendant 5 à 12 jours (27, 58, 75, 80).

Sur 83 malades infestés par *S. mansoni* et traités à raison de 20 à 40 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours, 24 présentèrent les mêmes altérations ECG. A noter que chez 2 hypertendus avec cœur pulmonaire, l'ECG n'a pas été modifié par le traitement (22, 80, 102, 112).

Sur 19 malades infestés par *S. japonicum*, traités à raison de 15 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours, les modifications observées furent 11 fois un aplatissement de l'onde T ou un sous-décalage S-T et une fois une diminution d'amplitude de R (130).

Dans l'amibiase, dysentérique (43 cas) ou hépatique (16 cas), sur 57 cas où l'ECG fut étudié, 30 malades présentèrent les mêmes modifications du tracé au niveau de l'onde T. Une légère tachycardie fut notée dans quelques cas, sans signe de cardiotoxicité. Dans 2 cas d'abcès amibien, une arythmie sinusale et dans un cas, une tachycardie paroxystique furent observées.

Les doses utilisées furent de 25 mg/kg/jour pendant 9 à 10 jours dans la plupart des cas ; les doses extrêmes furent de 20 à 55 mg/kg/jour pendant 5 à 10 jours.

Un cas d'infestation à *Opisthorchis viverrini* et un cas d'infestation à *Paragonimus westermani* reçurent 25 mg/kg/jour pendant 9 jours. Avec une réponse thérapeutique nulle, les 2 cas présentèrent des modifications de l'onde T. On peut considérer ces 2 malades comme des témoins.

Les altérations observées n'ont pas de localisation myocardique élective ; quand l'ECG fut étudié à jours continus, les modifications du tracé apparurent du 4^{ème} au 9^{ème} jour du traitement, avec une tendance à se corriger 1 à 2 semaines après le traitement ; elles se normalisent en règle générale 2 à 4 semaines après le traitement et ne s'accompagnent d'aucune symptomatologie clinique.

Interprétation

Les premières modifications ECG décelées chez les schistosomiens traités avaient fait évoquer une pathogénie séduisante : les toxines, libérées lors de la lyse des parasites, agiraient par elles-mêmes ou par l'intermédiaire des éosinophiles, dont le taux s'élève fortement après le traitement au CIBA 32644-Ba ; un phénomène de Loeffler au niveau du myocarde avait aussi été évoqué. Pourtant, le même traitement appliqué à des amibiens, dont ni la parasitose ni la lyse thérapeutique des protozoaires ne déclenchent d'éosinophilie réactionnelle, provoquait les mêmes modifications

ECG. En plus, ces modifications ECG ont tendance à la réversibilité déjà lorsque le taux des éosinophiles est le plus élevé (vers la 3^{ème} semaine après le traitement des schistosomiens) et elles existent chez des témoins sans réponse parasitologique au traitement.

On se trouve donc devant un phénomène curieux : l'émétine (anti-amibien), les dérivés trivalents de l'antimoine (antibilharziens) et le CIBA 32644-Ba (qui présente les caractères d'un anti-amibien tissulaire et d'un antischistosomien) produisent tous des troubles ECG, généralement limités à des modifications de l'onde T. De plus, GERMINIANI et coll. (47) ont observé un allongement QTc dû à un aplatissement de l'onde T, une altération diffuse de repolarisation ventriculaire et une ischémie subépicardique antéro-septale, en traitant des schistosomiens avec une thioxanthone (Miracil D), à raison de 100 mg/kg comme dose totale.

Pour expliquer la pathogénie de cette action, HAUSWIRTH & WEIDMANN (53) ont comparé *in vitro* l'action du CIBA 32644-Ba, de l'émétine, du tartre émétique, sur la fibre musculaire cardiaque. On peut résumer leurs trouvailles de la façon suivante :

Le CIBA 32644-Ba diminue très peu la durée du potentiel d'action, et n'a d'action ni sur la vitesse ascensionnelle ni sur l'amplitude de ce potentiel.

L'émétine : diminue fortement la durée du potentiel d'action,
diminue la vitesse ascensionnelle de ce potentiel,
diminue l'amplitude de ce même potentiel.

Le tartre émétique n'a aucune influence sur les composantes électriques étudiées.

L'hypothèse finalement retenue comme la plus vraisemblable, pour expliquer les modifications ECG observées, est un trouble de la perméabilité ionique de la membrane cellulaire au niveau du myocarde. Les électrolytes du sang périphérique n'étaient pas modifiés chez le chien et chez un malade, au moment où ceux-ci présentaient des modifications de leur ECG.

A l'examen des différents groupes chimiques étudiés, c'est surtout une séquence quantitative lors de l'application thérapeutique qui nous a le plus frappé :

Des doses actives faiblement augmentées d'émétine ou d'antimoine trivalent provoquent déjà des situations critiques, où la mort accidentelle n'est pas exceptionnelle.

Des doses actives doubles et même davantage de CIBA 32644-Ba n'ont nullement abouti à des catastrophes cardiaques ; aucun décès, sur 2356 cas déjà traités, n'a encore été signalé, alors qu'un

nombre de malades non négligeable a été soumis à un surdosage important.

Les tentatives de comparaison qualitative des modifications ECG n'ont pas encore abouti à des conclusions valables, en particulier avec les dérivés trivalents de l'antimoine (40). Si la cardiotoxicité de l'antimoine et de l'émétine est connue, aucun tropisme particulier, aucune cumulation du CIBA 32644-Ba n'ont pu être démontrés au niveau du myocarde ; au contraire, l'autoradiographie des tissus de l'hôte traité au CIBA 32644-Ba marqué C^{14} montre que le myocarde ne capte ni n'accumule plus de substance que les autres organes ou le sang (37).

Le dilemme posé au médecin praticien : s'abstenir ou traiter un coronarien pour amibiase ou schistosomiasé, n'est pas exempt d'embûches ; en plus, si le traitement est impératif, quelle substance choisir ? Le sens clinique guidera le choix des options. L'absence de cardiotoxicité du CIBA 32644-Ba, les risques mortels que font courir l'émétine et l'antimoine trivalent inciteraient à choisir le nitrothiazolyl-imidazolidinone, qu'on pourrait alors appliquer à une dose minimale encore utile. Seule l'expérience permettra une réponse pertinente à cet angoissant problème (79).

2° Laboratoire

Vitesse de sédimentation globulaire (V.S.)

Dans la *bilharziose* (29, 75), la vitesse horaire de sédimentation globulaire subit des fluxuations, avec tendance à l'accélération jusque vers la 3^{ème} semaine suivant la fin du traitement. Dans les semaines qui suivent, la V.S. revient à des valeurs sensiblement égales ou inférieures aux valeurs initiales ; elle est pratiquement normale 9 semaines après la fin du traitement.

Dans l'*abcès amibien du foie* (62), la V.S. fut toujours élevée au départ (20 à 75 mm/h comme extrêmes) ; elle diminue déjà en cours de traitement ou dans les jours qui suivent la fin du traitement. Dans les semaines qui suivent, on s'achemine vers une normalisation avec parfois des fluctuations ; la tendance à la baisse est toujours présente et traduit d'ailleurs l'évolution favorable vers la guérison.

Formule sanguine

Dans les *bilharzioses* (22, 32, 42, 67, 75, 98, 102, 112, 130), les auteurs s'accordent sur les faits suivants :

Le taux d'hémoglobine et le nombre d'érythrocytes restent à des taux relativement très stables. Certains anémiques ont fortement bénéficié du traitement, surtout 1 à 2 mois après le traitement. Aucun cas d'hémolyse ne fut observé, bien que 2356 cas traités aient déjà été rapportés dans des populations où l'incidence de la déficience en G6PD varie de 10 à 20 % ; de plus, 5 bilharziens infestés par *S. mansoni*, chez qui la déficience était connue, n'ont fait aucun phénomène sanguin sous l'influence du traitement au CIBA 32644-Ba.

La leucocytose augmente jusque vers la 3^{ème} semaine après le traitement, pour se normaliser entre les 6^{ème} et 9^{ème} semaines après le traitement.

L'évolution du taux des éosinophiles se fait de façon ascendante, arrivant parfois à des taux relatifs et absolus impressionnants, jusque vers la 3^{ème} semaine après la fin du traitement. Avec des fluctuations, le taux s'abaisse progressivement 6 semaines après la fin du traitement, pour se normaliser en 3 à 6 mois. Le test de Thorn a toujours été négatif.

La répartition des autres éléments cellulaires du sang périphérique ne montre rien de particulier.

Dans l'abcès amibien du foie (62, 101), l'hémoglobine, basse au départ, s'améliore nettement dans les semaines qui suivent le traitement. La leucocytose, élevée au départ, revient à des limites normales pendant ou quelques jours après le traitement. La relative neutrophilie de départ suit la même courbe que la leucocytose ; aucune leucopénie ne fut observée.

Moelle osseuse

Par ponction sternale, la moelle osseuse fut examinée chez 4 bilharziens vésicaux, 2 semaines après la fin du traitement au CIBA 32644-Ba (75). Nous n'avons trouvé aucune altération des lignées cellulaires de la moelle osseuse, sinon des signes de réaction myéloïde banale et d'éosinophilie accentuée.

Nous avons trouvé, dans nos 4 cas, les taux de granulocytes/taux des érythroblastes (normoblastes) suivants :

57,7 % — 21,0 %

32,1 % — 60,4 %

67,5 % — 30,0 %

46,0 % — 50,0 %

Les taux de tous les éléments éosinophiles (polynucléaires, métamyélocytes et myélocytes éosinophiles) furent, pour les 4 malades, de 18,3 %, 8 %, 14,0 %, 12,6 %.

Les taux de prothrombine, d'urée et de créatinine, les épreuves de concentration de Volhard et de clearance uréique selon Van

Slyke, le taux de *bilirubine*, l'élimination de la *bromesulfone-phtaléine*, les réactions de Hanger (céphaline-cholestérol) de McLagan (thymol), l'épreuve de Kunkel (sulfate de zinc) et celle de Mallen (iode) ont montré de variations irrégulières, sans signification particulière, tant dans les schistosomiases que dans l'amibiase (22, 42, 62, 67, 75, 82, 98, 101, 102, 112, 130).

L'étude des *protéines sériques*, du *rapport albumine-globuline* et de la répartition des fractions à l'électrophorèse ne révèle également rien de particulièrement significatif, sinon le taux élevé habituel des γ -globulines chez le Noir africain (22, 42, 62, 75, 101, 130).

Les *urines*, qui firent l'objet d'examens de la part de tous les expérimentateurs, n'ont jamais révélé de signe quelconque de toxicité du produit ; des bilharziens vésicaux, avec 3 à 5 g d'albumine/litre au départ, ont vu leur albumine céder au fur et à mesure que l'élimination ovulaire diminuait.

Transaminases SGOT/SGPT

Chez le schistosome différentes enzymes ont pu être mises en évidence, en particulier des transaminases (15, 16, 17, 28, 55, 105, 123). On pouvait supposer que la lyse des schistosomes, sous l'influence d'un agent antiparasitaire actif, provoquerait une augmentation appréciable de l'activité transaminasique du sérum (96) ; cette idée séduisante, qui laissait supposer qu'on disposerait d'un test d'efficacité thérapeutique simple et précoce, est en contradiction complète avec ce que l'on observe chez les schistosomiens traités au CIBA 32644-Ba (75) et chez les témoins non parasités traités à l'antimoine trivalent (96).

Si les processus de transamination ont été découverts par BRAUNSTEIN & KRITZMANN (13) dans le muscle strié, le myocarde, le foie et le rein ont une grande activité transaminasique ; la cytolyse de ces tissus libère les enzymes qui apparaîtront en quantité augmentée dans le sang circulant. Dans la bilharziose expérimentale de la souris et du lapin, une augmentation fugace de l'activité transaminasique, vers la 6^{ème} semaine après l'infestation, peut être mise en évidence (46, 83) ; elle s'explique par une cytolysé hépatique, due à la nécrose réactionnelle, au voisinage des nodules qui se développent autour des œufs embolisés dans les capillaires du foie.

Généralement l'activité transaminasique du sérum des bilharziens est à un taux normal ou un peu élevé ; sur nos 14 cas de schistosomiase urinaire, les taux de la SGOT, avant le traitement s'élevaient de 32 à 148, ceux de la SGPT de 30 à 94 (75).

Dans l'abcès amibien du foie, PAYET (97) a constaté dans 3 cas

une augmentation parallèle du taux des SGOT/SGPT (93 à 220/83 à 180), alors que dans un cas, Boivin et Auzepy (cités par PAYET, 97) avaient des taux strictement normaux. JARUMILINTA (62) a observé 12 fois sur 15 cas des taux normaux.

Les dérivés trivalents de l'antimoine produisent en cours et après traitement antibilharzien une élévation parfois sérieuse des transaminases SGOT/SGPT : 20/20 avant le traitement à 500/580 à la 2^{ème} semaine dans un cas de PAUTRIZEL (96). Ce même auteur a relevé une élévation de 20/20 à 150/100 chez un témoin non parasité traité. D'autres auteurs ont confirmé ces faits (1, 35).

On peut ainsi admettre que l'élévation du taux des transaminases lors du traitement stibié est due à l'antimoine lui-même, par cytolysé hépatique ou éventuellement musculaire, et non à la lyse des parasites. Cette conclusion est amplement confirmée par ce que nous avons observé sur les nécroses hépatiques des souris infestées par *S. mansoni* et traitées au tartre émétique (74). En plus, chez nos 14 bilharziens urinaires traités au CIBA 32644-Ba et guéris, la lyse parasitaire provoque une baisse très nette du taux des transaminases dès la fin du traitement, baisse qui était encore plus nette 6 semaines après la fin du traitement. La moyenne des valeurs pour la SGOT fut de :

90	avant le traitement,
51	de suite après le traitement,
38	6 semaines après le traitement.

La moyenne des valeurs pour la SGPT fut de :

57	avant le traitement,
31	de suite après le traitement,
23	6 semaines après le traitement

Ainsi la lyse des schistosomes ne provoque pas d'élévation du taux transaminases ; au contraire, l'antimoine trivalent est seul responsable de cette augmentation, sans qu'un relai parasitaire soit nécessaire (78). La lyse des schistosomes lors du traitement au CIBA 32644-Ba, nous paraît amplement démontrée par les résultats thérapeutiques en médecine expérimentale et humaine d'une part, les études immunologiques (29) d'autre part. L'évolution du taux des transaminases sous l'influence du traitement au CIBA 32644-Ba a été confirmée par d'autres auteurs (22, 42, 62, 66, 98, 101, 112, 130).

Phosphatase alcaline (Bodansky) (22, 42, 62, 101)

Tant dans l'abcès amibien du foie que dans la schistosomiase, les variations irrégulières du taux de la phosphatase alcaline sont sans signification particulière.

En conclusion, le CIBA 32644-Ba appliqué en médecine humaine ne provoque pas de perturbations sanguines, rénales ou hépatiques décelables.

3° Effets secondaires

(6, 10, 22, 27, 30, 33, 40, 42, 45, 51, 58, 62, 67, 75, 77, 79, 80, 82, 98, 101, 102, 103, 107, 111, 112, 113, 130).

Comme toute substance active, le CIBA 32644-Ba donne des effets secondaires, que nous diviserons en :

- a) Effets secondaires mineurs ;
- b) Symptômes d'intolérance vraie ;
- c) Manifestations allergiques ;
- d) Manifestations toxiques.

Nous résumerons la somme des observations faites par 20 auteurs, représentant 2356 cas traités, qui se répartissent de la façon suivante :

Infestation à <i>S. haematobium</i>	1.804 cas
Infestation à <i>S. mansoni</i>	442 cas
Infestation à <i>S. japonicum</i>	48 cas
Amibiase intestinale	42 cas
Abcès amibien du foie	20 cas

Pour des raisons que nous exposerons plus loin, nous traiterons séparément les cas d'infestation à *S. japonicum* et nous ne retiendrons ici que les 2308 cas restants.

a) *Effets secondaires mineurs*

La liste de tous les effets mineurs constatés, même ceux qui ne furent observés que chez un malade, mérite certes d'être signalée ; il s'agit parfois de symptômes rapportés déjà dans l'anamnèse des malades, d'autres fois de signes plus humoristiques que pathologiques.

Un auteur signale l'absence de coloration des urines dans 5 cas sur 20 ; il ne peut bien entendu que s'agir de malades n'ayant pas absorbé le médicament.

Par ordre de fréquence, nous avons : céphalées modérées, maux abdominaux, nausées, faux vertiges, impressions de chaleur, myalgies, douleurs osseuses, anorexie, météorisme, vomissements accidentels, insomnie ou hypersomnie, nervosisme, lassitude, asthénie, mauvais goût dans la bouche, bouche sèche, douleurs oculaires, salivation augmentée. Exceptionnellement, soit 1 seul cas pour chaque symptôme : lumbalgie, barbe poussant trop rapidement. L'odeur corporelle, dont se plaint l'autre conjoint, a été noté chez 3 Européens.

L'incidence de ces symptômes est très variable ; elle varie de 0 à 80 % suivant les expérimentateurs ; elle est plus accusée aux posologies exagérées qu'aux doses normales, chez les femmes que chez les hommes, chez les malades de plus de 15 ans que chez les enfants, chez les blancs et asiatiques que chez les bantous. 15 femmes enceintes se sont également plaintes plus fréquemment que les autres, mais elles ont parfaitement toléré le traitement et leur grossesse évolua normalement. L'incidence des symptômes aberrants augmente également avec la sévérité de l'état clinique : malnutrition prononcée, formes hépato-spléniques avancées.

b) *Symptômes d'intolérance vraie*

Sur les 2308 dossiers de malades rapportés, nous trouvons :

36 fois des *crampes épigastriques ou abdominales* franchement douloureuses. Dans au moins 21 cas, la posologie était nettement trop élevée : plus de 30 mg/kg/jour et jusqu'à 55 mg/kg/jour. L'incidence de ce symptôme fut particulièrement élevée chez les malades en mauvais état général, mal nourris, présentant une symptomatologie clinique avancée d'hépto-splénomégalie avec hypersplénisme, parfois chez ceux dont le taux des transaminases était élevé. Ces crampes douloureuses furent plus fréquentes chez les infestés par *S. mansoni* et *E. histolytica*, que chez les bilharziens urinaires.

L'anorexie avec vomissements sérieux ont été rencontrés chez 22 malades, accompagnés ou non de crampes abdominales douloureuses. L'incidence de ces symptômes appelle les mêmes remarques que pour la crampe abdominale. Il en est de même pour les *céphalées sévères*, qui ont été particulièrement soulignées dans 16 cas.

Dans ces cas, la symptomatologie initiale s'est accompagnée une fois de subocclusion (abcès amibien), 1 fois d'un œdème périphérique pré-existant qui s'accrut transitoirement du 3 au 6^{ème} jour de traitement et disparut malgré la poursuite de la thérapeutique.

c) *Manifestations allergiques*

Nous ne trouvons que 5 cas où furent signalés des *lésions cutanées* :

- 3 fois une poussée urticarienne ;
- 1 fois un rash maculo-papulaire ;
- 1 fois un érythème prurigineux.

Ces lésions cutanées sont accompagnées parfois de myalgies, arthralgies et furent très rapidement réversibles, cédant en particulier très vite à l'administration d'un antihistaminique.

d) *Manifestations toxiques*

Trois ordres d'effets secondaires ont surtout retenu l'attention :

- 1° *Les troubles ECG*, exposés dans un chapitre précédent.
- 2° *L'inhibition transitoire de la spermatogénèse*, également exposée dans un chapitre antérieur.
- 3° *Les troubles neuro-psychiques* qui vont de la céphalée sévère à l'accès convulsif, en passant par des syndromes psychotiques.

12 cas rapportés se répartissent de la façon suivante :

3 cas de convulsions généralisées, traités avec des doses d'environ 40 mg/kg/jour, dont l'un avec perte de conscience.

1 cas de secousse musculaire du bras gauche pendant 5 minutes, avec perte de conscience pendant 10 minutes.

8 cas de manifestations mentales transitoires (raptus anxieux, désorientation, agitation confusionnelle aiguë, accès psychotique).

Les manifestations neuropsychiques ont été observées sur des malades dont les antécédents présentaient une instabilité neuro-végétative, de l'épilepsie, des accès névrotiques. Dans 2 cas le CIBA 32644-Ba avait été associé à un traitement antituberculeux comportant l'INH.

Les *effets secondaires* constatés ont ceci de remarquable, qu'ils sont *tous réversibles*. Ils sont compatibles avec l'emploi du médicament en médecine humaine. Plusieurs auteurs n'hésitent pas à qualifier la tolérance de remarquable ou de très bonne, n'ayant en tout cas rien de comparable avec ce qu'ils ont observé lors des traitements classiques, avec les dérivés trivalents de l'antimoine en particulier. Comme nous le verrons plus loin, les doses journalières de 25 mg/kg sont pleinement actives et des doses allant jusqu'à 55 mg/kg ont encore été relativement bien tolérées. La marge thérapeutique est ainsi nettement plus large que celle des traitements stibiés et émétiniens.

Si l'on se demande maintenant quelle part joue le médicament lui-même sur l'incidence et l'intensité des effets secondaires, comparée à la part de la lyse parasitaire, influençant les relations hôte/parasite et antigène/anticorps, on s'aperçoit qu'une partie tout au moins de la symptomatologie aberrante reflète plus l'action antiparasitaire et ses conséquences, que l'action réellement toxique de la substance elle-même. Et cette remarque nous paraît s'appliquer particulièrement à l'infestation par *S. japonicum* ; le fait pourrait s'expliquer par la présence d'anticorps circulants chez les bilharziens non traités d'Extrême-Orient, comme l'a signalé

YOGORE au Symposium de Lisbonne (juin 1965), alors que les anticorps n'existent, dans les mêmes conditions, que 5 fois sur 86 pour *S. mansoni* et 1 fois sur 58 pour *S. haematobium* comme l'a observé DODIN à Madagascar (29). De toute façon, les problèmes de tolérance et d'effets secondaires observés sont beaucoup plus importants dans les infestations à *S. japonicum* que dans les autres schistosomiases et l'amibiase.

Effets secondaires dans la bilharziose à S. japonicum

Trois essais préliminaires ont été rapportés sur ce sujet (82, 98, 130). L'ensemble représente 48 cas traités, dont environ $\frac{1}{4}$ était des cas d'évolution avancée, avec hépato-splénomégalie et hypertension portale.

Par ordre de fréquence, les céphalées furent observées 33 fois sur 48, l'anorexie, les faux vertiges, les nausées, l'asthénie 27 fois sur 48, des vomissements 21 fois sur 48. Moins fréquemment ont été signalés une salivation abondante, de l'insomnie, des arthralgies ; 2 cas seulement présentèrent des crampes abdominales douloureuses.

Dans 16 cas le traitement fut interrompu. Les doses de 15 mg/kg/jour furent mieux tolérées que celles de 25 mg/kg/jour et se révélèrent tout aussi actives, pour autant que les résultats encore très préliminaires permettent de juger.

Quant aux réactions allergiques, 4 fois sur 48 cas traités, une éruption cutanée de type urticarien fut observée et 1 cas d'asthme connu fit une réactivation de son mal pendant le traitement.

En plus, dans 1 cas le traitement a été interrompu pour un état de prostration avec vomissements sévères.

L'incidence des troubles neuro-psychiques fut également beaucoup plus élevée dans l'infestation à *S. japonicum*, par rapport aux autres parasitoses traitées. Il fut en effet observé :

- 3 accès de tremblement ;
- 3 cas de convulsions ;
- 1 accès psychotique ;
- 1 cas d'asthénie intense, avec transpiration profuse, qui a passé par une phase d'inconscience.

Bien que toutes ces réactions furent réversibles, la question du risque de guérir la parasitose, même avec des substances relativement atoxiques, se pose avec acuité. Si aucune conclusion formelle ne peut encore être formulée, les recherches à venir s'orientent vers la comparaison des effets du traitement entre les infestations à *S. japonicum* et *E. histolytica*, pour une population homogène, et

vers l'étude de la tolérance au traitement, si un antihistaminique est ajouté au traitement antiparasitaire.

Nous pouvons maintenant aborder les problèmes parasitologiques et de symptomatologie clinique spécifique.

B. Activité dans les schistosomiasés

(6, 10, 22, 27, 30, 33, 42, 45, 58, 67, 75, 80, 82, 98, 102, 107, 112, 130).

Le problème des *critères parasitologiques* valables est loin de réunir l'unanimité des expérimentateurs. D'une part, il n'existe encore aucune technique immunologique rapide permettant d'affirmer une guérison parasitologique ; d'autre part, dans le traitement classique des schistosomiasés, on peut observer des récides tardives, plusieurs mois après la fin d'une guérison apparente ; il est donc nécessaire de poursuivre les contrôles suffisamment longtemps, pour pouvoir conclure à l'activité thérapeutique d'une substance dans des limites raisonnables de sécurité.

Si l'on admet que le 80 % de récides apparaîtra dans les 2 mois suivant la fin du traitement (ce qui paraît raisonnable), en utilisant des critères de contrôle sévères, on aura déjà une image convenable d'activité dans un délai de 2 à 3 mois après la fin du traitement.

En outre, la technique parasitologique à utiliser ne peut pas être uniforme ; elle dépendra des possibilités locales, des habitudes des expérimentateurs, des compromis que chacun aura admis comme valables. Aussi ne pouvons-nous retenir comme utilisables que les résultats répondant à certains critères minimum :

Pour l'infestation à *Schistosoma haematobium*, estimation quantitative et qualitative sur la viabilité des œufs (éclosion miracidienne) avant et après traitement, toutes les semaines pendant 9 à 12 semaines au minimum, ou tous les mois pendant 2 à 3 mois au minimum avec 3 examens à jours successifs chaque fois. L'échantillon d'urine pourra être l'urine totale de 24 heures au mieux, l'urine totale émise entre 10 et 14 heures (période d'émission ovulaire maximum (66), un échantillon d'au moins 10 ml prélevé pendant la période d'émission maximum. Dans ce contexte et pendant la période d'observation, une récide ne peut être affirmée que par l'obtention d'œufs aptes à éclore après une période de négativation. Les culots négatifs à l'éclosion seront contrôlés toutes les ½ heure pendant 2 heures (117) ; les détergents et désinfectants ne seront pas utilisés pour nettoyer le matériel de laboratoire servant aux essais de la recherche d'éclosion des miracidés, comme le recommande judicieusement NEWSOME (91).

Pour l'infestation à *Schistosoma mansoni*, les schémas se superposent aux précédents. L'examen parasitologique se fera avec la totalité des selles émises en 24 heures, ou un échantillon convenable de selles (20 à 30 g) qui sera prélevé de préférence à l'extrémité tête de la selle et surtout en surface ; CLARKE & BLAIR (communication personnelle) ont en effet montré que la densité des œufs était maximum dans ces localisations. L'examen coprologique pourra être avantageusement complété par la biopsie de la muqueuse recto-sigmoïdienne, avec examen histologique et test d'éclosion des miracides, surtout lors du contrôle final.

Pour l'infestation à *Schistosoma japonicum*, les mêmes critères que pour *S. mansoni* sont applicables, mais avec un accent plus impératif sur l'importance de la biopsie recto-sigmoïdienne. En effet, l'élimination ovulaire est infiniment plus capricieuse et souvent négative dans les stades chroniques évolués ; sans aucun doute la biopsie est ici beaucoup plus nécessaire, tant pour le diagnostic que pour le contrôle thérapeutique.

Un point de parasitologie nous paraît devoir encore être précisé, la signification de l'élimination des œufs morts, les « *black eggs* » des anglo-saxons, qui peut durer parfois plusieurs semaines ou mois après le traitement.

De tous récents travaux nous ont montré de façon indiscutable que des souris infestées depuis 8 semaines par *S. mansoni*, traitées à doses pleinement actives, avaient toujours des nids d'œufs morts dans la paroi de l'intestin grêle et du côlon, alors que la recherche de schistosomes adultes étaient absolument négative, à tous les niveaux, et ceci 37 semaines après le traitement. Ainsi en tuant tous les parasites d'un animal, dont la durée de ponte n'avait pas excédé 2 à 3 semaines, les « *black eggs* » sont toujours présents, 37 semaines après le traitement, dans les tissus et le lumen intestinal. Si l'on transpose ces faits en clinique humaine, où souvent la parasitose qu'on traite dure depuis des années, on peut facilement imaginer que l'élimination d'œufs morts pourrait durer très longtemps ; on s'étonnera plutôt de voir cette élimination cesser relativement rapidement dans la plupart des cas et on comprendra facilement que cette élimination pourra réapparaître périodiquement, quand on a vu comment les œufs se groupent en nids de plus ou moins grande importance.

Pratiquement, la conclusion qu'on doit tirer de tels faits est, qu'une récurrence ou un échec thérapeutique ne peuvent se baser que sur la réapparition ou la persistance d'œufs viables. L'observation répétée d'œufs morts, pendant un temps suffisamment prolongé et chez un même malade, sans réapparition d'œufs viables, ne peut que signifier une guérison parasitologique vraie. Les arguments

cliniques parlent aussi pour cette interprétation, puisque les malades traités, n'éliminant que des œufs morts, présentent le même degré d'amélioration symptomatique que ceux considérés comme complètement négatifs ; ceci est loin d'être le cas pour ceux chez qui l'infestation active persiste.

En plus *l'évolution clinique* s'attachera plus spécialement à suivre l'évolution urinaire, pour la bilharziose vésicale, qu'on pourra avantageusement compléter par la cystoscopie et la pyélographie. L'évolution clinique dans la schistosomiasé à *S. mansoni* suivra plus particulièrement l'évolution du syndrome diarrhéodysentérique, de la spléno-hépatomégalie quand elle existe ; dans la forme à *S. japonicum*, elle prend une importance plus grande encore étant donné la richesse et l'intensité de la symptomatologie clinique.

Résultats

Certaines remarques s'imposent d'emblée : *l'activité thérapeutique* du CIBA 32644-Ba n'est pas soumise à l'influence de l'âge des malades, du sexe, de la race ; l'ancienneté de la parasitose ne joue également aucun rôle sur l'évolution parasitologique, alors qu'elle conditionne l'évolution clinique. De même aucune souche de schistosome ne s'est montrée résistante au traitement. Si l'action antiamibienne fut largement démontrée, les parasitoses humaines suivantes se sont révélées réfractaires :

Filarioses :	à <i>Onchocerca volvulus</i>
	à <i>Wuchereria bancrofti</i>
	à <i>Acanthocheilonema perstans</i> .
Ankylostomiase	
Trichocéphalose	
Opisthorchiasis	
Paragonimose	

Les autres protozoonoses et helminthiasés digestives ont prêté à des résultats discutables ; pratiquement elles ne représentent pas d'indications valables au traitement par le CIBA 32644-Ba dans l'état actuel de l'expérimentation.

Clinique

S'il est encore prématuré de parler de résultats cliniques dans la schistosomiasé à *S. japonicum*, *l'évolution clinique* des symptômes spécifiques des schistosomiasés à *S. haematobium* et *S. mansoni* est remarquablement favorable. Un mois ou 2 après le traitement, les malades sont généralement transformés : les pissements de sang

se sont arrêtés, les syndromes dysentéro-diarrhéiques se sont amendés, ce que la cystoscopie et la rectoscopie ont objectivé dans quelques cas.

Des syndromes aussi variés que la tendance aux hématuries répétées, des états bronchitiques durant depuis longtemps (où l'antibiotothérapie avait échoué), des états dyspnéiques avec cœur pulmonaire se sont amendés parfois de façon spectaculaire. Un bilharziome de la vessie de la grosseur d'une noix, un gros bilharziome de la région colique droite à tendance occlusive ont fondu 1 mois après le traitement (contrôle cystoscopique et opératoire). Ces faits laissent bien augurer de l'évolution des lésions si fréquentes du tiers inférieur des voies urinaires prévésicales et de la vessie ; mais il est encore prématuré d'émettre un jugement à ce sujet.

Si jusqu'à présent le traitement au CIBA 32644-Ba n'a pas influencé l'hépatosplénomégalie dans le sens de l'augmentation, il ne l'a non plus influencée dans le sens de la diminution.

Parasitologie

Les résultats bruts pour *Schistosoma haematobium* s'inscrivent de la façon suivante :

- 1038 cas traités et contrôlés pendant au moins 2 à 4 mois ;
- 961 guérisons, dont 856 négativations totales et 105 avec élimination d'œufs morts ;
- 77 échecs ;

soit un taux de guérison de 92,6 % pour les premiers essais cliniques contrôlés et avec des doses encore fort variables.

Dans les 77 échecs, il s'agit pour 60 cas de traitement sous condition de traitement de masse, dont :

- 10 cas traités 3 jours avec 25 à 30 mg/kg/jour,
- 25 cas traités 5 jours avec 25 mg/kg/jour,
- 25 cas traités 7 jours avec 25 mg/kg/jour.

Dans le dernier groupe, l'expérimentateur a pu préciser que pour 6 cas au moins le médicament n'avait pas été pris de façon régulière.

Les doses ont varié de 20 à 55 mg/kg/jour, pendant 3 à 10 jours consécutifs. Sur la base de traitements comparatifs dans les mêmes conditions, l'activité est optimum et comparable pour des doses de 25 mg/kg/jour, appliquées pendant 4, 5 ou 7 jours consécutifs, que l'administration de la dose journalière ait été faite en une fois ou en 2 fois dans la journée.

Les doses supérieures paraissent totalement superflues et les résultats parasitologiques obtenus avec une dose de 25 à 30 mg/kg/

jour pendant 3 jours sont légèrement inférieurs à ceux obtenus, avec la même dose, pendant 4 ou 5 jours (88 % contre 100 % comme extrêmes).

En *conclusion*, il apparaît clairement qu'on peut guérir pratiquement tous les bilharziens vésicaux, du point de vue parasitologique, avec des doses de 25 mg/kg/jour pendant 4 à 7 jours, à condition d'être assuré que le médicament ait été réellement et régulièrement ingéré.

Les résultats bruts pour *Schistosoma mansoni* s'inscrivent de la façon suivante :

261 cas traités et contrôlés pendant au moins 2 à 4 mois,
231 guérisons, dont 182 négativations totales et 49 avec
élimination d'œufs morts,
30 échecs,

soit un taux de guérison de 88,5 % avec des doses encore fort variables. Des 30 échecs, 25 fois il s'agissait de traitement de 25 mg/kg/jour pendant 5 jours, dans 2 séries seulement de malades. Les doses ont varié de 20 à 40 mg/kg/jour, pendant 5 à 10 jours.

On peut admettre que pour *S. mansoni*, 20 à 25 mg/kg/jour représentent la dose optimum, à condition que le traitement soit de 7 jours consécutifs. Même si certains expérimentateurs pensent que 5 jours de traitement sont pleinement suffisants, il paraît prudent de recommander un traitement de 7 jours consécutifs, si l'on veut guérir pratiquement la totalité des malades.

Quant aux résultats présentés par YOKOGAWA (130), BAZON (98) et YOGORE (82) au Symposium de Lisbonne sur *Schistosoma japonicum*, ils sont suffisants pour confirmer que l'activité est en tout cas présente, comme le laissait supposer l'expérimentation animale ; mais ils sont encore trop préliminaires pour apporter une conclusion définitive :

19 cas ont été traités à raison de 15 mg/kg/jour en 2 prises pendant 7 jours pour 12 d'entre eux, 6 jours pour 5 et 5 jours pour 2. Ces 19 cas ont été contrôlés jusqu'au 35^{ème} jour et aucun ne présentait d'œufs vivants les 21^{ème}, 28^{ème} et 35^{ème} jours après le début du traitement. Au 35^{ème} jour, 15 étaient totalement négatifs et 4 avaient encore de rares œufs morts.

Dans un autre groupe de malades, 10 cas ont été contrôlés jusqu'à 3 mois. L'activité fut mesurée par le comptage des œufs. Dans ce groupe, la réduction du nombre d'œufs éliminés fut de 91 % à 99 % du taux de départ ; un groupe témoin, placé dans les mêmes conditions, avait une réduction de 35 % à 1 mois, contre 99,4 % pour les malades traités. — La dose fut de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Dans le 3^{ème} groupe de malades, sur 6 malades qui avaient terminé le traitement, aux doses de 15 à 25 mg/kg/jour pendant 7 jours, et qui furent contrôlés à 1 mois : 4 négativations furent observées, 2 cas restèrent positifs avec présence d'œufs viables.

C. Activité dans l'amibiase (58, 62, 101)

Pour juger de l'activité antiamibienne, comme l'expérimentation animale le laissait supposer, le CIBA 32644-Ba fut étudié dans le but de déterminer son activité antiamibienne tissulaire. C'est pourquoi il fut testé essentiellement dans les indications où le traitement éméтинien est impératif, l'abcès amibien en particulier, les formes dysentériques majeures où l'amibe est détectée sous sa forme végétative.

1^o Clinique

Dans l'abcès amibien du foie, la température baisse dès les premiers jours du traitement et reste normale dès avant la fin du traitement. La douleur de la région hépatique diminue pendant le traitement, pour disparaître complètement du 4^{ème} jour de traitement à 1 mois après le traitement. L'hépatomégalie diminue progressivement, pour arriver généralement à des limites normales dans des délais très variables : 12 à 191 jours après le traitement, ou à des limites fort réduites, par rapport au stade initial. La mobilité du diaphragme droit, fort réduite au départ, suit une courbe d'amélioration assez proche de celle observée sur l'hépatomégalie. L'évolution du volume de l'abcès a été étudiée dans 12 cas par injection de 5 ml de liquide opaque aux RX avec 50 ml d'air dans la cavité de l'abcès, lors de la 1^{ère} ponction évacuatrice ; des radiographies à intervalles réguliers (face et profil) ont permis de mesurer les diamètres horizontal, vertical et antéro-postérieur. Dans la plupart des cas, la diminution de volume est perceptible déjà, du 4^{ème} jour du traitement au 2^{ème} jour après traitement. A la fin de la période d'observation, 8 fois sur 12 la cavité était totalement comblée, les 4 autres cas avaient encore une cavité résiduelle de faibles dimensions, mais la réduction de volume était considérable. La vitesse de sédimentation globulaire, toujours élevée au départ, décroît très rapidement et était normale ou subnormale à la fin de la période d'observation.

Résultats

Sur 17 cas rapportés, ayant été traités avec une dose journalière d'environ 25 mg/kg/jour, répartie en 2 prises matin et soir, pen-

gant 9 ou 10 jours consécutifs, tous les cas ont été considérés comme cliniquement guéris ; la période d'observation fut de 1 à plus de 6 mois.

Un groupe homogène de 22 Africains, atteints d'*amibiase dysentérique* avec selles muco-sanglantes, présence de trophozoïtes d'*E. histolytica*, présence d'ulcérations à la sigmoïdoscopie, a été traité pendant 10 jours avec une dose d'environ 25 mg/kg/jour, répartie en 2 prises matin et soir.

Un second groupe de 19 malades Marocains, moins homogène, consistait en 8 formes dysentériques aiguës (avec 5 à 10 selles journalières glairo-sanglantes, épreintes, ténésme, douleurs abdominales), 2 formes frustes (diarrhées banales avec douleurs abdominales), 9 formes colitiques en poussée évolutive. L'endoscopie montrait un état congestif plus ou moins accentué. Les doses ont varié de 20 à 55 mg/kg pendant 5 à 10 jours consécutifs.

Les résultats de ces 2 groupes concordent pour affirmer la rapide amélioration de la diarrhée, qui cesse dans les premiers 2 à 3 jours du traitement. Si la présence de pus et de sang disparaît rapidement, il fut noté que la présence de mucus peut persister plus longtemps, parfois même après la fin du traitement.

La sigmoïdoscopie montre qu'à jour 27, les ulcérations de 17 cas sur 22 du 1^{er} groupe homogène de malades étaient guéries ; 1 mois plus tard, 13 sur 15 malades contrôlés n'avaient pas de lésion.

Dans le second groupe, il fut observé une nette atténuation de l'état congestif de la muqueuse des 8 cas souffrant de formes aiguës.

2° Parasitologie

Peu de choses à dire sur l'évolution parasitologique dans l'*abcès amibien du foie*, sinon que dans 2 cas où l'on avait trouvé des trophozoïtes, le contrôle à jour 6 était négatif. Dans l'*amibiase intestinale*, le premier groupe homogène de 22 Africains contrôlés à jour 27 a donné les résultats suivants :

- 20 négatifs,
- 1 devenu porteur de kystes,
- 1 échec : présence de trophozoïtes d'*E. histolytica*.

Un mois plus tard, sur 15 malades contrôlés, un seul avait des trophozoïtes, les 14 autres étaient négatifs.

Dans le 2^{ème} groupe de malades, l'amibe avait été décelée avant le traitement chez 19 sur 20 malades. Tous sauf un furent négatifs aux contrôles de 15 en 15 jours, pendant 2 mois. Le cas traité sans confirmation parasitologique préalable a révélé des formes végétatives d'*E. histolytica* à la fin du traitement.

Conclusions

L'action antiamibienne tissulaire est largement confirmée en médecine humaine. POWELL (101) nous paraît résumer la situation de façon fort clairvoyante :

« L'amibicide idéal est un médicament capable d'agir sur *E. histolytica* dans la lumière intestinale, la paroi intestinale et le tissu hépatique. Quoique des médicaments satisfaisants existent pour traiter l'amibiase, aucune préparation n'est capable à elle seule d'agir sur toutes les formes cliniques. Le CIBA 32644-Ba ouvre des horizons nouveaux pour répondre à ces exigences. »

VIII. Conclusions

De cette étude exhaustive des connaissances acquises jusqu'à présent sur le traitement des schistosomiasés et de l'amibiase avec le CIBA 32644-Ba, nous concluons :

- 1° Le CIBA 32644-Ba permet de guérir pratiquement tous les cas de bilharziose à *S. haematobium* et *S. mansoni*, avec une posologie de 25 mg/kg/jour pendant 4 à 5 jours pour *S. haematobium* et de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours pour *S. mansoni*. On peut administrer le médicament en 1 ou 2 prises journalières, sans modifier l'activité. Seul le traitement par voie orale a été envisagé.
- 2° Dans les infestations à *S. haematobium* et *S. mansoni*, les doses pleinement actives sont généralement bien tolérées, en tout cas nettement mieux que le traitement classique aux dérivés trivalents de l'antimoine.
- 3° La marge thérapeutique est bien supérieure à celle du traitement stibié, puisque des doses au moins doubles de la dose active ont été administrées sans ennuis majeurs. La courte durée du traitement, la marge thérapeutique suffisante permettent d'envisager le traitement de masse dans des conditions acceptables, comme l'indiquent les premiers essais pilotes déjà rapportés.
- 4° Si les essais thérapeutiques dans l'infestation à *S. japonicum* chez l'homme ont déjà confirmé l'expérimentation animale, il est encore trop tôt pour arriver à une conclusion définitive. Dans cette forme de schistosomiasé, les doses de 15 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours paraissent suffisantes et les effets secondaires constatés méritent d'être étudiés plus avant.
- 5° Dans l'amibiase, le CIBA 32644-Ba se présente comme un anti-amibien tissulaire ; en traitement d'attaque, il est indiqué comme une alternative de l'émétine, d'abord dans les formes