

Nouveau traitement des schistosomiasés et de l'amibiase, le CIBA 32644-Ba

Autor(en): **Lambert, C.R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **23 (1966)**

Heft 1

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-311336>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Nouveau traitement des schistosomiasés et de l'amibiase, le CIBA 32644-Ba

Par C. R. LAMBERT

TABLE DES MATIÈRES

I. <i>Introduction</i>	2
II. <i>Chimie</i>	2
III. <i>Pharmacologie — Toxicité — Tolérance</i>	3
A. <i>Pharmacologie</i>	3
B. <i>Toxicité et tolérance</i>	4
a) <i>Toxicité aiguë</i>	4
b) <i>Toxicité à terme</i>	4
c) <i>Histologie</i>	6
d) <i>Action comparative de 3 antibilharziens sur le tissu hépatique</i>	7
e) <i>Tolérance locale</i>	9
f) <i>Etude de la spermatogénèse</i>	9
g) <i>Action du lait de mères en traitement sur leurs jeunes</i> . .	14
h) <i>Tératogénèse</i>	15
IV. <i>Activité expérimentale</i>	17
A. <i>Etudes expérimentales d'activité sur les schistosomes</i>	17
B. <i>Etudes expérimentales d'activité sur <i>E. histolytica</i></i>	26
V. <i>Mode d'action du CIBA 32644-Ba dans la bilharziose expérimentale</i>	32
VI. <i>Etudes biologiques</i>	39
A. <i>Elimination, résorption et localisation tissulaire</i>	39
B. <i>Rôle du filtre hépatique</i>	43
C. <i>Immunologie</i>	45
D. <i>Glucose-6-phosphate déshydrogénase-Eosinophiles</i>	47
VII. <i>Etudes cliniques</i>	49
A. <i>Pharmacologie clinique</i>	50
1° <i>Réactions générales au traitement par le CIBA 32644-Ba</i> . .	50
2° <i>Laboratoire</i>	55
3° <i>Effets secondaires</i>	59
B. <i>Activité dans les schistosomiasés</i>	63
C. <i>Activité dans l'amibiase</i>	68
VIII. <i>Conclusions</i>	70
IX. <i>Addendum (novembre 1965)</i>	71
X. <i>Bibliographie</i>	73
<i>Zusammenfassung</i>	79
<i>Summary</i>	80

I. Introduction

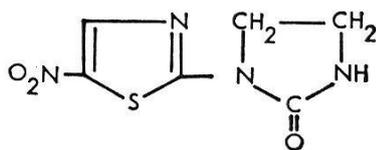
Si les 3 principales *schistosomiasis* humaines (*Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*) représentent l'un des problèmes les plus importants d'hygiène publique dans le monde (estimation de 200 à 300 millions de cas), nul doute qu'elles n'ont pas encore trouvé de réponse thérapeutique valable. Seuls les dérivés trivalents de l'antimoine et à un moindre degré les thio-xanthones ont réussi à s'imposer en pratique. D'autres groupes chimiques ont un intérêt expérimental, mais n'ont pas encore leur place en thérapeutique humaine. Aussi les bilharzioses restent l'exemple de parasitoses très répandues, dont les traitements ont des posologies actives trop proches de la toxicité et même de la létalité ; le traitement de masse est inapplicable par les médicaments actuellement connus ; la thérapeutique éradicative reste encore sans solution pratiquement réalisable.

Le traitement *antiamibien* a connu un essor florissant en amibicides de contact, mais est resté pratiquement stérile en amibicides tissulaires ou diffusibles ; or ces derniers sont les seuls actifs, quand on s'adresse à l'amibiase maladie nettement caractérisée, lorsque la forme végétative du protozoaire a créé les lésions typiques au sein des tissus de la paroi intestinale ou même au-delà, dans le parenchyme hépatique en particulier. Les seuls amibicides tissulaires sont l'émétine (la déhydro-émétine plus récemment), la conessine (presque abandonnée à cause de sa toxicité) et la chloroquine à doses élevées.

Le CIBA 32644-Ba a donné des résultats très prometteurs, laissant présager un avenir beaucoup moins sombre du traitement des schistosomiasis et une heureuse alternative de l'émétine dans l'amibiase. C'est à la connaissance de ce nouveau produit que ce travail est consacré, dans toutes ses incidences chimiques, pharmacologiques, biologiques et thérapeutiques. Le 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone fut sélectionné sur la base d'une meilleure activité pour une moindre toxicité, parmi les autres dérivés étudiés. Un symposium, tenu à Lisbonne en juin 1965, a réuni une cinquantaine de chercheurs. Leurs rapports sur l'activité du nouveau médicament ont été publiés en un volume (voir Acta Tropica, Supplément N° 9, 1966, Verlag für Recht und Gesellschaft AG., Bâle).

II. Chimie

Le CIBA 32644-Ba est le 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone. Synthétisé par WILHELM & SCHMIDT (128), sa formule chimique s'inscrit de la façon suivante :



Il se présente sous forme d'une poudre jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, colorant en brun l'urine des animaux qui l'absorbent. Son poids moléculaire est de 214.

Les résultats du screening général ont montré 3 groupes de composés ayant une activité intéressante :

- les nitroimidazoles, action trichomonacide ;
- les nitrofuranes, action antibactérienne et antischistosomienne ;
- les nitrothiazoles, dont les propriétés antiamibiennes et antischistosomiennes furent plus particulièrement étudiées.

Parmi les nitrothiazoles étudiés, seul le groupe nitrothiazolyl-imidazolidinone se met en évidence pour ses propriétés antischistosomiennes et antiamibiennes tissulaires. La spécificité du groupe chimique est moins prononcée pour l'action antiamibienne que pour l'action antischistosomienne.

III. Pharmacologie — Toxicité — Tolérance

A. Pharmacologie

Chez le lapin narcotisé, le CIBA 32644-Ba entraîne à la dose de 3 mg/kg i.v. une chute légère et transitoire de la pression artérielle, sans modification de la réactivité circulatoire vis-à-vis de l'adrénaline, de l'acétylcholine et de l'hypertensine. Chez le chien non narcotisé, on n'observe pas non plus d'effet cardio-vasculaire jusqu'à 2×10 mg/kg i.v. (pression artérielle, fréquence cardiaque, ECG). Ni chez le chat, ni chez le chien narcotisés, le débit coronarien et le débit cardiaque ne sont modifiés jusqu'à la dose de 10 mg/kg i.v. Le rat, rendu hypertendu par la méthode de Goldblatt, ne voit sa pression artérielle pratiquement pas modifiée jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour p.o., pendant 11 jours.

De même, le CIBA 32644-Ba est sans effet notable sur la respiration du lapin narcotisé jusqu'à 30 mg/kg i.v., mais chez le même animal normal, il inhibe la respiration dès 30 mg/kg i.v. Il ne montre pas de propriétés anticonvulsives (antagonisme contre la strychnine) ou analgésiques (stimulation thermalgésique) chez la

souris jusqu'à la dose de 300 mg/kg p.o. Il n'exerce pas d'antagonisme contre les stimulations psychomotrices dues à la mescaline, jusqu'à la dose de 200 mg/kg p.o. Il n'a pas de propriétés antipyrétiques chez le lapin jusqu'à 10 mg/kg i.v., ou laxatives chez la souris jusqu'à 1000 mg/kg p.o. et le rat jusqu'à 250 mg/kg p.o. Enfin, il ne montre pas « *in vitro* » d'effet histaminolytique sur l'intestin du cobaye, jusqu'à la concentration de 10 γ /ml.

Ainsi le CIBA 32644-Ba est pratiquement dépourvu d'effet pharmacodynamique sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central surtout, et aussi sur la musculature lisse (BEIN, 93).

B. Toxicité et tolérance

a) Toxicité aiguë

Le produit CIBA 32644-Ba est relativement peu toxique et les valeurs suivantes de mortalité furent relevées chez la *souris* et le *rat* après son administration orale (LD_{50} = dose qui tue 50 % des animaux).

TABLEAU 1

Doses mg/kg p.o.	Mortalité	
	Souris	Rat
250	—	0/10
500	0/6	3/10
1000	1/6	5/10
2000	5/6	9/10
3000	6/6	10/10
LD_{50} mg/kg p.o.	1400 ± 240	900 ± 160

Chez ces animaux, les symptômes d'intoxication sont caractérisés par des convulsions tonico-cloniques et une mort tardive.

Chez le *lapin*, la dose de 100 mg/kg i.v. est mortelle après avoir entraîné de l'hyperréflexie et des convulsions toniques et cloniques. Il en est de même chez le *chien* où la dose de 60 mg/kg i.v. est également létale (TRIPOD, 93).

b) Toxicité à terme

Donné pendant 5 jours consécutifs à raison de 100 mg/kg p.o., le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune mortalité dans un groupe de 30 rats ; la croissance fut absolument normale pendant 30 jours,

la formule sanguine rouge et blanche fut normale aussi bien qualitativement que quantitativement.

Dans d'autres séries d'essais, des groupes de 12 rats reçurent chaque jour pendant 4 semaines, 10, 30 et 90 mg/kg p.o. ; ces doses représentent respectivement 1/90, 1/30 et 1/10 de la LD₁₀₀. Ce n'est qu'à partir des doses journalières de 30 et surtout 90 mg/kg que l'on peut observer une certaine mortalité, un arrêt de croissance, une certaine lymphocytose.

4 chiens (2 mâles et 2 femelles) reçurent par voie orale, chaque jour et pendant 4 semaines, 20 mg/kg du produit, alors que 2 chiens reçurent par voie i.v., chaque jour pendant 3 semaines, 10 mg/kg d'une suspension à 10 % dans du polyéthylène-glycol 400.

Les doses de 10 mg/kg/jour i.v. et 20 mg/kg/jour p.o. n'entraînent aucune modification de l'état général des animaux, du poids de leurs organes principaux (foie, rein, cœur, rate, testicule, ovaire, surrénale, thyroïde), de leur formule sanguine rouge et blanche ; les urines restèrent normales et une légère leucopénie fut notée (TRIPOD, 93).

Les examens biochimiques chez le chien n'ont montré aucune modification de la phosphatase alcaline, du taux des protéines et du glucose dans le sérum. Une légère élévation irrégulière du taux des transaminases SGPT/SGOT et une rétention de la BSPH légèrement augmentée chez les 2 femelles furent notées (STAEHELIN, 93).

4 singes rhésus furent traités avec des doses orales de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours et 4 autres animaux avec 100 mg/kg/jour pendant 10 jours. 2 rhésus servirent de témoins. Les tests ont été pratiqués avant et 24 heures après la fin du traitement.

Le poids des animaux n'a pas varié sensiblement, quand ils reçurent 50 mg/kg/jour, alors qu'un amaigrissement de 2 à 300 g fut noté (pour un poids total d'environ 3 kg), quand ils reçurent 100 mg/kg/jour. Aucun changement significatif ne fut noté, dans les 2 groupes, quant à la formule sanguine rouge et blanche, à la vitesse de sédimentation globulaire, à la réaction au thymol, à la précipitation au ZnSO₄, à la bilirubine sérique totale, directe et indirecte.

En outre, 2 femelles du groupe à raison de 100 mg/kg/jour montrèrent une élévation de la SGPT (29 à 78 et 29 à 99), celle-ci n'étant pas modifiée chez les 2 mâles du même groupe et chez les 4 animaux traités à raison de 50 mg/kg/jour.

Les urines ne montrèrent aucune modification dans le premier groupe, alors que 3 animaux sur 4 du second groupe montrèrent une réaction positive à l'albumine et au sucre après le traitement, 2 des érythrocytes et un des leucocytes dans le sédiment urinaire (LEITHEAD, 93).

c) Histologie

Chez le *chien*, les organes suivants ont été examinés au point de vue histologique : hypophyse, surrénale, thyroïde, parathyroïde, testicule ou ovaire, prostate, pancréas, thymus, ganglions lymphatiques, cœur, poumons, foie, vésicule biliaire, rate, reins, urètre, vessie, œsophage, estomac, intestin grêle, colon, utérus, diaphragme, peau, rétine, cerveau, moelle épinière et moelle osseuse.

Tous les organes, sauf l'hypophyse et le pancréas, ont été fixés au liquide de Susa. Les préparations à la paraffine ont été colorées à l'hémalum éosine ou au PAS. L'hypophyse et le pancréas (fixés dans le liquide de Bouin) ont été colorés à l'hémalum ou à l'aldéhyde-fuchsine. Une partie du foie a été fixée au liquide de Gendre et colorée au PAS, pour la mise en évidence du glycogène. Une partie du foie, du rein, de la surrénale, des testicules, des ovaires et du cœur a été fixée à la formaline et coupée par réfrigération pour mettre en évidence les graisses avec le « Oil Red O ».

Résultats

En dehors de l'étude histologique des testicules (voir chapitre spécial à ce sujet), aucun changement pathologique attribuable à la préparation ne fut décelé dans les organes principaux (foie excepté) des animaux testés. Ceci est particulièrement vrai pour le tissu lymphatique, les ovaires, le myocarde, les reins et la muqueuse de l'intestin grêle. Par contre, le foie montrait une légère infiltration grasseuse centrolobulaire, une vacuolisation augmentée du cytoplasme épithélial et une dilatation augmentée des sinusoides. Les cellules de Kupffer étaient partiellement infiltrées de graisses et présentaient des dépôts pigmentaires d'hémossidérine. Ces altérations histopathologiques du foie n'ont que peu de signification, car on trouve également chez les contrôles des altérations centrolobulaires. On peut dire simplement que les altérations trouvées sont qualitativement du même ordre, mais sont un peu plus prononcées chez les animaux traités.

Chez le *singe* traité, l'histologie ne montra aucune différence comparée à celle des contrôles pour les organes suivants examinés : surrénale, hypophyse, thyroïde, ovaire, glande sous-maxillaire, pancréas, thymus, ganglions lymphatiques, myocarde, poumons, foie, rate, intestin grêle, muscles squelettiques, cerveau, moelle osseuse. Par contre, les animaux traités et autopsiés 48 heures après la fin du traitement ont montré des lésions de néphrose aiguë, qui ont évolué vers une restitution très marquée chez les animaux autopsiés 34 jours après la fin du traitement, où ne per-

sistaient que quelques zones cicatricielles dans la région corticale (HESS, 93).

Chez les *petits ruminants* (ovins, caprins) des doses doubles de la dose 100 % active, soit 50 mg/kg/jour pendant 10 jours ne provoquent pas de lésions rénales ou hépatiques (50).

Des essais préliminaires de toxicité chronique sur le chien (Rapport Interne CIBA, TRIPOD, 1965), ont montré qu'on peut observer, chez certains animaux, une leucopénie avec érythropénie, plaquettopénie et réticulopénie. Les chiens qui en moururent avaient une tendance hémorragipare.

Les lésions hépatiques et *sanguines* chez le chien, *rénales* chez le singe ne furent observées que dans ces espèces ; chez l'homme aucune incidence toxique ne fut décelée ni sur le foie, ni sur les reins (voir chapitre clinique).

d) Action comparative de 3 antibilharziens sur le tissu hépatique

L'idée de tester un produit actif, quant à sa toxicité éventuelle, sur des animaux infestés par le parasite qu'on cherche à combattre, et de comparer les résultats à ceux obtenus sur les mêmes animaux vierges d'infestation, nous a paru digne d'intérêt et riche d'enseignement. Ceci permet de différencier quelque peu les éventuels effets toxiques de la substance elle-même, de ceux qui pourraient appartenir à la destruction parasitaire.

Les 3 substances antischistosomiennes étudiées dans cet essai furent :

CIBA 32644-Ba : 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone,

CIBA 17581-Ba : 1- β -diéthylaminoéthylamino-4,6,8-triméthyl-5-azathioxanthone, hydrochloride,

Tartre émétique.

Elles furent appliquées à doses curatives antischistosomiennes, chez des souris non infestées, infestées de 5 semaines (avant la ponte) et de 8 semaines (ponte bien installée). L'étude a porté sur l'histologie comparative du foie, les animaux ayant été traités 5 jours de suite et autopsiés le 6^{ème} jour après le début du traitement.

11 groupes de 5 animaux furent composés de la façon suivante :

Gr. 1 :	CIBA 32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 2 :	CIBA 32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines
Gr. 3 :	CIBA-32644-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 4 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 5 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines

Gr. 6 :	CIBA 17581-Ba	100 mg/kg/jour, p.o. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 7 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris non infestées
Gr. 8 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris inf. de 5 semaines
Gr. 9 :	tartre émétique	10 mg/kg/jour, sous-cut. pendant 5 jours sur souris inf. de 8 semaines
Gr. 10 :	contrôle	souris infestées de 5 semaines, non traitées
Gr. 11 :	contrôle	souris infestées de 8 semaines, non traitées

Résultats

TABLEAU 2

Substance	Doses	Infestation	Résultats
32644	100 mg/kg/j./p.o./ 5 jours	aucune	Aucun changement histologique du tissu hépatique.
32644	do.	5 semaines	Chez 1 animal sur 5, foyers de nécrose hépatique.
32644	do.	8 semaines	Vers adultes ♂ et ♀ dans les veinules. Granulomes périovulaires d'aspect identique à ceux des contrôles. Aucun foyer de nécrose.
17581	100 mg/kg/j./p.o./ 5 jours	aucune	Aucun changement histologique du tissu hépatique.
17581	do.	5 semaines	Foyers de nécrose disséminés chez 3 animaux sur 5.
17581	do.	8 semaines	Foyers de nécrose chez 5/5 animaux. Vers adultes dans les vaisseaux.
Tartre émétique	10 mg/kg/j./ss. cut./ 5 jours	aucune	Vacuolisation augmentée avec tuméfaction trouble des cellules épithéliales.
Tartre émétique	do.	5 semaines	Forte vacuolisation de l'épithélium hépatique. Nécrose disséminée chez 3/5 animaux.
Tartre émétique	do.	8 semaines	Foyers de nécrose chez 5/5 animaux. Vers adultes dans les vaisseaux.
Contrôle	—	5 semaines	Rares œufs avec légère réaction inflammatoire.
Contrôle	—	8 semaines	Granulomes nombreux centrés par les œufs.

Le nitrothiazolyl-imidazolidinone s'est révélé le moins toxique pour le tissu hépatique, par rapport aux autres antischistosomiens testés et appliqués à doses plus ou moins équivalentes ; ceci est surtout évident chez les animaux parasités (LAMBERT, 93).

e) Tolérance locale

En instillation à la concentration de 3 %, le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune irritation de la cornée du lapin. Une concentration de 10 %, dans du polyéthylène-glycol 400 en injection intra-veineuse, produit une réaction locale sous forme de phlébite avec nécrose ultérieure.

In vitro à la concentration de 0,1 % le produit entraîne une hémolyse non spécifique après 24 heures, sans précipitation des albumines sériques jusqu'à une concentration de 1 %.

Jusqu'à une concentration de 100 γ /ml, le CIBA 32644-Ba n'entraîne aucune inhibition de croissance des fibroblastes isolés du cœur de poulet ; l'évétine inhibe cette croissance à une concentration de 1 γ /ml déjà. Le CIBA 32644-Ba inhibe par contre, à une concentration de 10 γ /ml, la migration leucocytaire *in vitro* (TRIPOD, 93).

f) Etude de la spermatogénèse (77, 50, 103, 111)

Lors de recherches sur le mode d'action antischistosomienne du CIBA 32644-Ba, l'examen histologique des gonades de *Schistosoma mansoni* mâle, prélevés chez des souris préalablement traitées, a montré une disparition des spermatozoïdes mûrs et une fragmentation grossière des cellules germinatives (120).

La littérature nous apprend d'autre part que certains nitrofuranes, nitro-thiazoles, di-nitro-pyroles, bis-(dichloroacétyl) diamines, esters sulfoniques peuvent, chez les rongeurs, provoquer une stérilité prolongée, sans affecter l'activité sexuelle. L'inhibition de la spermatogénèse est transitoire et réversible (3, 11, 24, 36, 43, 54, 59, 70, 81, 88, 89, 90, 92, 94, 104).

Ces faits nous ont incité à étudier histologiquement l'action inhibitrice de la spermatogénèse du CIBA 32644-Ba chez différentes espèces animales, l'étendue de cette action et à contrôler sa réversibilité fonctionnelle lorsque les souris étaient soumises à des doses antischistosomiennes pleinement actives.

1. Méthodes

Deux ordres de recherches furent entreprises :

- Etude portant sur l'*histologie* des testicules de différentes espèces animales traitées.
- Etude portant sur la *fertilité* d'animaux traités.

Etude histologique

Chez le *rat*, on a comparé les testicules d'un groupe de 5 rats non traités, avec des groupes de 5 animaux traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs. L'autopsie fut pratiquée aux jours 0, 10, 20 et 30 après la fin du traitement.

Chez le *chien*, un testicule fut prélevé avant, l'autre après un traitement continu de 4 semaines, à raison de 20 mg/kg/jour.

Chez le *cynocéphale*, un testicule fut prélevé avant, l'autre le lendemain d'un traitement de 10 jours consécutifs à raison de 32 mg/kg/jour ; chez un autre animal, un testicule fut prélevé le jour après la fin d'un même traitement, l'autre 1 mois après.

Chez les petits *ruminants* (ovins, caprins) des doses de 25 mg/kg/jour p.o. pendant 10 jours (doses 100 % actives contre *Schistosoma curassoni*), de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours et 75 mg/kg/jour pendant 5 jours, ont été administrées à des boucs et béliers vierges d'infestation bilharzienne. Les animaux ont été sacrifiés 1 à 11 jours et 18 à 42 jours après la fin du traitement.

La fonction « *fertilité* » d'animaux traités fut jugée en comparant les capacités reproductrices de différents groupes de 20 couples de souris. L'accouplement des contrôles et des animaux traités s'est fait 3 jours après la fin du traitement, en cages séparées pour chaque couple ; les critères retenus furent la date de mise-bas, le nombre et la qualité des jeunes.

Sept groupes de 20 couples de souris furent formés de la façon suivante :

- Gr. 1 : 20 couples non traités servant de contrôles.
- Gr. 2 : 20 couples, où seules les ♀ furent traitées à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 3 : 20 couples, où seules les ♀ furent traitées à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 4 : 20 couples, où seuls les ♂ furent traités à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 5 : 20 couples, où seuls les ♂ furent traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 6 : 20 couples, où les ♂ et les ♀ furent traités à raison de 50 mg/kg/jour pendant 10 jours.
- Gr. 7 : 20 couples, où les ♂ et les ♀ furent traités à raison de 100 mg/kg/jour pendant 10 jours.

2. Résultats

Histologie

Chez le *rat*, on a trouvé une inhibition de la spermatogénèse *au jour 0*, avec persistance de spermatides mûrs dans les canicules séminifères chez 3 animaux sur 5.

Au jour 10, une inhibition marquée de la spermatogénèse a été observée chez 2 sur 5 animaux, avec atrophie de l'épithélium germinatif.

Au jour 20, apparaît une restitution avec apparition de spermatides atypiques à côté des spermatocytes.

Au jour 30, l'inhibition ne persiste que dans environ 20 % des canicules ; chez 2 sur 5 animaux, quelques foyers d'atrophie cicatricielle furent observés.

Chez le *chien*, soumis à un traitement continu pendant 4 semaines, on observa une inhibition nette de la spermatogénèse dans 9,6 % des canicules sur un total de 400 examinés ; il s'agissait d'une inhibition partielle sous forme de réduction des spermatocytes de deuxième ordre et d'une quasi disparition des spermatides.

Chez le *cynocéphale*, le testicule témoin (prélevé avant traitement) montre une succession régulière des éléments cellulaires de la série germinative, jusqu'à la formation des spermatozoïdes, nombreux dans la plupart des tubes séminifères.

Les *testicules prélevés le lendemain* du traitement de 10 jours montrent que la plupart des tubes séminifères ne contiennent plus d'éléments de la série germinative. Dans les tubes qui en contiennent encore, les éléments sont moins nombreux et montrent des variations morphologiques et tinctoriales, comme la formation d'éléments géants multinucléaires par fusion des spermatides. Aucune altération ne fut observée au niveau du tissu interstitiel et des cellules de Leydig.

27 jours après la fin du traitement, les cellules de la lignée germinative réapparaissent dans certains tubes séminifères, avec une succession plus ou moins régulière des éléments cellulaires jusqu'aux spermatides.

Chez la *souris*, YOKOGAWA (129) a également trouvé une inhibition histologique de la spermatogénèse, avec des doses de 50 à 100 mg/kg/jour pendant 10 jours ; il a observé des images de régénération du processus spermatogénique dès le 21^{ème} jour déjà après le traitement.

Chez les *petits ruminants* (50), sur 3 béliers et 1 bouc traités à doses pleinement actives (25 mg/kg/jour pendant 10 jours) et autopsiés 9 jours après la fin du traitement, la spermatogénèse

était normale à l'examen histologique chez tous les animaux sauf un où l'on avait l'image de tubes séminifères au repos.

Sur 12 animaux traités avec 40, 50 et 75 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs et 20, 25, 40 et 50 mg/kg/jour pendant 10 jours, 6 furent autopsiés entre les 1^{er} et 11^{ème} jours après le traitement ; parmi eux 4 présentèrent une image histologique d'inhibition partielle de la spermatogénèse. 2 animaux autopsiés les 5^{ème} et 11^{ème} jours et 6 entre les 18^{ème} et 42^{ème} jours après le traitement présentèrent une image histologique normale du testicule.

Etude fonctionnelle de la fertilité

Le tableau 3 résume les résultats par groupe de 20 couples sur les critères du nombre de mise-bas, du nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas, du nombre moyen de jeunes par couple.

Le même lot de fabrication du CIBA 32644-Ba a servi à tester l'activité antischistosomienne sur souris infestées par *S. mansoni* ; on a trouvé que :

50 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 40 %.
 50 mg/kg/jour, pendant 9 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 75 %.
 50 mg/kg/jour, pendant 12 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.
 75 mg/kg/jour, pendant 5 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 80 %.
 75 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.
 100 mg/kg/jour, pendant 5 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 85 %.
 100 mg/kg/jour, pendant 7 jours consécutifs p.o., avaient une activité de 100 %.

Il apparaît que :

Le nombre de mises-bas pour groupe de 20 couples n'est pratiquement pas modifié par le traitement. En effet, des variations de l'ordre de 25 %, en utilisant comme nous l'avons fait des souris ♀ vierges, doivent encore être considérées comme normales. Or, nos variations entre les différents groupes se situent entre 0 et 15 %.

Le nombre moyen de jeunes par couple reste du même ordre de grandeur dans les différents groupes.

Le nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas montre qu'il y a un retard de fécondation dans les groupes où les ♂ furent traités ; les différences entre les nombres moyens de jours des différents groupes par rapport au groupe contrôle sont les suivantes :

13,6 jours, quand les ♂ furent traités 10 jours avec 50 mg/kg/jour.
 11,8 jours, quand les ♂ et ♀ furent traités 10 jours avec
 50 mg/kg/jour.
 27,8 jours, quand les ♂ furent traités 10 jours avec
 100 mg/kg/jour.
 16,4 jours, quand les ♂ et ♀ furent traités 10 jours avec
 100 mg/kg/jour.

TABLEAU 3

Groupes 20 couples	Doses p. o. (mg/kg/ jours)	Durée (jours)	N. mises-bas par groupe de 20 couples	N. moyen de jours entre accouplement/ mise-bas	N. moyen de jeunes par couple	Remarques
Gr. 1 Contrôles	—	—	20	25,6	11,1	1 ♀ morte après mise-bas
Gr. 2 ♀ seules ttées	50	10	20	32,9	13,0	—
Gr. 3 ♀ seules ttées	100	10	19	33,5	10,0	1 ♀ morte avant mise-bas. 3 ♂ morts, non ttés
Gr. 4 ♂ seuls ttés	50	10	20	39,2	12,2	1 ♂ mort
Gr. 5 ♂ seuls ttés	100	10	19	53,4	12,4	1 ♀ non traitée morte avant mise-bas
Gr. 6 ♂ et ♀ ttés	50	10	20	37,4	11,6	1 ♂ mort
Gr. 7 ♂ et ♀ ttés	100	10	17	42,0	10,5	1 ♀ morte avant mise-bas. 1 ♂ mort avant fécondation possible *

* 1 seul couple improductif sur une observation de 3 mois.

Le nombre moyen de jours séparant l'accouplement de la mise-bas varie peu par rapport aux contrôles non traités, pour les groupes où seules les ♀ furent traitées ; de même peu de différence entre les groupes où seuls les ♂ et ceux où les ♂ et les ♀ furent traités.

Qualitativement, les jeunes des groupes traités n'ont pas montré de différence par rapport aux jeunes des groupes non traités.

Sur les 280 parents utilisés (140 ♂ et 140 ♀), le taux de mortalité s'est élevé à :

$$2/60 \text{ ♂ et } 2/60 \text{ ♀} = 4/120 = 3,3 \% \text{ des animaux non traités.}$$

$$2/80 \text{ ♂ et } 2/80 \text{ ♀} = 4/160 = 2,5 \% \text{ des animaux traités.}$$

En outre, SHEEHAN (110), en conclusion de quelques essais sur le mode d'action inhibitrice de la spermatogénèse par le CIBA 32644-Ba, pense que le produit agit directement sur l'épithélium germinatif des testicules ; il n'agirait ni par un effet ischémiant, ni

par inhibition hypophysaire de la production d'hormone gonadotrope.

Chez *l'homme* enfin, DA SILVA (111) et PRATES (102) ont étudié le premier, l'évolution du spermatogramme, le second, l'évolution histologique par biopsies testiculaires échelonnées, Bien qu'il ne s'agisse pour l'instant que d'études encore préliminaires, il semble bien que l'inhibition de la spermatogénèse, sous l'influence du CIBA 32644-Ba à doses actives est loin d'être aussi marquée que chez l'animal. Fonctionnellement par l'étude du spermatogramme et histologiquement, la spermatogénèse n'est que peu influencée par le traitement lorsque l'examen est pratiqué dans les jours suivant la fin du traitement.

En conclusion, l'inhibition de la spermatogénèse par le CIBA 32644-Ba a été démontrée sur les plans histologiques et fonctionnels. La réversibilité de cette inhibition est fonctionnellement complète chez la souris, à des doses qui dépassent les doses antischistosomiennes pleinement actives pour l'espèce animale donnée. En plus, le traitement n'a aucune influence sur la capacité fertilisante des femelles traitées.

On peut envisager avec sérénité le traitement antiparasitaire chez l'homme, quant à son incidence inhibitrice de la spermatogénèse ; si l'on peut s'attendre à une stérilisation passagère, elle est réversible.

g) Action du lait de mères en traitement sur leurs jeunes (77)

Pour tester l'éventuelle influence toxique du lait sur les jeunes de souris femelles traitées pendant l'allaitement, on a isolé des mères encore jamais traitées avec leurs petits. Quatre groupes de 5 mères avec leurs jeunes furent formés et le taux de mortalité chez les jeunes fut observé.

Les mères furent traitées selon les schémas suivants :

- Gr. 1 : Contrôles sans traitement.
- Gr. 2 : 50 mg/kg/jour per os pendant 10 jours consécutifs.
- Gr. 3 : 75 mg/kg/jour per os pendant 7 jours consécutifs.
- Gr. 4 : 100 mg/kg/jour per os pendant 7 jours consécutifs.

Résultats

Aucune différence qualitative ne fut observée chez les jeunes se nourrissant sur des mères traitées, par rapport à ceux se nourrissant sur des mères non traitées.

GRÉTILLAT (51), dans des essais parallèles, a trouvé que le traitement à doses actives n'influençait pas, chez la brebis, les

TABLEAU 4

Groupes de 5 souris ♀ + jeunes	Doses (mg/kg/j)	Durée (jours)	N. total de jeunes avant timent	N. total de jeunes après timent	Taux de mortalité chez les jeunes
Groupe 1 Contrôles	—		67	62	7,5 %
Groupe 2	50 × 10 jours		53	52	1,9 %
Groupe 3	75 × 7 jours		40	38	5 %
Groupe 4	100 × 7 jours		71	69	2,8 %

périodes de fin de gestation et de lactation ; le produit n'eut pas d'effet abortif, les mises-bas furent normales et la croissance du fœtus n'a pas été influencée par le traitement de la mère.

On peut *conclure* que chez la souris et la brebis, le traitement des mères allaitantes, avec des doses antischistosomiennes 100 % actives, n'a aucune incidence sur la mortalité et la qualité des jeunes.

h) Tératogénèse (44)

Le CIBA 32644-Ba a été étudié chez la souris et le rat quant à son éventuelle action fœtotoxique et tératogène.

Méthode

Souris. Des groupes de 10 souris femelles portantes, de souche Ivanovas, ont été traitées par voie orale, à raison de 50, 75 et 100 mg/kg/jour, sous forme de suspension aqueuse dans une solution de NaCl 0,9 %, Tween 80 à 0,2 %. Un groupe de 8 animaux servant de contrôle fut traité avec le solvant, sans substance active, à raison de 10 ml/kg/jour. Le traitement journalier a été appliqué du 7^{ème} au 12^{ème} jours de la grossesse. L'autopsie des mères et des fœtus fut pratiquée le 19^{ème} jour de la grossesse.

Rat. 9 et 11 rates, de souche OM, reçurent du 14^{ème} au 21^{ème} jours avant l'accouplement et du 1^{er} au 20^{ème} jours de leur grossesse 10 et 30 mg/kg/jour, par voie orale, de CIBA 32644-Ba en solution dans le polyéthylèneglycol 400. De plus les femelles traitées furent couvertes par des mâles traités du 14^{ème} au 21^{ème} jours avant l'accouplement par des doses similaires.

4 femelles et 2 mâles furent prétraités du 21^{ème} au 28^{ème} jours avant l'accouplement et les mêmes femelles traitées du 1^{er} au 20^{ème} jours de leur grossesse.

12 femelles, non prétraitées, reçurent 90 mg/kg/jour du 1^{er} au 20^{ème} jours de leur grossesse.

Un groupe contrôle ne reçut que le solvant à raison de 5 ml/kg/jour.

L'autopsie des mères et des fœtus fut pratiquée le 21^{ème} jour de la grossesse.

Pour les souris et les rats, les fœtus furent placés dans une solution de KOH à 1 % et soumis à une coloration de la substance osseuse par l'Alizarin Red S. Les données statistiques ont été calculées selon la méthode « t-Test » (garantie statistique de 5 %) sur les valeurs moyennes de 2 groupes normaux, complètement indépendants l'un de l'autre.

Résultats

Chez la *souris*, une légère inhibition de croissance fut observée sur les fœtus issus de mères traitées à 100 mg/kg/jour ; cette inhibition est surtout appréciable sur l'ossification des phalanges et la moyenne du poids des fœtus, comparées à celles des contrôles. 2 sur 7 animaux du groupe traité à 100 mg/kg n'ont montré que des implantations blastocytaires.

Chez le *rat* fut également observée une légère inhibition de croissance sur les fœtus issus de mères traitées à 10 et 30 mg/kg/jour ; le poids est légèrement inférieur à celui des contrôles, l'ossification au niveau du sternum et des phalanges est légèrement retardée.

Un fœtus sur 89 vivants du groupe traité à 10 mg/kg avait une cheiloschisis, alors qu'aucune malformation ne fut observée dans le groupe traité à 30 mg/kg. Ce fait isolé entre dans le cadre normal des hasards héréditaires de malformation.

Dans les groupes traités avec 10 et 30 mg/kg, le nombre de résorptions et d'implantations blastocytaires est plus élevé que chez les contrôles. Les animaux prétraités du 21^{ème} au 28^{ème} jours avant l'accouplement n'ont montré que des implantations blastocytaires.

Le nombre de fœtus vivants fut plus faible dans le groupe traité à raison de 30 mg/kg, alors qu'avec 90 mg/kg, il ne fut observé que des implantations blastocytaires, à l'exception d'un seul fœtus vivant.

Conclusions

Chez la souris et le rat, le CIBA 32644-Ba n'a montré aucune action tératogène statistiquement décelable. Par contre, à l'instar de bien d'autres médicaments actifs, il montre une certaine action fœtotoxique.

Dans des essais récents, on arrive aux mêmes conclusions chez des lapines traitées par voie orale avec 30 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba, du 6^{ème} au 14^{ème} jours de la grossesse.

IV. Activité expérimentale

A. Etudes expérimentales d'activité sur les schistosomes (74)

In vitro

Le CIBA 32644-Ba est inactif sur la motilité des vers adultes, à des concentrations proches de la saturation (100 γ /ml soit 10^{-4}) et le sérum de veau pur inactivé comme milieu, quand la durée de contact est de 24 à 48 heures. Il est également inactif sur les furcocercaires, à la même concentration dans l'eau et pendant la même durée de contact.

Par contre 1 γ /ml, pendant une durée de contact de 100 heures, inhibe déjà la ponte ovulaire, alors que 10 γ /ml, pendant le même temps, stoppent la ponte, tuent les femelles d'abord, puis les mâles. Si le même milieu contenant 10 γ /ml est changé toutes les 2, 4, 6, 8, 12 ou 24 heures, les résultats ne varient pratiquement pas.

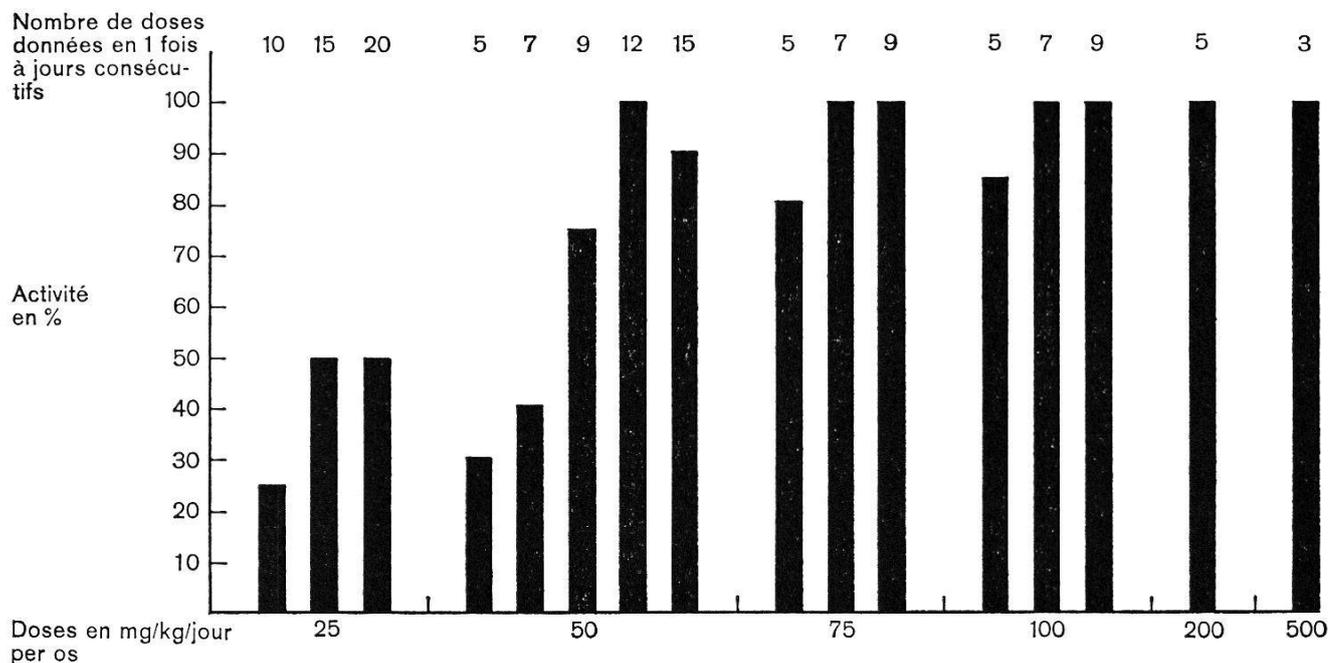
Le sérum, de lapins traités depuis 6 heures avec une seule dose de 500 mg/kg p.o., donne *in vitro* une activité correspondant à celle de 10 γ /ml de substance pure dissoute dans le milieu. Ce dernier correspond à la formule :

Sérum de veau inactivé	30 %
Liquide de Hanks	50 %
Difco 199 normal	20 %
Pénicilline 100 unités/ml	
Streptomycine 1/25.000	

In vivo

Le tableau 5 résume l'activité du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* chez la souris par rapport à la dose. L'administration s'est faite par voie orale, au moyen d'une canule, à jours consécutifs. La substance a été donnée sous forme de suspension à 1 % dans le liquide physiologique, additionné de 0,1 % de Tween 80. Dans le calcul du pourcentage d'activité, il fut tenu compte du nombre de parasites vivants retrouvés dans le système porto-mésentérique. Il ne fut pas tenu compte des vers morts retrouvés dans le foie, mais naturellement de ceux qui étaient encore mobiles, soit dans la préparation du foie par écrasement, soit quand ils furent placés dans un milieu adéquat.

TABLEAU 5
 Activité *in vivo* du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* chez la souris



Nombre de vers retrouvés :

- 0 = aucun ver
- 1 = 1 à 3 vers
- 2 = 3 à 7 vers
- 3 = > 7 vers

Le calcul du pourcentage d'activité se fait en calculant la différence de la moyenne des indices de vers retrouvés chez les contrôles et de ceux retrouvés chez les animaux traités. Cette différence multipliée par 100 et divisée par la moyenne de l'indice des contrôles donne le pourcentage d'activité.

Donc : Moy. Ind. Contrôles — Moy. Ind. Animaux traités = Diff. Moy. Ind.

$$\text{Pourcentage activité} = \frac{\text{Diff. Moy. des Indices} \times 100}{\text{Ind. Moy. Contrôles}}$$

L'autopsie des animaux traités fut pratiquée 17 jours après le début du traitement.

Les doses pleinement actives chez la souris infestée par *S. mansoni* sont donc de :

- 75 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours consécutifs,
- 100 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours consécutifs,
- 200 mg/kg/jour p.o. pendant 5 jours consécutifs,
- 500 mg/kg/jour p.o. pendant 3 jours consécutifs.

Activité de doses espacées sur S. mansoni de la souris

Un essai comparatif d'application de 100 mg/kg p.o. une fois par jour, 1 fois tous les 2 jours, 1 fois tous les 3 jours et 1 fois tous les

4 jours a montré qu'au-delà de l'administration tous les 2 jours, on perdait l'action thérapeutique.

Pour déterminer la valeur réelle du rythme journalier par rapport au rythme à jour espacé, nous avons comparé l'effet de :

100 mg/kg \times 5 : 5 jours de suite
 100 mg/kg \times 5 : 1 fois tous les 2 jours
 50 mg/kg \times 10 : 10 jours de suite.

L'étude a porté sur la ponte pendant 6 semaines et l'autopsie fut pratiquée 6 semaines après le début du traitement. Tous les animaux ont été testés séparément comme positifs à l'éclosion des miracides avant d'entrer dans l'essai.

Résultats

100 mg/kg/jour sont plus actifs s'ils sont donnés pendant 5 jours de suite, que 5 fois à jours espacés ou que la même dose totale, étalée sur 10 jours consécutifs à raison de 50 mg/kg/jour.

Action sur les schistosomules

Des lots de souris ont été traités 2 heures avant d'être infestés, par une dose unique et par des doses appliquées pour la première fois 2 heures avant l'infestation et une fois par jour les jours suivants. D'autres lots ont été traités pour la première fois le 15^{ème} jour après l'infestation et une fois par jour les jours suivants. Le contrôle a été fait 8 semaines après l'infestation. Les critères utilisés furent le test d'éclosion miracidienne et la présence d'une infestation à l'autopsie.

Résultats

Dans ces essais, l'action antischistosomienne du CIBA 32644-Ba est pratiquement nulle sur les formes larvaires très jeunes, c'est-à-dire contemporaines de l'infestation et des jours qui suivent ; par contre les formes larvaires plus avancées (dès le 15^{ème} jour après l'infestation) répondent à l'action thérapeutique du produit.

Il s'agit de *S. mansoni* qu'on pourra comparer avec *S. japonicum* (tableau 7) ; les schistosomules de ces derniers sont plus sensibles et répondent mieux au traitement.

Activité sur des souris multiparasitées par S. mansoni

Un groupe de souris fut infesté avec 30 cercaires lors d'une première infestation, puis avec environ 10 cercaires, 2 fois par semaine pendant 6 semaines.

Une première cure de 10×100 mg/kg per os de CIBA 32644-Ba fut administrée 8 semaines après la première infestation, puis une deuxième cure 6 semaines après la première, aux mêmes doses.

Résultats

La recherche des miracides au test d'éclosion fut toujours négative : de suite après la première cure, 2, 4 et 6 semaines après.

A l'autopsie après la première cure, on a retrouvé quelques vers vivants chez 4 animaux sur 9 (4/9).

A l'autopsie après la deuxième cure, il n'y avait plus aucun ver vivant dans le système porto-mésentérique (0/9). Seuls des parasites morts furent encore décelés dans le foie.

Il semble bien que si une première cure ne permet pas une guérison parasitologique absolue, lorsqu'on s'adresse à un parasitisme de différents âges, une deuxième cure assure alors l'élimination de tous les parasites. On peut penser que les schistosomules sont moins sensibles au produit que les vers adultes ; ceux qui ont échappé à un premier assaut thérapeutique capitulent à un deuxième, lorsqu'ils ont atteint un stade plus avancé de développement. Ils n'auraient ainsi pas acquis de résistance décelable au CIBA 32644-Ba.

Activité de faibles doses administrées pendant 3 mois chez des souris infestées par S. mansoni

Deux groupes de 10 souris, infestées en même temps et avec le même « pool » de cercaires, ont été placés dans les mêmes conditions :

1^{er} groupe : 25 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba a été ajouté à la nourriture, pendant 101 jours, 8 semaines après l'infestation comme premier jour de traitement, après contrôle positif d'éclosion miracidienne pour chaque animal.

2^{ème} groupe : contrôle soumis aux mêmes conditions, mais sans adjonction de CIBA 32644-Ba à la nourriture.

Résultats

1^{er} groupe : 9/10 survivants, 106 jours après le début du traitement.

Éclosion miracidienne : 1 mois après le début du traitement, encore quelques miracides. Dès le 2^{ème} mois négativation totale au test d'éclosion, de tous les parasites.

Autopsie au 106^{ème} jour après le début du traitement : guérison

parasitologique. On trouve encore des vers en voie d'autolyse dans le foie.

2^{ème} groupe : 2/10 survivants. Test d'éclosion toujours fortement positif. Infestation normale avec couples dans les vaisseaux porto-mésentériques.

De faibles doses, administrées longtemps, permettent de guérir cliniquement et parasitologiquement, des animaux voués, sans traitement et du fait de leur parasitose, à un taux de mortalité de 8 sur 10 animaux en 3 mois.

Activité sur le mérion infesté par S. mansoni

50 mg/kg/jour administrés oralement pendant 15 jours consécutifs donnent une guérison parasitologique complète, tant au test d'éclosion miracidienne qu'à la recherche des parasites.

25 mg/kg/jour administrés oralement pendant 15 jours consécutifs négativent le test d'éclosion des miracides, mais à l'autopsie on retrouve encore quelques vers vivants. Les contrôles étaient parfaitement infestés, l'éclosion des miracides très positives et de nombreux ♂ et ♀ furent retrouvés à l'autopsie.

Activité sur la ponte ovulaire chez la souris infestée par S. mansoni

Des groupes, de 8 souris infestées depuis 8 semaines, ont été traités par différentes doses de CIBA 32644-Ba et examinés selon le critère du test d'éclosion des miracides. Les tests ont été exécutés 14, 31, 45 et 50 jours après le début du traitement. L'autopsie a été pratiquée le 50^{ème} jour après le début du traitement.

Résultats

L'action sur la ponte est déjà sensible à la dose journalière de 25 mg/kg/jour per os, mais est transitoire. 50 mg/kg/jour per os ont stoppé la ponte, malgré la présence d'encore quelques vers adultes dans les vaisseaux porto-mésentériques.

Dans le contexte clinique, il sera important de différencier la dose curative vraie de la dose empêchant transitoirement la ponte. Il faudra donc se méfier de fausses guérisons parasitologiques, par une étude étendue dans le temps sur les récurrences éventuelles. Le même phénomène existe d'ailleurs avec les dérivés antimoniaux. La pathogénie de la parasitose étant essentiellement liée à la ponte ovulaire, il faudra se méfier également de guérisons cliniques, qui ne pourraient être que des rémissions transitoires. Avec le CIBA

TABLEAU 6

32644 mg/kg/jours	N. de jours de traitem.	Test d'éclosion				Autopsie au 50e jour Examen microscopique des œufs
		14e j.	31e j.	45e j.	50e j.	
25	20	+	0	++	+++	Infestation de moyenne intensité. Vers vivants présents dans vaisseaux porto-mésentériques. Oeufs embryonnés nombreux. Quelques œufs dégénérés.
50	15	0	0	+	0	Infestation de moyenne intensité. Peu de vers vivants dans vaisseaux porto-mésentériques. Aucun œuf retrouvé dans les selles.
100	10	0	0	0	0	Infestation de moyenne intensité. Aucun ver vivant retrouvé. Pas d'œufs dans les selles.
200	10	0	0	0	0	do.
Contrôle	—	+++	+++	+++	+++	Infestation de moyenne intensité. Vers adultes vivants dans vaisseaux porto-mésentériques. Oeufs embryonnés nombreux dans les selles. Quelques œufs dégénérés.

0 = pas de miracide.

++ = miracides moyennement nombreux.

+ = quelques miracides.

+++ = miracides très nombreux.

32644-Ba toutefois, les rémissions de 2 semaines paraissent un maximum ; passé ce délai de négativation au test d'éclosion, la guérison parasitologique vraie semble bien définitivement acquise.

Activité sur la migration mésentérico-hépatique de S. mansoni chez la souris

Chez des souris infestées de 8 semaines par au moins 60 furcocercaires :

Avec une dose de 300 mg/kg p.o. de CIBA 32644-Ba, on ne retrouve plus aucun ver dans le système veineux mésentérique après 24 heures. Tous les parasites sont dans le système porte et les vaisseaux hépatiques. Après 48 heures et jusqu'au 10^{ème} jour, les parasites se trouvent à nouveau dans les vaisseaux mésentériques.

Avec des doses de 300 mg/kg p.o. 3 jours de suite, on ne retrouve les vers, dès le lendemain du traitement, que dans le système porte et le foie, et uniquement dans le foie dès le 3^{ème} jour après le traitement ; ils n'ont alors plus aucune motilité.

Le CIBA 32644-Ba provoque donc une migration des schistosomes de leur habitat mésentérique vers le foie ; une immobilisation suffisamment prolongée dans le foie amène leur autolyse, par phagocytose leucocytaire précoce pour les femelles, par pénétration du tissu conjonctif et phagocytose tardive pour les mâles (120).

Activité chez les ovins et caprins infestés naturellement par S. curassoni (50)

Le médicament fut administré en gélules 1 fois par jour, tous les jours le matin entre 10 et 11 heures. L'autopsie fut pratiquée quelques jours, 15 jours et 30 à 45 jours après la fin du traitement pour chaque groupe traité. Les critères d'activité antiparasitaire ont consisté en recherche des vers adultes au niveau des veines du grand mésentère, du mésentère colique et des mésentères cæcal et rectal ; en plus des râclats de muqueuse intestinale furent pratiqués au niveau de l'intestin grêle, du colon, du cæcum pour rechercher les pontes ovulaires, tant du point de vue histologique que biologique (éclosion des miracidés et contrôle de capacité d'infestation de *Bulinus truncatus* vierges d'infestation).

Différents groupes ont été formés en fonction de différents schémas de traitement.

Résultats

Les doses de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 10 jours consécutifs représentent la posologie curative pour les petits ruminants, tant cliniquement que parasitologiquement. Les schistosomes mâles semblent plus résistants au traitement et les vers situés dans les veines rectales résistent mieux à l'action antiparasitaire du produit ; ceci a été remarqué avec des posologies plus faibles ou de moins longues durées. Le nombre d'œufs en partie détruits et leur répartition en amas fait penser à une action ovicide, qu'il est cependant impossible d'affirmer être une action « in mucosa ».

Les lésions de sclérose hépatique propres à la schistosomiase ovine régressent, puis disparaissent à peu près complètement, chez les animaux traités avec succès par le CIBA 32644-Ba. En même temps, les dépôts de pigment bilharzien se raréfient dans les cellules de Kupffer, dans les histiocytes des capillaires péri-alvéolaires du poumon et autour des tubuli urinaires.

Activité sur *S. japonicum* chez la souris

Dans deux essais préliminaires, n'ayant pu utiliser que 10 et 7 souris infestées, nous avons mis en évidence une réponse au traitement par le CIBA 32644-Ba meilleure sur *S. japonicum* que sur *S. mansoni* dans les mêmes conditions ; une dose de 100 mg/kg/jour per os pendant 10 jours est pleinement curative et bien supportée (74 et 119).

MOOSE (86) a infesté 100 souris avec 50 cercaires (25 ♀ et 25 ♂) de *S. japonicum* obtenus d'*Oncomelania nosophora* infestés. 5 groupes de 10 animaux traités furent formés, avec un contrôle de 10 animaux pour chaque groupe. Le traitement fut uniforme : 100 mg/kg/jour par voie orale et pendant 10 jours consécutifs, en suspension huileuse :

- Gr. 1 : Traitement à partir du jour de l'infestation
- Gr. 2 : Traitement à partir du 5^e jour après l'infestation
- Gr. 3 : Traitement à partir du 10^e jour après l'infestation
- Gr. 4 : Traitement à partir du 15^e jour après l'infestation
- Gr. 5 : Traitement à partir du 42^e jour après l'infestation.

L'autopsie et la recherche des parasites furent pratiquées 10 semaines après l'infestation et l'examen des selles le 67^{ème} jour après l'infestation ; l'éclosion des miracidés fut pratiquée à partir des foies rassemblés pour chaque groupe. Les animaux morts avant la 10^{ème} semaine furent autopsiés et les vers retrouvés furent rapportés.

La comparaison avec *S. mansoni* est instructive :

100 mg/kg/jour per os pendant 10 jours empêchent complètement le développement des schistosomules de *S. japonicum*, quand le traitement est appliqué dès le 1^{er} jour de l'infestation ; il inhibe presque complètement ce même développement, si le traitement est appliqué dès le 5^{ème} jour après l'infestation. A ces doses, les stades larvaires de *S. mansoni* ne répondent pas au traitement.

Les adultes de *S. japonicum* répondent à la thérapeutique avec une unanimité aussi brillante que les adultes de *S. mansoni*.

Dans des études récentes, SADUN (108) a montré que le CIBA 32644-Ba avait une importante activité prophylactique et thérapeutique chez le singe (rhésus) infesté par *S. mansoni*. Il rejoint ainsi les trouvailles de MOOSE sur *S. japonicum* chez la souris ; le produit agit sur les premiers stades larvaires, quand il est appliqué le jour de l'infestation et dans les jours qui suivent ; il est inactif par contre, quand on traite les animaux 10 à 15 jours après l'infestation. L'activité thérapeutique se manifeste à nouveau lorsque les parasites ont atteint leur maturité sexuelle. SADUN a également

TABLEAU 7 (86)

Résultats de l'action prophylactique et thérapeutique du CIBA 32644-Ba chez la souris infestée par *S. japonicum*

Groupes	Début traitement après infestation en jours	Nombre souris	Nombre de cercaires p. souris	Nombre souris mortes avant 10 sem.	Vers retrouvés des souris mortes dans chaque groupe			Nombre souris autopsiées à la 10e semaine	Vers retrouvés des souris autopsiées à la 10e semaine dans chaque groupe			Examen selle au 67e j.	Eclosion miracidés (foie)		
					Nombre Total	Pourcentage			Nombre Total	Pourcentage					
						♀	♂			♀	♂			♀	♂
gr. 1 contrôle	0	10	50	0	—	—	10	0	0	0	0	0	0	nég.	
	—	10	50	6	67	44,7	48,0	4	25	17	25,0	17,0	17	17,0	pos.
gr. 2 contrôle	5	10	50	0	—	—	10	7	5	2,8	2,0	2,0	5	2,0	pos.
	—	10	50	5	62	49,6	60,8	5	25	29	20,0	23,2	29	23,2	pos.
gr. 3 contrôle	10	10	50	2	14	28,0	8	53	56	26,5	28,0	28,0	56	28,0	pos.
	—	10	50	3	43	57,3	7	55	36	31,4	20,6	20,6	36	20,6	pos.
gr. 4 contrôle	15	10	50	1	8	32,0	9	59	65	26,2	28,9	28,9	65	28,9	pos.
	—	10	50	2	29	58,0	8	46	50	11,6	10,5	10,5	50	10,5	pos.
gr. 5 contrôle	42	10	50	0	—	—	10	0	0	0	0	0	0	0	pos.*
	—	10	50	3	35	46,7	7	28	86	16,0	49,1	49,1	86	49,1	pos.

* œufs dégénérés

confirmé la plus grande sensibilité des femelles par rapport aux mâles.

YOKOGAWA (129) a également confirmé l'activité de 100 mg/kg/jour, pendant 10 jours, chez la souris infestée depuis 28 jours par *S. japonicum*.

B. Etudes expérimentales d'activité sur *E. histolytica* (71)

La recherche d'un amibicide tissulaire trouve son expression expérimentale dans le test de l'infestation hépatique du hamster, selon la méthode décrite par THOMPSON & REINERTSON (122), modifiée par JARUMILINTA & MAEGRAITH (61). Le mériion est également apte à développer l'abcès amibien du foie. Le test d'activité thérapeutique, chez le rat infesté par voie intra-cæcale selon la méthode JONES (65), est plutôt l'expression d'une action amibicide de contact ; il s'agit presque, quant à sa signification, d'un essai *in vitro* qui se fait *in vivo*.

In vitro 4 souches pathogènes d'*Entamoeba histolytica*, d'origine humaine, furent utilisées :

Souche 80 S	}	fournies par le Professeur B. G. Maegraith, Liverpool.
Souche SF		
Souche Shaw		

Souche Moore, fournie par le Docteur L. Lamy, Institut Pasteur, Paris.

La sensibilité des 4 souches fut comparée dans 4 milieux différents :

Bacto Entamoeba Difco
 Dobell-Laidlaw (1926)
 Locke (Boeck et Drbohlav)
 Pasteur (L. Lamy)

Les standards comparatifs furent la sensibilité de l'évétine et du 4,7 phénantroline-5,6 quinone (Entobex), dans les mêmes conditions. Les chiffres (tableau 8) correspondent à la concentration minimum en γ /ml à laquelle l'inhibition de croissance (C.M. I) est observée.

Les substances testées sont ajoutées à la phase liquide du milieu en concentrations descendantes. Les tubes sont immédiatementensemencés avec environ 2000 trophozoïtes d'une culture de

TABLEAU 8

Souche <i>E. histolytica</i>	32644-Ba CM I en γ /ml	Emétine CM I en γ /ml		Entobex CM I en γ /ml	
SF	10 ^{B.D.L.P.}	10-100 ^{B.P.}	100 ^{D.L.}	1-10 ^{D.P.}	10-100 ^{B.L.}
Moore	10 ^{B.D.}	10 ^{D.}	100 ^{B.}	10-100 ^{B.D.}	
Shaw	1 ^{P.} 10 ^{L.}	1-10 ^{P.}	100 ^{L.}	100 ^{P.L.}	
80 S	10 ^{L.P.}	10 ^{P.}	100 ^{L.}	10 ^{P.}	10-100 ^{L.}

CM I = Concentration minimum où l'inhibition de croissance est observée.

B = Milieu Bacto Entamoeba Difco.

L = Milieu Locke.

D = Milieu Dobell-Laidlaw.

P = Milieu « Pasteur ».

48 heures des différentes souches d'amibes. Après 72 à 96 heures d'incubation à 37°C, la lecture est faite au microscope : la C.M. I est la concentration du dernier tube ne contenant pas d'amibes mobiles.

Sensibilité in vitro du CIBA 32644-Ba, de l'émétine, de l'Entobex sur 4 souches d'Entamoeba histolytica

L'action anti-amibienne du CIBA 32644-Ba *in vitro* se montre plus régulière que celle des standards utilisés ; avec le CIBA 32644-Ba l'influence du milieu et de la souche joue un rôle pratiquement négligeable sur la concentration minimum de l'inhibition de croissance d'*E. histolytica* ; avec l'émétine et l'Entobex les variations de sensibilité sont nettement plus évidentes.

Activité anti-amibienne du CIBA 32644-Ba in vivo, sur l'infestation hépatique chez le hamster et le mériion

L'infestation hépatique chez le hamster ou chez le mériion fut réalisée soit par la technique à la gélatine spongieuse stérile ou « Spongostan » (39), soit par celle d'inoculation intrahépatique sous-capsulaire (122). Le critère d'activité fut la présence ou l'absence d'amibes mobiles dans les zones périphériques de l'abcès.

Les buts poursuivis furent :

- a) De comparer l'activité du CIBA 32644-Ba par voie orale à celle de la voie parentérale (tableau 9).

- b) De comparer l'activité du CIBA 32644-Ba à celle de l'émétine et de la chloroquine (tableau 9).
- c) De comparer l'activité des 3 antiamibiens, lorsque l'infestation a pu se développer pendant 24 à 48 heures (tableau 10).
- d) D'étudier l'évolution pendant 4 semaines après traitement au CIBA 32644-Ba.
- e) De comparer l'action thérapeutique d'une seule dose journalière à l'action de la même dose administrée en 2 fois dans la journée.
- f) D'étudier l'activité thérapeutique chez le mériion.

TABLEAU 9

Suppression de la formation de l'abcès amibien du foie chez le hamster (71)
 Traitement du jour -3 au jour +3. Autopsie jour +5. Jour 0 = jour de l'infestation

Produit	Voie d'administration	Essai	Nombre d'animaux sans abcès / Nombre d'animaux examinés					Contrôles non traités
			Dose en mg/kg					
			10	30	60	90	120	
32644	per os	1		8/12	12/12	11/11	12/12	6/11
		2		1/11	10/10	10/10	11/11	0/11
		Total		9/23	22/22	21/21	23/23	6/22
	sous-cut.	1	1/8	6/8	8/8			0/10
		2	0/10	10/10	10/10			0/10
		Total	1/18	16/18	18/18			0/20
Emétine	sous-cut.	Dose en mg/kg					Contrôles non traités	
		1	2	3				
		1	0/9	3/9	7/9	0/10		
		2	0/10	0/10	1/9	0/10		
Total	0/19	3/19	8/18	0/20				
Chloroquine	per os	Dose en mg/kg					Contrôles non traités	
		100	200					
			4/9	8/8		0/12		

TABLEAU 10

Activité du CIBA 32644-Ba, de l'émétine et de la chloroquine sur l'abcès amibien du foie ayant évolué pendant 24 à 48 heures (71)

Jour d'infestation: jour 0

Autopsie: jour 5

Animaux négatifs: sans amibe mobile au râclat du foie

Produit	Voie d'administration	Jours de timent	Nombre d'animaux négatifs / Nombre d'animaux examinés			
			Dose en mg/kg			Contrôles non traités
			30	60	90	
32644	per os	+1 +2	0/10	6/10	9/11	0/12
		+2 +3	0/11	0/12	11/11	
32644	sous-cut.	+1 +2	12/16	16/16		0/16
		+2 +3	5/16	16/16		
Emétine	sous-cut.		Dose en mg/kg			5/10
			3	5	7	
		+1 +2	4/15	8/15	10/14	
Chloro- quine	per os		Dose en mg/kg			0/12
			200			
		+1 +2	2/7			

- a) Chez le hamster, 30 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba sont plus actifs par voie sous-cutanée que par voie orale, quand il est administré une fois par jour, pendant 7 jours consécutifs, c'est-à-dire des jours — 3 à +3 (jour 0 = jour de l'infestation) et qu'on sacrifie les animaux au jour +5. 60 mg/kg/jour représentent la dose active à 100 %, par voie orale ou par voie sous-cutanée, dans les mêmes conditions d'expérience.
- b) Dans les mêmes conditions que sous a), l'émétine ne guérit que 8 sur 18 hamsters à 3 mg/kg/jour ; cette dose administrée 7 fois est une dose maximum tolérée par les jeunes animaux. La chloroquine exige une dose de 200 mg/kg/jour pour atteindre la pleine activité.
- c) Le tableau 10 donne les résultats thérapeutiques, lorsque l'infestation a pu se développer pendant 24 et 48 heures. Le traite-

ment se fit pendant 2 jours seulement, soit les jours +1 et +2, ou +2 et +3.

Dans ces essais, le CIBA 32644-Ba est pleinement actif à 60 mg/kg par voie sous-cutanée, alors qu'il faut 90 mg/kg/per os pour une activité respective de 9/11 et 11/11 animaux.

L'émétine guérit 8/15 animaux à 5 mg/kg sous-cutanés,
10/14 animaux à 7 mg/kg sous-cutanés.

Ces doses sont les doses maximum tolérées.

La chloroquine n'est pratiquement pas active dans les mêmes conditions à 200 mg/kg, soit 2/7 animaux négatifs seulement. Pour l'émétine et la chloroquine l'activité du traitement retardé aux jours +2 et +3 n'est pas rapportée, elle s'est montrée pratiquement nulle.

- d) Si l'on sacrifie les animaux 4 semaines après l'infestation, on peut résumer les résultats chez le hamster de la façon suivante :
- 36 contrôles sur 37 animaux infestés sont morts du 3^{ème} au 7^{ème} jours. Le seul contrôle ayant survécu s'est révélé parasitologiquement négatif.
 - 30, 60 et 100 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba *sous-cutanés*, administrés 7 fois, des jours — 3 à +3, guérissent 100 % des animaux traités (14/14, 13/13, 15/15 animaux pour les différents groupes). Alors que 30 mg/kg/*per os*, dans les mêmes conditions, guérissent 5/12 animaux, 60 mg/kg/*per os* 12/12 et 90 mg/kg/*per os* 12/12.

Si l'on ne traite que 2 fois par voie orale, aux jours +1 et +2 :

60 mg/kg guérissent	7/9 animaux
90 mg/kg guérissent	8/9 animaux
120 mg/kg guérissent	9/9 animaux.

Si l'on traite 4 fois par voie orale, aux jours +2 à +5 :

60 mg/kg guérissent	5/9 animaux
90 mg/kg guérissent	7/10 animaux
120 mg/kg guérissent	8/9 animaux.

- e) L'action thérapeutique d'une seule dose journalière comparée à l'action de la même dose administrée en 2 fois dans la journée ne modifie pratiquement pas les résultats quant à l'action anti-parasitaire.
- f) L'activité thérapeutique chez le mériion correspond pratiquement à ce qui fut observé chez le hamster.

Activité thérapeutique du CIBA 32644-Ba in vivo, dans l'infestation amibienne intra-cæcale

- a) Chez le *rat*, l'infestation intra-cæcale a été pratiquée selon la technique JONES (65), avec environ 200.000 à 400.000 trophozoïtes de la souche SF. Le traitement par voie orale débuta le lendemain de l'infestation et se poursuivit pendant 4 jours consécutifs. L'autopsie et la recherche des trophozoïtes dans le cæcum furent pratiquées le soir du dernier jour de traitement. S'il faut monter à des doses de 50 et 60 mg/kg pour guérir tous les animaux traités, 20, 30 et 40 mg/kg montrent une activité thérapeutique déjà appréciable.

TABLEAU 11 (71)

Action anti-amibienne du CIBA 32644-Ba chez le rat infesté dans le caecum
 Traitement journalier du jour +1 à +4. Autopsie soir du jour +4. Jour 0 = infestation

	Dose en mg/kg per os						Contrôles non traités
	10	20	30	40	50	60	
N. total d'animaux traités	28	24	18	12	12	9	33
N. total d'animaux négatifs	20	21	17	11	12	9	14

- b) Chez le *cobaye*, l'infestation intra-cæcale a été pratiquée selon la technique décrite par TAYLOR & GREENBERG (121), avec environ 750.000 à 1 million de trophozoïtes. Le traitement fut commencé le lendemain de l'infestation et fut poursuivi pendant 5 jours consécutifs. L'autopsie et la recherche des trophozoïtes furent pratiquées sur les moribonds ou au 14^{ème} jour sur les animaux qui survécurent.

Résultats

Les contrôles présentèrent une haute infestation chez 7 animaux sur 9.

Chez 2 animaux sur 9 traités au CIBA 32644-Ba à la dose de 30 mg/kg/jour per os, on retrouva une infestation de moyenne intensité, alors que 9 animaux sur 9 furent parasitologiquement négatifs avec 60 mg/kg/jour per os.

V. Mode d'action du CIBA 32644-Ba dans la bilharziose expérimentale (120)

Suivant la dose, le CIBA 32644-Ba agit d'abord sur la ponte ovulaire, puis les femelles sont atteintes dans leurs fonctions vitales, enfin les mâles.

1° Changements morphologiques observés sur *S. mansoni*, après traitement de l'hôte (souris)

a) Femelle

A doses faibles de 10 fois 10 mg/kg/jour, on observe déjà une réduction des cellules vitellogènes chez les femelles adultes. Cette réduction commence dans la région distale du ver et s'étend ensuite vers la zone ovarienne (photo 1 C). Dans les cellules mêmes, les gouttelettes de substance vitellogène forment des amas qui sortent du plasma cellulaire.

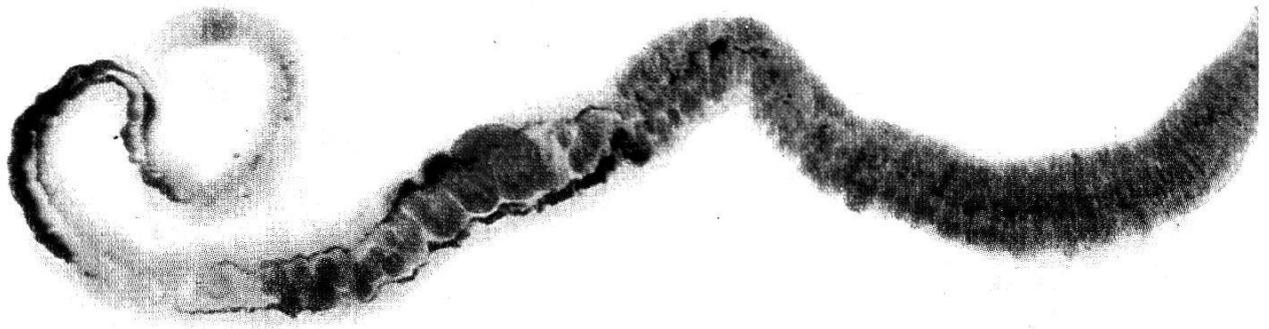
En traitant les souris à raison d'une dose plus élevée, 10 fois 20 mg/kg/jour, cette réduction s'accroît et empêche déjà la formation d'un œuf normal dans l'ootype (photo 1 D). Fonctionnellement la ponte subit alors un arrêt complet. La grandeur de l'ovaire du parasite est réduite de moitié, quand on traite les souris avec 10 fois 20 mg/kg, par rapport aux contrôles non traités.

A la dose de 10 fois 50 mg/kg, il n'y a pratiquement plus de substance vitellogène dans les cellules correspondantes et ces dernières apparaissent comme vides, prenant alors l'aspect de cellules ovariennes. La grandeur de l'ovaire est alors réduite à $\frac{1}{4}$ ou même $\frac{1}{2}$ de celle des contrôles. Sur les vers encore vivants, retrouvés chez les animaux traités aux mêmes doses, on observe une désorganisation complète ; la substance vitellogène est expulsée du ver (photo 2 A) et le pigment intestinal disparaît ; à l'extrême on trouve des femelles « vides » (photo 2 B), où l'on reconnaît difficilement la zone ovarienne ; à ce stade pourtant, le parasite peut encore présenter une mobilité normale.

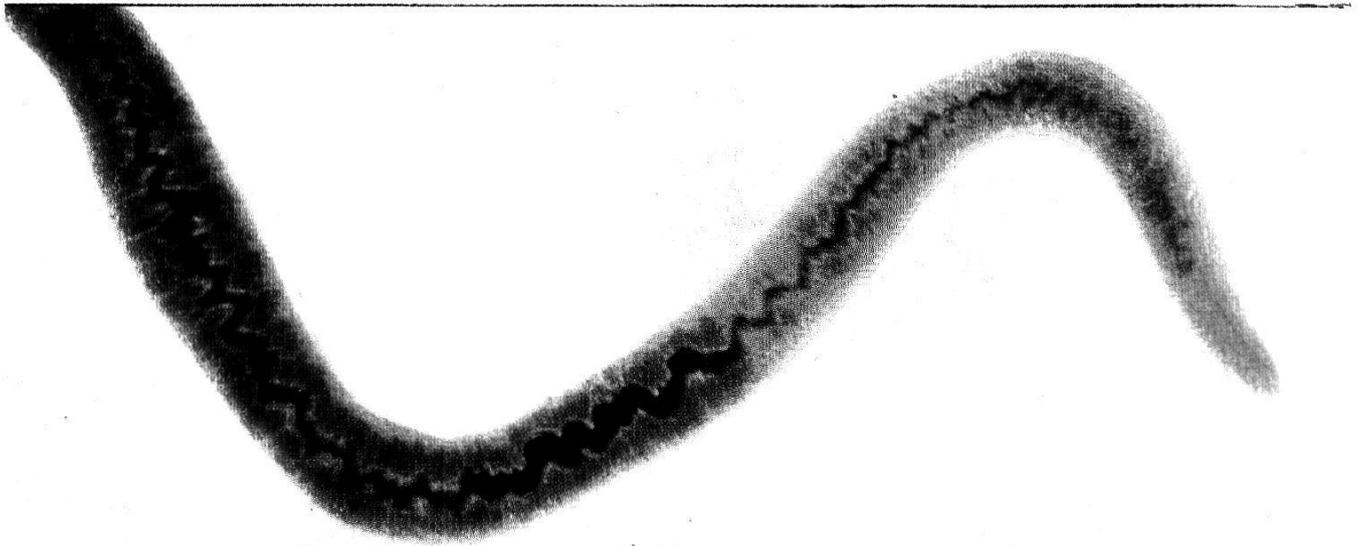
b) Mâle

Les altérations morphologiques des mâles de souris traitées sont moins prononcées que celles des femelles. Le mâle est moins sensible que la femelle au traitement par le CIBA 32644-Ba ; en effet la réduction du nombre des femelles, par rapport à celle des mâles, est toujours plus marquée chez les animaux traités, qu'il s'agisse de *S. mansoni* ou de *S. japonicum*.

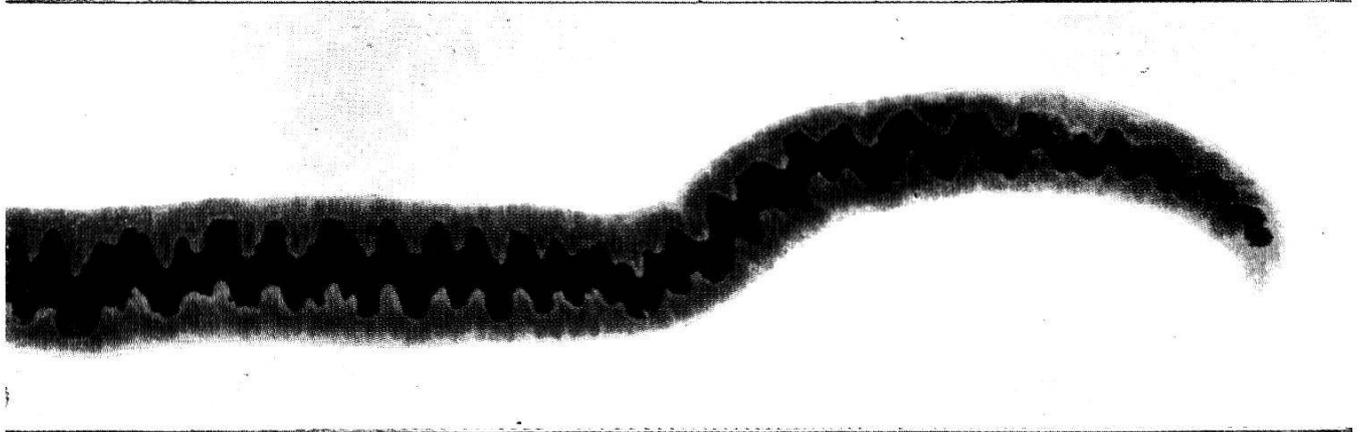
1 D Grossissement 90 ×



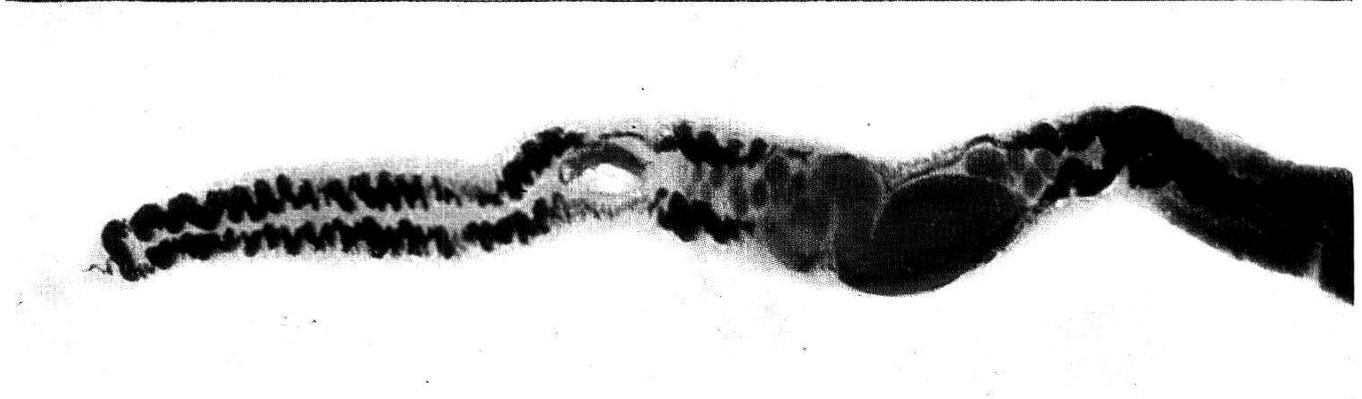
1 C Grossissement 90 ×



1 B Grossissement 90 ×



1 A Grossissement 90 ×



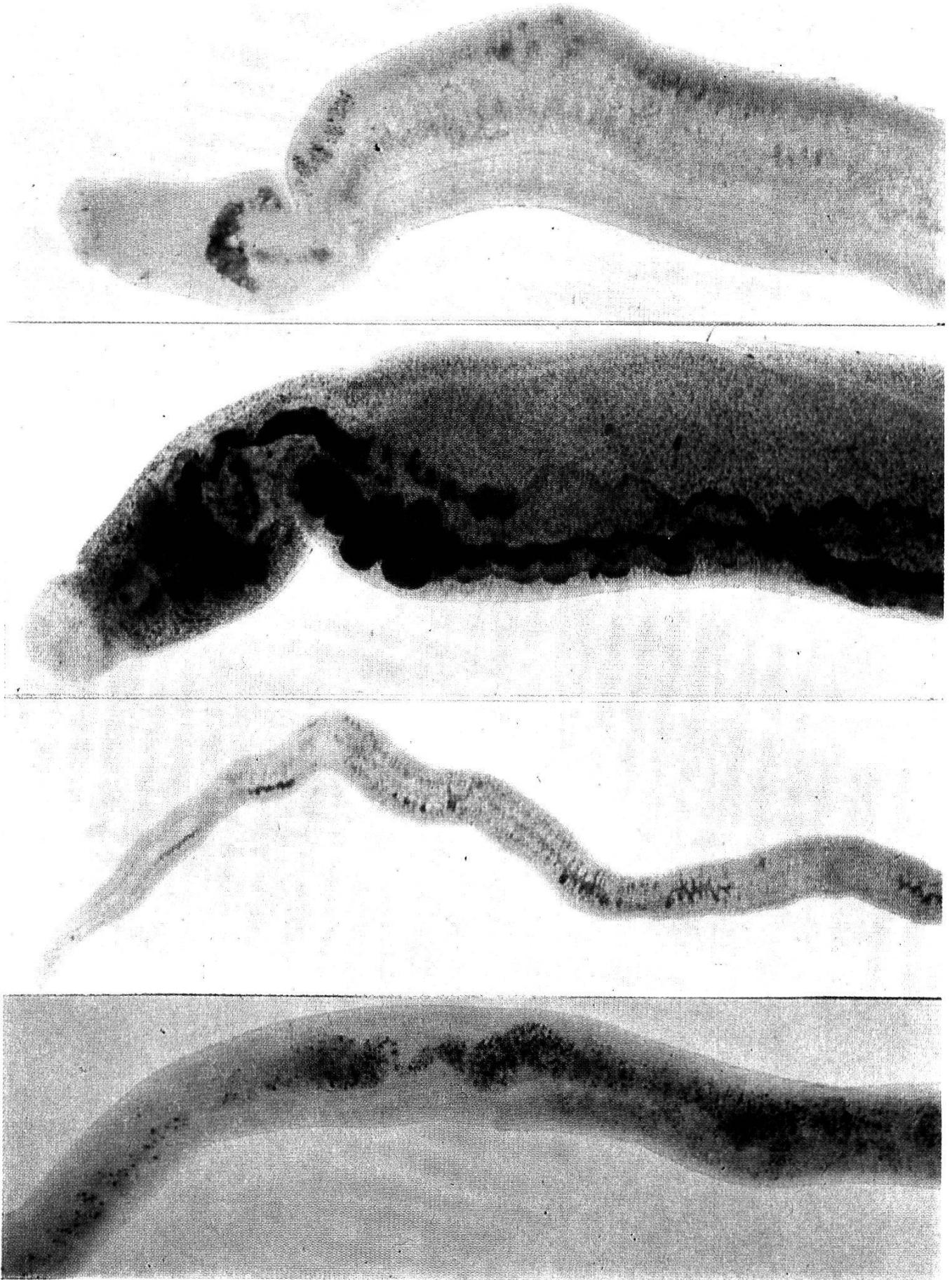
Photos: H. Striebel

Photo 1 A. Contrôle : parasite, ♀, non traité, extrémité céphalique.

Photo 1 B. Contrôle : parasite, ♀, non traité, extrémité caudale.

Photo 1 C. Traitement 10×20 mg/kg. Début de réduction des cellules vitellogènes avec expulsion partielle de substance vitelline.

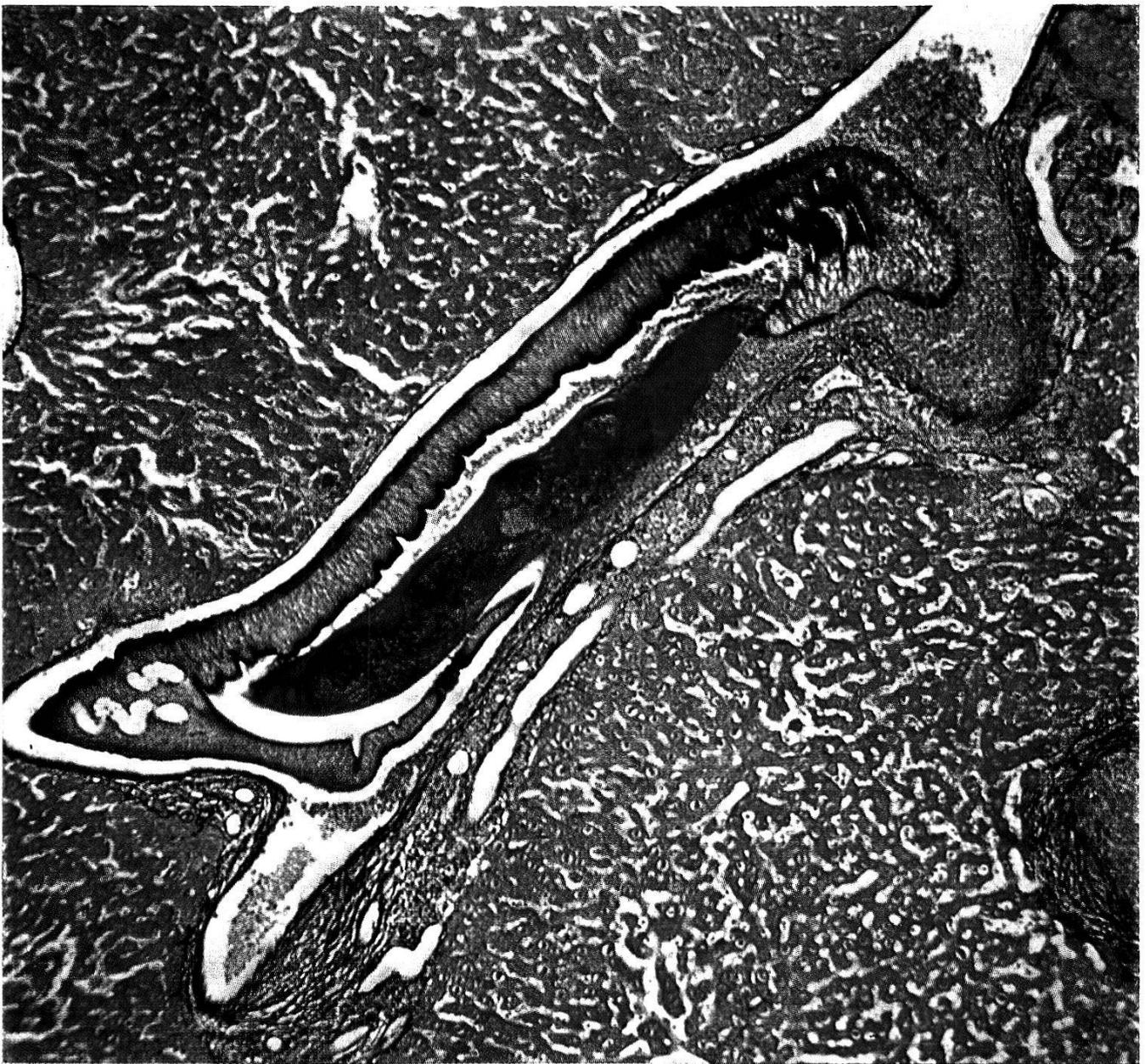
Photo 1 D. Traitement 10×20 mg/kg. Disparition d'œuf utérin. Début de dégénérescence ovarienne.



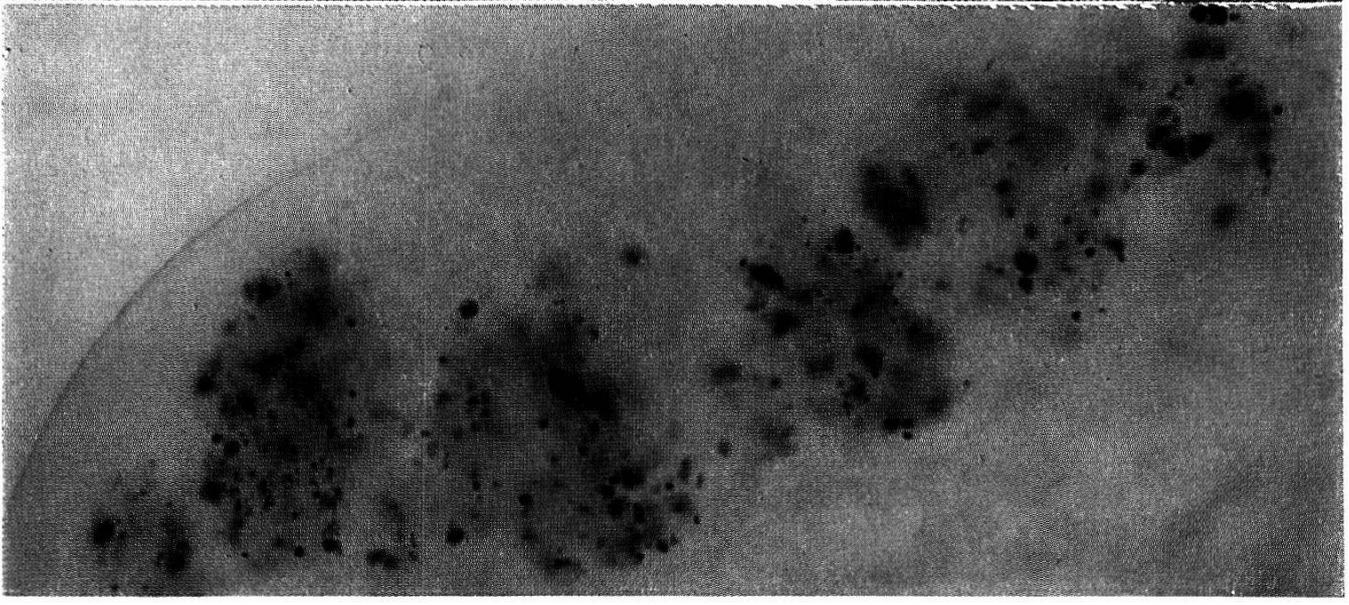
Photos: H. Striebel

- Photo 2 A. Traitement 10×50 mg/kg. Perte de substance vitelline.
Photo 2 B. Traitement 10×50 mg/kg. Femelle « vide », disparition de la substance vitelline.
Photo 2 C. Contrôle : parasite, ♂, non traité. Extrémité céphalique.
Photo 2 D. Traitement 10×100 mg/kg. Dégénérescence testiculaire et aspect de parasite comme « vide » de substance.

3 B Grossissement 90 X

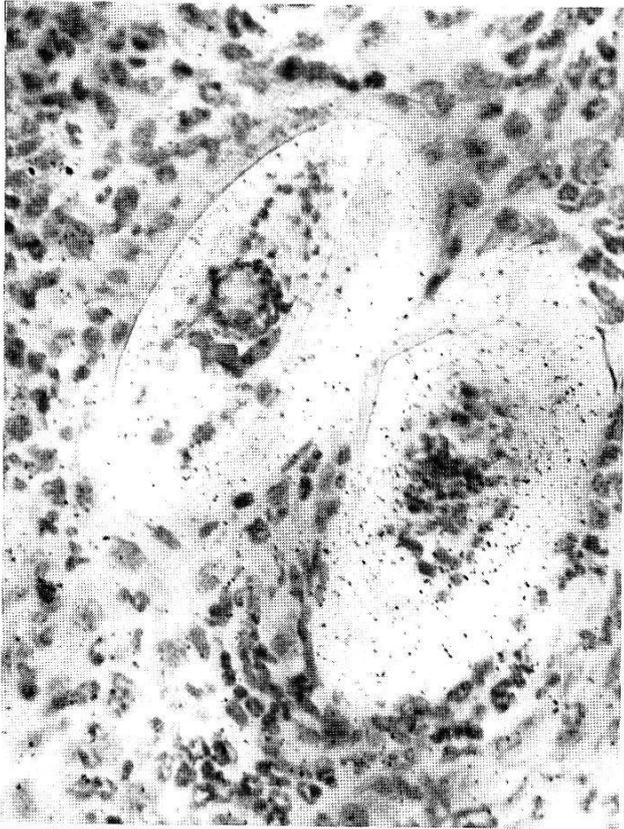


3 A Grossissement 650 X

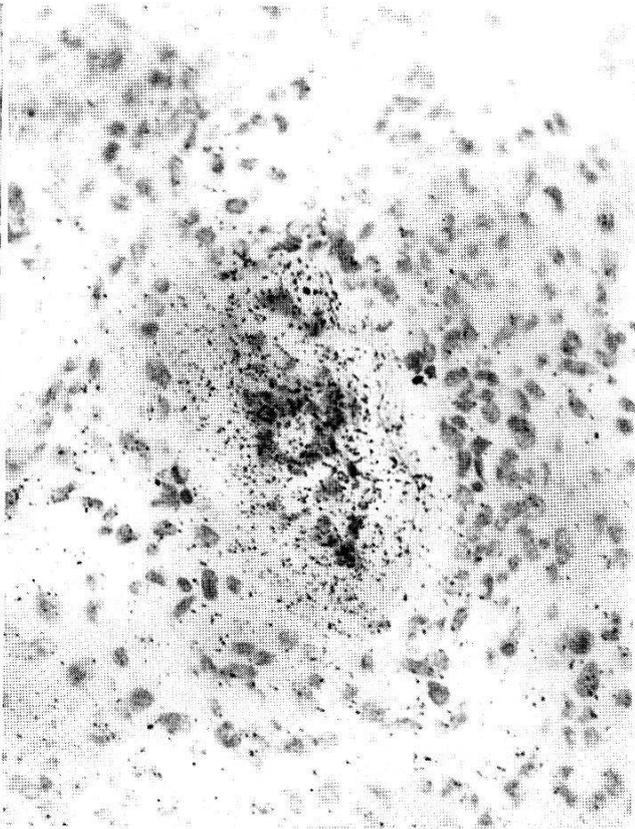


Photos: H. Striebel

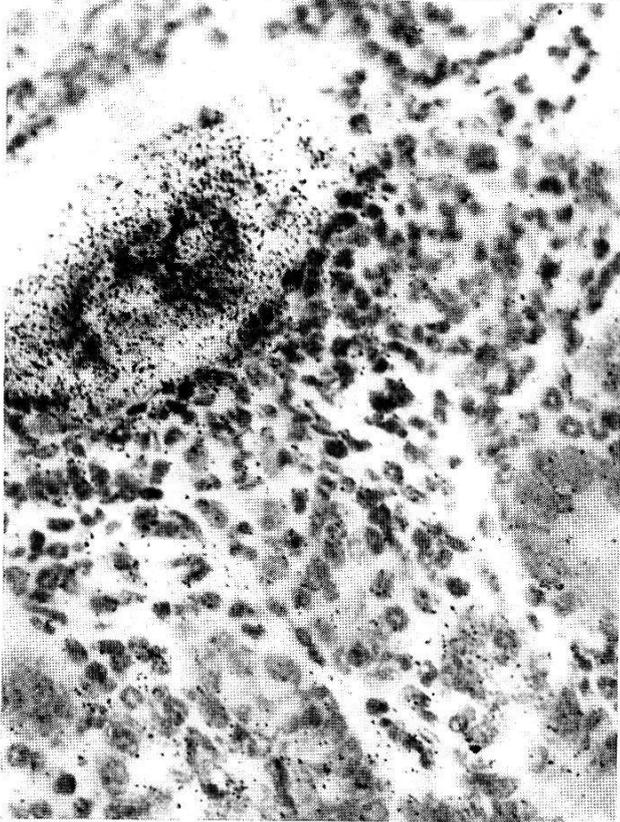
Photo 3 A. Traitement 10×100 mg/kg. Destruction de la zone testiculaire où ne subsistent que des granulations de substance chromatique.
Photo 3 B. Traitement 12×100 mg/kg. Couple de schistosomes dans le foie, où la ♀ est autolysée par invasion leucocytaire. Le ♂ est encore relativement intact.



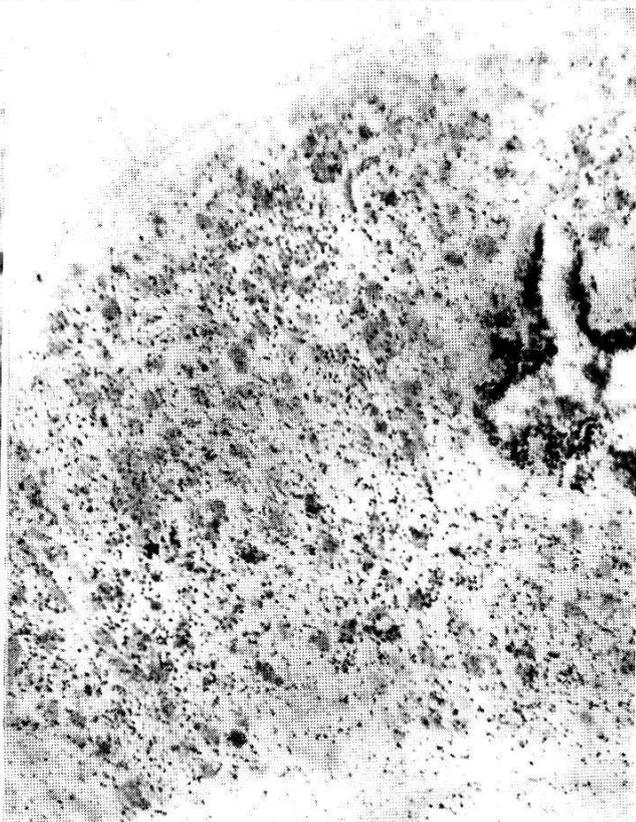
4



5



6



7

Photos: R. Hess

Les petits grains noirs représentent l'isotope marqué C¹⁴

- Photo 4. Oeufs dans le foie d'une souris traitée depuis 6 heures. Chimiotaxie ovulaire nette par rapport au tissu hépatique environnant.
- Photo 5. Idem photo 4, mais chez une souris traitée depuis 24 heures à la même dose. Cumulation bien perceptible, au niveau de l'œuf, par rapport à l'image précédente.
- Photo 6. Oeuf dans la paroi intestinale d'une souris traitée depuis 24 heures.
- Photo 7. Zone des cellules vitellogènes d'un schistosome femelle, prélevé 24 heures après traitement de l'hôte.



Photo: R. Hess

Photo 8. Abscès amibien du hamster, ayant évolué pendant 47 heures, puis traité 6 heures et demie avant l'autopsie. Concentration de la substance marquée dans la zone périnécrotique.

Sous l'influence du traitement, la longueur des femelles est également plus fortement réduite que la longueur des mâles.

Les pourcentages expriment les valeurs relatives trouvées par rapport aux contrôles non traités, chiffrés à 100 %.

Ce n'est qu'en traitant les animaux à raison de 10×50 mg/kg/jour, qu'on commence à observer des altérations morphologiquement décelables chez les schistosomes mâles. Au niveau des testicules, les spermatoocytes et les spermatides augmentent de taille ; le noyau des spermatoocytes se vacuolisent et la spermatogénèse est complètement arrêtée.

Aux doses de 10×100 mg/kg/jour, le tissu testiculaire est complètement détruit et dans la zone testiculaire ne subsiste que des granulations de substance chromatique (photos 2 D et 3 A).

Dans les 2 sexes, aux doses de 10×50 et 10×100 mg/kg/jour, on observe les mêmes altérations au niveau de l'intestin du parasite ; la paroi intestinale paraît se desquamer en amas cellulaires de 5 à 10 cellules ; ces amas prennent l'aspect de boules qu'on peut observer dans la lumière intestinale.

TABLEAU 12

Réduction du nombre de vers chez la souris traitée par le CIBA 32644-Ba (moyenne pour chaque dose chez 12 animaux pour *S. mansoni*, 10 animaux pour *S. japonicum*)

	<i>Schistosoma mansoni</i>				<i>Schistosoma japonicum</i>			
	Total	%	♀♀	%	Total	%	♀♀	%
Contrôle	20,5	100	10,25	100	50,5	100	26,0	100
10 × 50 mg/kg	19,5	95	9,5	92,6	21,0	42	8,0	30,8
10 × 100 mg/kg	3,0	14,5	1,0	9,8	4,0	8	0,4	1,5
1ère application du traitement	46 jours après l'infestation				55 jours après l'infestation			

TABLEAU 13

Réduction de la longueur des schistosomes ♂ et ♀, par rapport à la dose administrée à l'hôte infesté (souris)

Reduction de la longueur chez :	Contrôle	10 × 10 mg/kg	10 × 20 mg/kg	10 × 50 mg/kg
♂	100 %	92 %	85 %	74,4 %
♀	100 %	81 %	75,2 %	62,7 %

2° Changements morphologiques chez *Schistosoma japonicum*

Les altérations observées sur *S. japonicum*, chez la souris ou le hamster traités, ressemblent fort à celles décrites sur *S. mansoni* ; l'action du traitement au CIBA 32644-Ba est aussi marquée chez l'un ou l'autre parasite.

Une différence essentielle, entre l'action du CIBA 32644-Ba et des dérivés trivalents de l'antimoine, existe en ce sens qu'avec des doses pratiquement pleinement actives d'antimoine, on trouve encore des œufs dans l'utérus des femelles récupérables, alors qu'avec le CIBA 32644-Ba, l'utérus des femelles traitées est toujours vide, même si la dose est inférieure à la dose pleinement active (10 × 50 mg/kg/jour par exemple). Ce fait démontre la sensibilité remarquable du système de reproduction des parasites ♀ sous l'action du traitement au CIBA 32644-Ba.

3° Réactions tissulaires du ver endommagé par le traitement au CIBA 32644-Ba

Les réactions tissulaires au niveau du parenchyme hépatique et du schistosome diffèrent suivant le sexe du parasite embolisé. L'arrivée des vers dans les veinules du système porte produit des amas leucocytaires, qui bloquent les parasites dans le foie. Cette réaction explique les nécroses focales qu'on peut trouver dans le foie des souris infestées et traitées. Chronologiquement apparaît alors une invasion leucocytaire des femelles, tandis qu'on n'observe pas encore de réaction au niveau des mâles, qui peuvent garder un aspect apparemment normal. On trouve ainsi, dans le foie de souris traitées, des mâles encore mobiles, accouplés à des femelles complètement nécrosées (photo 3 B). Les mâles seront plus tard d'abord fixés, puis pénétrés par le tissu conjonctif, qui finira par les encercler ; la pénétration leucocytaire commence très tardivement chez les mâles, seulement à une phase avancée de destruction.

Ces réactions tissulaires, différentes suivant le sexe du parasite, suggèrent que les produits éliminés par la femelle, sous l'influence du traitement au CIBA 32644-Ba, provoquent une réaction de tropisme positif envers les leucocytes, alors que les mâles ne développent aucune leucotaxie au cours de leur processus autolytique (photos 1 A, 2 B/photos 2 C, 3 B).

VI. Etudes biologiques

A. *Elimination, résorption et localisation tissulaire* (37, 38, 56)

Pour étudier le métabolisme du CIBA 32644-Ba, un matériel radioactif marqué C^{14} en position 4 de l'anneau imidazolidinone fut utilisé. Les évaluations ont porté sur la mesure de la radioactivité totale dans le sang, l'urine et les selles. La technique de dilution des isotopes a permis une estimation quantitative du produit pur, non métabolisé. Ces études ont été pratiquées chez le rat, le lapin et l'homme.

Par autoradiographie, la localisation tissulaire et un phénomène d'accumulation spécifique ont été mis en évidence ; ces observations ont été faites chez des souris infestées de 8 semaines par *S. mansoni* et traitées 6 et 24 heures avant d'être sacrifiées, avec une quantité de substance correspondant à environ 50 microcuries ; des hamsters infestés au niveau du foie par une souche virulente d'*E. histolytica* ont également servi aux études autoradiographiques.

Résultats

L'élimination, après une dose orale de 200 mg/kg à 4 rats mâles, est de 86 % après 21 jours. L'élimination fut calculée sur la radioactivité totale et se répartissait en 39 % dans l'urine et 47 % dans les selles. Environ 1 % de la dose fut éliminée par la respiration sous forme de CO₂ pendant les 2 premiers jours.

Chez l'homme 45 % d'une seule dose orale de 1 g 750 sont éliminés, par voie urinaire, dans les premières 48 heures. Ainsi la résorption est en tout cas proche et vraisemblablement bien supérieure à 50 %.

Dans le sang, toute la radioactivité est retrouvée dans le sérum aux dépens des éléments figurés ; la substance est alors essentiellement retrouvée sous forme d'un métabolite lié à l'albumine du sérum, ce qui est démontré par la radiométrie de l'électrophorogramme.

La concentration sanguine, mesurée par la radioactivité du sérum, est maximum chez l'homme 6 heures après l'absorption de l'isotope. On a alors une radioactivité totale correspondant à une concentration respective de 14, 16 et 39 γ /ml chez 3 volontaires, ayant absorbé chacun une dose de 1 g 750 de produit marqué C¹⁴. Chez celui où le taux de 39 γ /ml a été atteint, on n'a retrouvé dans le sérum que 0,6 γ /ml, soit le 1,5 % du total, sous forme de substance pure non métabolisée. Ainsi la « demi-vie » du CIBA 32644-Ba non métabolisé est de l'ordre de moins d'une heure à quelques heures, alors que celle des métabolites liés à l'albumine est d'environ 45 heures.

Des doses thérapeutiques de 25 mg/kg/jour, données en 2 prises journalières pendant 3 jours, montrent une cumulation de la radioactivité du sérum. Une seule dose journalière, comparée à la même dose administrée en 2 prises à 12 heures d'intervalle, montre que le taux sérique de la radioactivité est de 62,5 % plus élevé pour l'administration en 2 fois. Ainsi la résorption paraît meilleure si la même dose journalière est administrée en 2 fois au lieu d'une.

Chez 2 volontaires blancs, les taux sanguins de radioactivité après absorption d'une même dose de 1 g 750 de CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴ furent 2 fois plus élevés au moins que ceux observés chez 2 volontaires noirs. Ainsi des différences individuelles de résorption existent de façon indiscutable ; elles ne paraissent pas nécessairement liées à la race, mais peut-être aussi à des infestations surajoutées, l'ankylostomiase en particulier.

Pour tenter de mettre en évidence les relations entre l'activité antiparasitaire et la concentration en substance libre non métabolisée dans le sang des animaux, des essais ont été pratiqués chez le rat et le lapin de la façon suivante :

« Prélèvement de sang dans la veine porte et en même temps chez le même animal dans la veine cave inférieure, soit 3 et 6 heures après le traitement au CIBA 32644-Ba. L'inhibition *in vitro* d'une culture de *Trichomonas foetus* par différentes concentrations de sérum sert de critère d'activité, alors que la technique de dilution des isotopes fut utilisée pour l'estimation quantitative de substance libre, non métabolisée. »

Le sang porte possède une radioactivité totale égale à celle du sang périphérique, prélevé en même temps dans la veine cave inférieure. Par contre, le sang porte contient 3 à 4 fois plus de substance non métabolisée que le sang périphérique et son activité biologique sur *Trichomonas* est nettement plus élevée. Ainsi une méthode biologique et une méthode chimique s'accordent à démontrer un sang porte plus riche en substance non métabolisée et plus actif biologiquement que le sang périphérique. Comme en plus l'activité de l'urine d'animaux traités est relativement faible, quand on la teste *in vitro* sur *Trichomonas foetus*, on a de bons arguments pour admettre que l'activité antiparasitaire est liée à la substance elle-même et non à ses métabolites. Que le parasite métabolise la substance d'une façon ou d'une autre et que l'image autoradiographique fasse apparaître l'un ou l'autre métabolite semble fort probable ; mais le parasite semble bien avoir besoin de substance non dégradée pour être atteint dans ses fonctions vitales.

Pour préciser la fonction de la substance et de ses métabolites, le sérum d'un lapin traité depuis 48 heures, à raison de 100 mg/kg d'isotope C¹⁴ fut comparé, *in vitro* sur *S. mansoni*, à un milieu où l'isotope fut directement dissout à raison de 0,58 γ /ml. L'hypothèse de travail fut donc de comparer chez le schistosome la capacité d'absorber les métabolites (sérum de lapin traité depuis 48 heures) à sa capacité d'absorber la substance non métabolisée (dissoute directement dans le milieu) ; la mesure de la radioactivité des parasites, placés dans les différents milieux pendant la même durée de 24 heures, à montré que :

La radioactivité des schistosomes incubés dans le sérum du lapin traité depuis 48 heures correspondait à une concentration de 1,4 γ /g de parasites. La concentration de ce sérum était de

8,9 γ /ml en métabolites,
0,005 γ /ml en substance non dégradée.

La radioactivité des schistosomes incubés dans le sérum de lapin non traité, où fut dissoute la substance pure à raison de 0,58 γ /ml, correspondait à 34 γ /g de parasites.

Il apparaît donc clairement que la substance non dégradée est bien absorbée par les parasites, alors que les métabolites ne le sont pratiquement pas.

L'autoradiographie des différents tissus et des parasites, sur des animaux infestés et traités à l'isotope marqué C^{14} à raison de 50 microcuries par animal, a été pratiquée pour déterminer les localisations tissulaires de prédilection de la substance et si des phénomènes d'accumulation apparaissaient en comparant les animaux traités depuis 6 heures à ceux traités depuis 24 heures.

Le CIBA 32644-Ba n'a aucune prédilection pour les différents tissus de l'hôte traité ; par contre il possède un *tropisme électif* remarquable pour les schistosomes (les cellules vitellogènes en particulier) et pour les œufs de schistosomes dans le foie et la paroi intestinale. La comparaison, entre animaux traités 6 heures et 24 heures avant l'autopsie, montre une nette cumulation de substance dans les parasites et leurs œufs, alors qu'aucun des tissus de l'hôte n'exhibe la même aptitude (photos 4, 5, 6 et 7). Dans l'abcès amibien du foie chez le hamster, la substance présente un tropisme particulier pour la zone périnécrotique de l'abcès ; c'est la région de plus grande pullulation des amibes et d'extension active du processus de nécrose (photo 8).

En plus DA ROCHA & GIL (106), travaillant avec le même matériel marqué C^{14} en position 4 de l'anneau imidazolidinone, ont confirmé que l'élimination urinaire était relativement rapide pendant les premières 12 à 16 heures, pour décroître ensuite progressivement. Ils ont également trouvé, chez 4 bilharziens, que la concentration dans la *bile*, prélevée par tubage duodéal, était maximum 5 heures après l'ingestion ; dès la 9^{ème} heure, le taux de radioactivité de la bile est réduit à environ 70 % du taux maximum observé. Dans les selles, les mêmes auteurs ont encore observé une radioactivité mesurable 49 jours après le traitement, chez un malade ; la valeur trouvée n'était alors qu'à 1 % de la radioactivité maximum observée, soit 48 heures après l'ingestion. L'élimination intestinale pendant les premières 48 heures fut estimée à 15 % de la quantité totale de produit absorbé.

En conclusion

Un tropisme électif pour les parasites étudiés, un phénomène de cumulation au niveau du schistosome et de ses œufs, la présence de produit non dégradé nécessaire à l'activité, sont clairement établis ; ces phénomènes laissent l'impression que le CIBA 32644-Ba a été créé à la mesure du schistosome et de l'amibe tissulaire.

B. Rôle du filtre hépatique (78)

Le chapitre précédent conclut que le sang porte contient plus de CIBA 32644-Ba non métabolisé et que ce même sang est plus actif que le sang périphérique. Comme en plus l'activité de l'urine d'animaux traités est relativement faible et que les schistosomes n'absorbent que la substance non dégradée, il est clairement établi que l'activité antiparasitaire existe au niveau de la substance elle-même et non de ses métabolites. Les études biochimiques et histo-chimiques n'ont pas encore abouti à déterminer le processus biochimique d'action antiparasitaire. Pour l'instant, la seule conclusion plausible qu'on peut émettre est la suivante :

« Le parasite métabolise la substance non dégradée et l'accumulation des métabolites dans ses tissus inhibe ses fonctions vitales. »

Quoique très fragmentaire, cet énoncé ne peut pas être plus explicite dans l'état actuel de nos connaissances.

Certains arguments tirés d'observations cliniques serviront également à notre interprétation des faits :

Apparition de *Trichomonas* dans l'urine après traitement efficace d'une dysentérie amibienne, alors qu'*in vitro* la substance est déjà active sur ce parasite à la concentration de 1 γ /ml.

Dans certains cas traités pour dysentérie amibienne, inactivité du traitement sur *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Entamoeba hartmanni*, parasites non tissulaires, vivants en symbiose dans le tube digestif.

Le malaise, la douleur ou la *crampe abdominale* sont les effets secondaires les plus fréquemment signalés ; l'intensité et la fréquence des symptômes abdominaux sont liées à la dose et à la fonction enzymatique du foie. C'est en effet dans les cas où le taux des transaminases était élevé (3 cas sur 15 d'abcès amibien) (62) que la symptomatologie abdominale fut la plus bruyante, allant même une fois vers un tableau de subocclusion.

Interprétation

La résorption intestinale se fait par voie sanguine et chylifère ; ainsi le système porte reçoit directement une partie des produits résorbés au niveau de l'intestin. Le sang intestinal contient vraisemblablement une concentration élevée de CIBA 32644-Ba non métabolisé. Un ou quelques passages à travers le foie suffiraient à métaboliser une partie appréciable de la substance. S'il s'agissait uniquement d'un phénomène de dilution, les taux de radioactivité totale varieraient également dans une proportion proche des varia-

tions observées au niveau du produit non métabolisé ; or la radio-activité totale du sang porte et celle du sang périphérique sont pratiquement identiques ; seule la substance non dégradée est 3 à 4 fois plus élevée dans le premier par rapport au second.

Si l'activité enzymatique du foie est perturbée, on pourrait bien assister à 2 sortes de phénomènes :

Activité augmentée, d'où possibilité de traiter avec des doses plus faibles.

Toxicité augmentée, par élévation du taux de substance non métabolisée dans le sang, d'où effets secondaires plus marqués, avec des doses normales.

Les métabolites ne jouent qu'un rôle très effacé dans le déterminisme activité/toxicité. L'apparition d'une trichomonose urinaire après traitement au CIBA 32644-Ba et l'inactivité thérapeutique sur des amibes intestinales vivant en symbiose dans la lumière intestinale, indiquent que la substance n'arrive pas, sous sa forme active, à toucher ces parasites. Les métabolites urinaires et ce qui reste de CIBA 32644-Ba dans le bol alimentaire sont incapables d'exercer leur action antiparasitaire.

Ainsi, les effets secondaires ou le surdosage pourraient s'expliquer de 3 façons :

absorption d'une dose trop élevée ;

résorption individuelle élevée ou rapide ;

déficit de la fonction enzymatique du foie, qui ne métabolise plus la substance de façon normale et lui permet de se maintenir plus longtemps dans l'organisme.

Si les transaminases sériques s'élèvent à des taux signifiant une atteinte fonctionnelle de la cellule hépatique, dans l'abcès amibien en particulier, on pourrait théoriquement avoir une activité antiparasitaire appréciable avec de faibles doses thérapeutiques ou l'apparition d'effets secondaires, avec des doses normales.

Les risques d'un surdosage thérapeutique se limitent à une symptomatologie réversible à l'arrêt ou curieusement parfois à la poursuite même du traitement. Le traitement à doses actives est généralement bien toléré, avec quelques incidences digestives et asthéniques mineures, ces dernières lors de la poussée réactionnelle des éosinophiles surtout. La marge thérapeutique apparaît très favorable, compte tenu des malades auxquels on s'adresse et des traitements classiques qu'on leur oppose ; en effet, des doses totales de 250 à 360 mg/kg ont été relativement bien supportées, alors que 125 à 175 mg/kg représentent déjà des doses totales pleinement actives.

Le fait que la concentration sanguine en substance active est justement la plus élevée là où elle doit exercer son action antipara-

sitaire indique peut-être pourquoi l'activité est si bonne pour une tolérance convenable et pourquoi le premier signe avertisseur d'un surdosage se manifeste par la crampe intestinale.

GRÉTILLAT (50) a observé chez les ovins et les caprins, que les foies des animaux hautement infestés à *Schistosoma curassoni* étaient durs, scléreaux. Ces animaux, traités avec 25 mg/kg/jour pendant 10 jours et autopsiés 1 mois après le traitement, montrent une régénérescence nette du tissu hépatique. Les arguments existent donc pour penser que le traitement n'est pas hépato-toxique, mais qu'un foie fonctionnellement déficient pourrait empêcher une métabolisation normale du nitrothiazolyl-imidazolidinone.

L'accumulation élective, exclusive même de la substance dans les parasites et leurs œufs ou dans les zones inflammatoires autour des abcès amibiens, explique son action antiparasitaire relativement spécifique. Le chimiotropisme pour la vitellogène des schistosomes, précurseur protéinique de l'albumine ovulaire, mérite aussi d'être souligné.

C. Immunologie

DODIN (29) a étudié les perturbations du sérum qu'entraîne le traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone, par les méthodes de double diffusion en gélose et d'analyse immunoélectrophorétique. 142 infestés par *S. mansoni* et *S. haematobium* ont servi de matériel de base à cette étude. Les sérums ont été prélevés de la façon suivante :

- Sérums A : prélevés au jour 0, avant traitement.
- Sérums B : prélevés au jour + 7, après début du traitement.
- Sérums C : prélevés aux jours + 15 à + 22, après début du traitement.
- Sérums D : prélevés aux jours + 45 à + 50, après début du traitement.
- Sérums E : prélevés aux jours + 95 à + 106, après début du traitement.
- Sérums F : prélevés aux jours + 130 et au-delà, après début du traitement.

Résultats

5,8 % des 96 bilharziens intestinaux et 1,6 % des 56 bilharziens urinaires seulement présentent des anticorps précipitants dans le sérum A.

Dans le sérum B, un phénomène précoce et transitoire a retenu l'attention ; il s'agit d'une disparition de l'anticorps circulant, quand il était présent avant le traitement, sauf dans un cas particulièrement riche en anticorps au départ. Ce paradoxe concorde avec ce que JACQUES (60) a montré : une inhibition nette des anticorps, chez des souris sensibilisées aux érythrocytes de lapin et traitées avec 5×30 mg/kg/jour per os de CIBA 32644-Ba ; l'évolution du

taux des agglutines, par rapport à un groupe de contrôle, a servi de critères.

Le nombre des malades traités produisant des anticorps précipitants antibilharziens évolue de la façon suivante :

5,8 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum A
 1,2 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum B
 78,4 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum C
 91 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum D
 61,5 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum E
 20 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum F

1,6 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum A
 0 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum B
 72 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum C
 2 sur 2 des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum D
 0 sur 1 des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum E

Etude encore en cours.

Les modifications quantitatives sur le nombre de bandes de précipitation subissent des fluctuations plus ou moins parallèles à celles décrites sur l'apparition de ces bandes.

Un antigène circulant fut également mis en évidence par DODIN (29) dans le sérum B des sujets traités. L'isolement des fractions antigéniques et l'identification des anticorps précipitants en fonction de la composition des schistosomes font l'objet de travaux en cours.

L'électrophorèse sur papier montre, dans des études encore préliminaires, que les sérums C et D présentent une augmentation de γ -globulines, qui correspond donc à l'apparition des bandes d'anticorps précipitants. Dans le sérum E, les γ -globulines reviennent à des valeurs normales et les albumines semblent subir des variations inverses.

En résumé, le traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone paraît avoir le même effet qu'une injection d'antigène. Comme le médicament n'eut aucune action antigénique chez 2 sujets non bilharziens, on peut admettre que sous l'effet du traitement, il y a libération d'antigènes provenant du parasite chez les bilharziens.

Sur ces résultats, DODIN (33) a entrepris l'étude à long terme des possibilités de recontamination des sujets traités en zone endémique.

Dans une zone d'endémie à *S. haematobium* uniquement, 88 parasités d'une école furent traités, alors que 65 élèves qui n'éliminaient pas d'œufs servirent de témoins.

Dans le groupe traité :

- à jour 30 : aucun sujet n'émet d'œufs ;
- à jour 100 : sur 77 sujets contrôlés, un seul s'était réinfesté, soit un coefficient de réinfestation de 1,3 % ;
- à jour 120 : le coefficient de réinfestation chez les sujets traités est de 7,6 % (6 sur 79 contrôlés).

Dans le groupe témoin :

- à jour 90 à 100 : 9 sujets émettaient des œufs vivants, soit un coefficient de réinfestation de 13,8 %.

La durée d'évolution entre la pénétration des cercaires et l'émission d'œufs étant d'environ 45 jours, les résultats suggèrent une protection, à la suite du traitement, de l'ordre de 80 jours.

DODIN pense à la possibilité d'une protection d'ordre immunologique, puisque c'est vers la même époque que le taux des anticorps précipitants commence à décroître ; ces faits suggèrent une hypothèse de travail intéressante : relever le taux des anticorps vers le 80^{ème} jour par injection d'un antigène spécifique de type cercarien.

D. 1^o Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Par les méthodes utilisées, décrites dans le travail de DODIN et collaborateurs (31), les taux de G6PD trouvés sont les suivants :

Hématies humaines :	8,9–9,4 unités G6PD/min./g d'Hb
Hématies de rats :	7,7 unités G6PD/min./g d'Hb et 136.1 unités G6PD/min./g d'N total
Hématies de souris :	43,5 unités G6PD/min./g d'N total
Extraits schistosomes ♂ :	515,3–517,1 unités G6PD/min./g d'N total
Extraits schistosomes ♀ :	114,9–115,6 unités G6PD/min./g d'N total.

Comme le pourcentage d'N par rapport à la matière sèche était comparable dans les 2 sexes, on doit admettre que l'action enzymatique est quantitativement différente pour les 2 sexes.

La méthode du « spot test », avec les produits commercialisés par Calbiochem, a montré que mâles et femelles prenaient de manière très différente le colorant révélateur de l'activité enzymatique : les mâles sont colorés essentiellement au niveau des crêtes papillaires de la cuticule, alors que chez les femelles, seuls les vitellogènes sont teintés ; chez ces dernières l'activité enzymatique se manifeste surtout au niveau des lobules des glandes vitellogènes, mais aussi dans le vitellogène, jusqu'à l'œuf en formation.

Pour déterminer si le CIBA 32644-Ba avait une activité sur l'action enzymatique, DODIN a utilisé le sérum de bilharziens au

7^{ème} jour de traitement ; ce sérum, qui ne contient pas d'anticorps précipitants, inhibe totalement la coloration « test » de l'activité enzymatique. Le sérum du même sujet avant le traitement n'avait pas montré d'activité.

Quantitativement, l'activité des broyats de femelles est diminuée de plus de 50 % par l'adjonction du sérum de sujet traité (46 unités au lieu de 115), tandis que celle de broyats de mâles ne diminue que de 20 % (411 unités au lieu de 515).

Ces trouvailles représentent en fait le seul élément positif connu jusqu'à présent, pour aborder le mode d'action biochimique du CIBA 32644-Ba.

De plus chez 5 malades traités présentant la tare déficiente en G6PD, aucun phénomène d'hémolyse ne fut observé ; en outre, sur plus de 2.000 cas traités, où l'incidence d'une déficience en G6PD peut être estimée à au moins 15 %, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté.

2° *Eosinophiles* (32)

De différentes études sur les variations du taux des éosinophiles (32, 42, 76) chez les bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba, il en ressort les faits suivants :

- Les taux élevés d'éosinophiles avant le traitement ont tendance à s'abaisser à jour 7 du traitement, pour remonter au taux de départ et le dépasser 3 à 6 semaines plus tard. La normalisation sera alors pratiquement obtenue entre les 2^{ème} et 5^{ème} mois.
- Les taux bas d'éosinophiles avant le traitement s'élèvent de façon importante jusque vers les 3^{ème} à 6^{ème} semaines, pour se normaliser 2 à 4 mois après le début du traitement.

Les taux relatifs et absolus d'éosinophiles sont parfois impressionnants, allant jusqu'à 70-80 % des leucocytes dans quelques cas, soit 15.000 à 35.000/mm³.

L'injection d'ACTH ne modifie aucunement le taux des éosinophiles.

Ces observations chez les schistosomiens traités ne se retrouvent pas chez les amibiens soumis au même traitement. Ainsi il paraît bien s'agir d'une réaction due à la lyse des schistosomes, donc à un phénomène se passant au niveau des relations hôte/parasite.

DODIN (32), par leucoconcentration de sujets ayant 35.000 éosinophiles/mm³, a obtenu des culots de centrifugation riches en éosinophiles ; ils ont servi à préparer des sérums de lapins anti-éosinophiles.

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 anticercaire *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-cercaire).

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 inverseés. 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 émétinien, 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 dérives 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 *Opistorchis viverini* et un cas d'infestation à *Paragonimus westermanni* 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 C¹⁴ 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 schistosomiase, 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 schistosomiasés 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'examen 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 cytolyse 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 cytolyse 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 anti-tuberculeux 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 récurrences 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 récurrences 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 récurrence 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 miracides, 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 miracidés, 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 schistosomiase 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 anti-amibienne 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 helminthiases 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 schistosomiase 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'antibiothérapie 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), BANZON (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-

dant 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 anti-amibienne 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

intestinales aiguës avec présence de trophozoïtes d'*Entamœba histolytica* et aussi dans l'abcès amibien du foie. Dans ces indications, les doses de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 5 à 10 jours, appliquées en 2 prises journalières, se sont montrées suffisantes. L'application du traitement dans les autres indications de l'amibiase mérite d'être étudiée plus avant.

6° Certains arguments plaident pour une certaine prudence si l'on s'adresse à des malades âgés, à des malades où le taux des transaminases est particulièrement élevé ou à de vrais coronariens. Le traitement de longue durée (plus de 10 jours) n'est pas nécessaire et ne devrait jamais être appliqué. De même, une association thérapeutique quelconque ne peut pas encore être recommandée et l'association à l'INH pourrait être contre-indiquée.

7° Les éléments de recherches qui nous paraissent les plus intéressants pour l'avenir sont les suivants :

Modalités d'application au traitement de masse et à la bilharziose à *S. japonicum* ;

Extension des essais cliniques dans l'amibiase ;

Comparaison des effets du traitement dans la même ethnie, pour des infestations différentes, dans le but de différencier ce qui appartient au produit de ce qui est dû à l'interaction hôte/parasite, quand ce dernier est détruit ;

Poursuite des recherches immunologiques ;

Mode d'action biochimique ;

Mise au point d'une méthode d'analyse chimique du produit dans le sang, l'urine et les selles.

IX. Addendum (novembre 1965)

Depuis la rédaction de ce travail (Juin 1965), il est intéressant de signaler les faits suivants, parmi les nouvelles informations parvenues sur le CIBA 32644-Ba :

— la dose de 25 mg/kg/jour, pendant 5 jours, bien que montrant déjà une efficacité certaine, n'est optimum que si le traitement s'étend sur 7 jours consécutifs, pour les infestations à *Schistosoma haematobium*. 15 mg/kg/jour sont insuffisants.

Communication personnelle A. DAVIS.

— 15 mg/kg/jour pendant 5 et 7 jours, bien que possédant une certaine activité, ne sont pas suffisants pour une guérison parasitologique définitive dans les infestations à *Schistosoma japonicum*.

Communications personnelles M. YOKOGAWA et M. G. YOGORE.

- Confirmation de l'excellente efficacité et d'une tolérance acceptable, même pour le traitement de masse, de doses de 25 mg/kg/jour pendant 6 à 7 jours, pour les infestations à *S. haematobium* et *S. mansoni*. Les contrôles à long terme confirment l'action antiparasitaire durable.
Travail de M. LARIVIÈRE et collaborateurs.
Travail de G. RAFFIER.
- Confirmation de l'excellente activité anti-amibienne tissulaire, avec des doses de 25 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours, dans l'amibiase intestinale et l'abcès amibien du foie.
Travail de S. J. POWELL et collaborateurs (à paraître Amer. J. trop. Med. Hyg.).
Rapport de M. SANKALÉ et collaborateurs.
- Confirmation que les schistosomiens traités au CIBA 32644-Ba vivant en milieu endémique, ne se réinfestent pas avant un délai de 4½ mois.
Communication personnelle de D. BLAIR.
- Une étude de cardiotoxicité, chez 52 non-parasités, traités au moyen de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 10 jours pour 50 malades, 15 jours et 40 jours pour un malade chaque fois, a permis les conclusions suivantes :
anomalie de repolarisation ventriculaire dans 22 cas sur 52 ;
l'anomalie ECG débute généralement le 5^{ème} jour du traitement, persiste 2 à 3 jours après son arrêt, pour disparaître après 10 jours ;
l'altération observée ne ressemble à aucune altération connue ; elle paraît réaliser une atteinte myocardique de type anoxique pur, sans aucune atteinte de la conduction intra-myocardique. Elle est différente des altérations dues à la Quinidine, à l'Emétine qui allongent la durée de la systole électrique, à la Digitaline qui raccourcit la durée de la systole électrique, et également des modifications rencontrées dans les désordres électrolytiques.
Rapport de P. Y. HATT.
- 70 sur 71 malades traités pour Dracunculose, ont guéri de leur parasitose, soit par élimination définitive du ver et cicatrisation de la plaie (élimination spontanée ou après incision de l'abcès), soit par enkystement du parasite. Les doses utilisées furent de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours. Les résultats furent aussi bons chez ceux qui hébergeaient plusieurs filaires ; une malade a même éliminé 11 vers de Guinée pendant et après le traitement.
Travail G. RAFFIER (Acta trop. 22, 1965, 350-353).

— Le CIBA 32644-Ba a été introduit sous le nom d'« AMBILHAR »[®]. Le nom générique soumis pour approbation est « nitrothiamidazole ».

X. Bibliographie

1. ABDALLA, A., SHAKIR, M., HAMAMSY, A., ALI, I. M. & TAWFIK, J. (1964). Changes in serum transaminase levels during treatment of bilharziasis with tartar emetic. — J. Egypt. med. Ass. 47, 52.
2. ACQUATELLA, M. H. (1964). Modificaciones ECG provocadas por el clorhidrato de emetina. Efecto de la administración de cloruro de potasio. — G.E.N. (Caracas) 18, 215.
3. AGENTS AFFECTING FERTILITY (1964). Symposium of Biol. Council held in London, 23rd-24th March, 1964. — Brit. med. J. I, 1108.
4. ANNOTATIONS. (1963). Metronidazole for trichomoniasis. — Lancet II, 673.
5. ANTIMONY AND THE HEART. (1961). — Brit. med. J. I, 1665.
6. ARFAA, F., FARAHMANDIAN, I. & BIJAN, H. (1966). Trial of CIBA 32644-Ba in the mass treatment of urinary bilharziasis. — Acta trop. Suppl. 9, 211 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
7. ARMENGAUD, M. et al. (1963). Etude de deux foyers purs de bilharzioses au Sénégal. Considérations cliniques et anatomiques. — 3^{es} Journées Médicales de Dakar.
8. ATTAR, H. J. (1965). Communication personnelle.
9. AWWAAD, S., ATTIA, M. & REDA, M. (1961). Electrocardiographic changes during emetine treatment of Egyptian children with amoebic dysentery. — J. trop. Med. Hyg. 64, 286.
10. BLAIR, D. & DE V. CLARKE, V. (1966). Field trials with CIBA 32644-Ba in Rhodesia. — Acta trop. Suppl. 9, 145 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
11. BLYE, R. P. & BERLINER, V. R. (1963). Abstracts of papers. 31 L. — 144th Meeting Am. Chem. Soc. Los Angeles.
12. BOYD, L. J. & SCHERF, D. (1941). The ECG in acute emetine intoxication. — J. Pharmacol. exp. Ther. 71, 362.
13. BRAUNSTEIN, A. E. & KRITZMANN, M. G. (1937). Über den Ab- und Aufbau von Aminosäuren durch Unaminierung. — Enzymologia 2, 129.
14. BRENNER, Z. & PELLEGRINO, J. (1958). Observações sobre a action do 2-acetamido-5-nitrotiazol sobre a infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. — Rev. brasil. Malar. 10, 327.
15. BUEDING, E. (1952). Acetylcholinesterase activity of *Schistosoma mansoni*. — Brit. J. Pharmacol. 7, 563.
16. BUEDING, E. & MACKINNON, J. A. (1955). Hexokinase of *Schistosoma mansoni*. — J. biol. Chem. 215, 495.
17. BUEDING, E. & MANSOUR, J. M. (1957). The relationship between inhibition of phosphofructokinase activity and the mode of action of trivalent organic antimonials on *Schistosoma mansoni*. — Brit. J. Pharmacol. 12, 159.
18. BUSHBY, S. R. M. & COPP, F. C. (1955). The antitrichomonal activity of amidonitrothiazole. — J. Pharm. Pharmacol. 7, 112.
19. CATTERALL, R. D. & NICOL, C. S. (1957). Systemic treatment of trichomonal infections. — Brit. med. J. II, 29.
20. CAVIER, R. et al. (1957). L'acétalamino-2-nitro-5-thiazol dans les infestations à trichomonas. Premier Symposium Européen Rheins. Ed. Netter et Chappay (Masson éd.), p. 382.

21. COLLINGS, H. (1960). Polyneuropathy associated with nitrofuran therapy. — Arch. Neurol. (Chicago) 3, 656.
22. COUTINHO, A., LIMA, C. A. & ALVES, C. (1966). Clinical trial with CIBA 32644-Ba in *mansoni bilharziasis*. — Acta trop. Suppl. 9, 187 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
23. CUCKLER, A. C. et al. (1955). Chemotherapeutic and tolerance studies on aminonitrothiazoles. — Antibiot. and Chemother. 5, 540.
24. CRANSTON, E. M. (1961). Effects of nitroxyzone on reproduction organs of mice. — Endocrinology 69, 331.
25. DAVIS, A. (1961). Intensive treatment of bilharziasis with TWSb. — E. Afr. med. J. 38, 157.
26. DAVIS, A. (1961). The effect of antimony dimercaptosuccinate on the ECG. — Brit. Heart J. 23, 291.
27. DAVIS, A. (1966). Effect of CIBA 32644-Ba on *Schistosoma haematobium*. — Acta trop. Suppl. 9, 132 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
28. DODIN, A., CAPRON, A. & BRYGOO, E. R. (1960). Enzymes de *Schistosoma mansoni*. Mise en évidence qualitative d'une histamino-oxydase et d'une succino-déshydrogénase chez le cercaire *in vivo* et le schistosome *in vitro*. — C.R. Soc. Biol. 154, 575.
29. DODIN, A., RATOVDRAHETY, MOREAU, J.-P. & RICHAUD, J. (1965 et 1966). Etude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba. — Ann. Inst. Pasteur 109, Suppl. N° 5, 128, et Acta trop. Suppl. 9, 35 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
30. DODIN, A., BRYGOO, E. R., LAMBERT, C. R., RATOVDRAHETY, & MOREAU, J.-P. (1966). Activité du CIBA 32644-Ba sur l'élimination des œufs de *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium*. — Acta trop. Suppl. 9, 168 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
31. DODIN, A., BRYGOO, E. R. & RICHAUD, J. (1966). Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénase des adultes de *Schistosoma mansoni*. — Acta trop. Suppl. 9, 49 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
32. DODIN, A. (1966). Résultats préliminaires sur les éosinophiles de bilharziens traités au CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 47 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
33. DODIN, A. (1966). Possibilités de recontamination des bilharziens traités au CIBA 32644-Ba. Résultats préliminaires. — Acta trop. Suppl. 9, 45 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
34. DUCASSE, B. (1966). Premiers résultats obtenus dans le traitement des bilharzioses humaines à *S. haematobium* et *S. mansoni* avec le CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 196 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
35. ELKIS, H., MEIRA, D. A. & NETO, A. V. (1962). Avaliação da toxicidade de antihelminticos através da determinação da taxa sérica de transaminase glutamico-oxalacética. — Rev. Hosp. Clin. 17, 114.
36. ELLMANN, G. L. et al. (1960). Spermatogenesis in Furadroxyl treated rats. — Feder. Proc. 19, 371.
37. FAIGLE, J. W., HESS, R. & LAMBERT, C. R. (in preparation). Absorption, resorption and localisation in the tissue of CIBA 32644-Ba.
38. FAIGLE, J. W. & KEBERLE, H. (1966). The metabolic fate of CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 8 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
39. FERREIRA DA CRUZ, F. S., OLIVEIRA, C. F. & BARBOSA SA, A. P. (1960). En-

- saios terapeuticos com o TWSb na bilharziase vesical. — An. Inst. Med. trop. (Lisboa) 17, 669.
40. FERREIRA DA CRUZ, F. S. & PINTO, M. P. (1966). Etude comparative du CIBA 32644-Ba et de l'antimoine trivalent sur l'ECG. — Acta trop. Suppl. 9, 265 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 41. FISK, A. A. (1957). Brief recording anaphylactoid reaction to nitro-furan-toin. — New Engl. J. Med. 256, 1954.
 42. FRANCO, A. L. T. (1966). Action du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium*. — Acta trop. Suppl. 9, 208 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 43. FRIEDLANDER, L. & PINCUS, G. (1964). Pharmacology of reproduction and fertility. — Ann. Rev. Pharmacol. 4, 177.
 44. FRITZ, H. & LOUSTALOT, P. (1964 et 1965). Etudes tératologiques sur le CIBA 32644-Ba. — Rapports Internes CIBA.
 45. GAILLARD, M. (1966). Premiers résultats du traitement de la bilharziase vésicale et intestinale en Casamance par le CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 219 (Communication présentée par S. Grétilat au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 46. GARSON, S., DURAN, A. & WILLIAMS, J. S. (1957). Alterations in serum glutamic-oxalacetic transaminase in the course of experimental *schistosomiasis mansoni*. — J. Parasitol. 43, 27 (Suppl. No. 5, Section 2).
 47. GERMINIANI, H. et al. (1964). Alterações electrocardiográficas em pacientes com esquistossomose submetidos a tratamento com tioxantônico. — Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 6, 123.
 48. GONZALES DE COSSIO, A. (1960). Electrocardiographic changes under therapy with Ro-1-9334, a synthetic racemic 2-dehydro-emetine. — Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2, 313.
 49. GREEN, M. (1948). Studies on the mechanism of action of furacin (5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone). — Feder. Proc. 7, 305.
 50. GRÉTILLAT, S. (1965). Valeur schistosomicide d'un nouveau dérivé aminonitrothiazole le CIBA 32644-Ba ou ANT. Essais faits sur des petits ruminants atteints de schistosomiose intestinale. — Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 18, 59-72.
 51. GRÉTILLAT, S. (1966). CIBA 32644-Ba. Tests de toxicité effectués sur petits ruminants domestiques. — Acta trop. Suppl. 9, 275 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 52. HARDGROVE, M. & SMITH, E. R. (1944). Effects of emetine on ECG. — Amer. Heart J. 28, 752.
 53. HAUSWIRTH, O. & WEIDMANN, S. (1964). Communication personnelle.
 54. HELLER, C. G. & MOORE, D. J. (1963). Abstracts of papers. 32 L. — 144th Meeting Am. Chem. Soc. Los Angeles.
 55. HENION, W. F., MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. (1955). The immunological specificity of lactic dehydrogenase of *Schistosoma mansoni*. — Exp. Parasit. 4, 40.
 56. HESS, R., FAIGLE, J. W. & LAMBERT, C. R. (in preparation). Selective uptake of an antibilharzial nitrothiazole by *Schistosoma mansoni*.
 57. HOCQUET, P., LARIVIÈRE, M. & ARMENGAUD, M. (1963). A propos de deux foyers de bilharzioses au Sénégal. Activité thérapeutique du para-amino-phénoxy-1-phtalimido-5-pentane et de l'antimonio-thiomalate de Lithium. — 3es Journées Médicales de Dakar.
 58. HUGONOT, R. & DELONS, S. (1966). Etude clinique au Maroc du CIBA 32644-Ba (amibiase et bilharziase). — Acta trop. Suppl. 9, 110 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).

59. JACKSON, H. et al. (1961). Antifertility substances and their assessment in the male rodents. — J. Reprod. Fertil. 2, 447.
60. JAQUES, R. (1963). Rapport Interne CIBA.
61. JARUMILINTA, R. & MAEGRAITH, B. G. (1962). The induction of amoebic liver abscesses in hamsters by the intraperitoneal inoculation of trophozoites of *Entamoeba histolytica*. — Ann. trop. Med. Parasit. 56, 248.
62. JARUMILINTA, R., HARINASUTA, T., LAMBERT, C. R. & MAEGRAITH, B. G. (in preparation). Clinical trial of preparation CIBA 32644-Ba in amoebic liver abscess.
63. JARUMILINTA, R. (1966). Activity of CIBA 32644-Ba in amoebic liver abscess in man. — Acta trop. Suppl. 9, 102 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
64. JOHNSON, S. H. & MATTHEW, M. (1959). Prophylactic treatment of chronic urinary tract infection with nitrofurantoin: one to five year follow-up studies. — J. Urol. (Baltimore) 32, 162.
65. JONES, W. R. (1946). The experimental infection of rats with *Entamoeba histolytica* with a method for evaluating the anti-amoebic properties of new compounds. — Ann. trop. Med. Parasit. 40, 130.
66. JORDAN, P. (1963). Treatment of urinary Schistosomiasis. — Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 57, 77.
67. JORDAN, P. (1966). Preliminary observations on the use of CIBA 32644-Ba in *S. mansoni* at Mwanza, Tanzania. — Acta trop. Suppl. 9, 123 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
68. KENT, L. & KINSLAND, R. C. (1950). Effects of emetine hydrochloride on ECG in man. — Amer. Heart J. 39, 576.
69. KHORSADIAN, R. et al. (1963). Anaphylactic reaction caused by treatment with nitrofurantoin. — J. Amer. med. Ass. 184, 500.
70. KING, T. O., BERLINER, V. R. & BLYE, R. P. (1963). Abstract No. 69. — 2nd Internat. Pharmacol. Meeting Prague.
71. KRADOLFER, F. & JARUMILINTA, R. (1965). CIBA 32644Ba, a new systemically active amoebicide. — Ann. trop. Med. Parasit. 59, 210.
72. KRADOLFER, F. & JARUMILINTA, R. (1964). CIBA 32644-Ba, a new systemically active amoebicide. — Communication au Ier Congrès International de Parasitologie, Rome.
73. LAMBERT, C. R., WILHELM, M., STRIEBEL, H., KRADOLFER, F. & SCHMIDT, P. (1964). Eine neue gegen Bilharziose und Amoebiase wirksame Verbindung. — Experientia 20, 452.
74. LAMBERT, C. R. (1964). Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infections with a nitrothiazole derivate, CIBA 32644-Ba. — Ann. trop. Med. Parasit. 58, 292.
75. LAMBERT, C. R. & CRUZ FERREIRA, F. S. (1965). Résultats du premier essai thérapeutique de la bilharziose vésicale par le CIBA 32644-Ba. — Bull. Wld Hlth Org. 32, 73.
76. LAMBERT, C. R. (1964). Action antischistosomienne du CIBA 32644-Ba chez l'animal et chez l'homme. — Communication au Ier Congrès International de Parasitologie, Rome.
77. LAMBERT, C. R., SINARI, V. S. P. & TRIPOD, J. (1965). Action of CIBA 32644-Ba on spermatogenesis in laboratory animals. — Acta trop. 22, 155.
78. LAMBERT, C. R. (1966). Transaminases et rôle du filtre hépatique lors du traitement au CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 28 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
79. LAMBERT, C. R., Imhof, P. R. & ATTAR, H. J. (1966). Modifications du

- tracé ECG sous l'influence du traitement au CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 269 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
80. LARIVIÈRE, M., CAMERLYNCK, P. & REY, J. (1966). Premières observations concernant l'action du CIBA 32644-Ba sur les bilharzioses à *Schistosoma haematobium* et *S. mansoni* au Sénégal. — Acta trop. Suppl. 9, 152 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 81. LEADING ARTICLES, stopping sperm. (1964). — Brit. Med. J. I, 1582.
 82. LIBORO, O. L., PINEDA, F. M. & YOGORE, M. G., Jr. (1966). Treatment of 11 cases of *Schistosomiasis japonicum* with CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 236 (Communication présentée par M. G. Yogore au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 83. MAKATO-KURATA (1963). Pathological physiology of *Schistosomiasis japonica*. — Kurume med. J. 10, 137.
 84. MAO SHOU-PAI (1962). Important achievements in the control of bilharziasis in New China. In: Bilharzia. A CIBA Foundation Symposium, p. 198. London: J. et A. Churchill Ltd.
 85. MARTIN, M. & PEUCHOT, G. (1962). Emétine, infarctus et grandes défaillances cardiaques. — Méd. trop. 22, 531.
 86. MOOSE, J. W. (1965). Communication personnelle.
 87. NELSON, W. O. & STEINBERGER, E. (1952). The effect of furadroxyl upon the testis of the rat. — Anat. Record. 112, 367.
 88. NELSON, W. O. & PATANELLI, D. J. (1961). Inhibition of spermatogenesis. — Feder. Proc. 20, 418.
 89. NELSON, W. O. & STEINBERGER, E. (1952). The effect of furadroxyl upon reproduction in the female rat. — Anat. Record. 112, 426.
 90. NELSON, W. O. & STEINBERGER, E. (1963). Abstracts of papers, 24 L. — 144th Meeting Amer. Chem. Soc. Los Angeles.
 91. NEWSOME, J. (1963). Observations on corticosteroid treatment of schistosomiasis in hamsters and baboons. — Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 57, 425.
 92. NISSIM, J. A. (1957). Increased pituitary gonadotrophin activity after degeneration of seminiferous tubules produced by nitrofurazone. — Lancet I, 304.
 93. ORIENTATION (notes d') sur le CIBA 32644-Ba, avec 5 addenda. (Documentation non publiée.) Documentation CIBA 1964/1965. Auteurs: Lambert, C. R., Wilhelm, M., Kradolfer, F., Striebel, H., Tripod, J., Bein, H. J., Hess, R., Faigle, J. W., Schmidt, P., Jarumilinta, R., Staehelin, M. (Bâle). Leithead, C. (Liverpool). Ferreira da Cruz, F. S. et Sinari, V. S. P. (Lisbonne).
 94. PATANELLI, D. J. (1963). Abstracts of papers 32 L. — 144th Meeting Amer. Chem. Soc. Los Angeles.
 95. PAUL, H. E. et al. (1952). Resistance and cross resistance of bacteriae to nitrofurans. — Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 79, 199.
 96. PAUTRIZEL, R., TRIBOULEY, J. & DURET, J. (1963). L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercaptosuccinate d'antimoine sodique. — Bull. Soc. Pathol. exot. 56, 992.
 97. PAYET, M., LINHARD, P., PÈNE, P., SANKALÉ, M. & BIRAM-DIOP (1962). A propos de 164 dosages de transaminase chez 68 malades atteints d'affections hépatiques. — Méd. Afr. noire 9, 29.
 98. PESIGAN, T. P., BANZON, T. C. & ZABALA, R. G. (1966). Treatment of *Schistosomiasis japonica* with CIBA 32644-Ba. A preliminary report. —

- Acta trop. Suppl. 9, 224 (Communication présentée par T. C. Banzon au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
99. PILLER, M. & STOHLER, H. (1963). Experimentelle Grundlagen der Amoebiasisbehandlung mit Dehydro-Emetin. — Praxis No. 10, 273.
 100. POWELL, S. J. (1959). Unexplained ECG in the African. — Brit. Heart J. 21, 263.
 101. POWELL, S. J., MCLEOD, I., WILMOT, A. J. & ELSDON-DEW, R. (1966). The effect of CIBA 32644-Ba in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. — Acta trop. Suppl. 9, 95 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 102. PRATA, A., MACHADO, R. & MACEDO, V. (1966). Treatment of *Schistosomiasis mansoni* with a new nitrothiazole derivative CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 180 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 103. PRATES, M. D. & FRANCO, L. T. (1966). Action du CIBA 32644-Ba sur la spermatogénèse. Etude préliminaire. — Acta trop. Suppl. 9, 287 (Communication présentée par A. Franco au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 104. PRIOR, J. T. & FERGUSON, J. H. (1950). Cytotoxic effects of a nitrofurane on the rat testis. — Cancer 3, 1062.
 105. ROBINSON, D. L. H. (1961). Phosphatases in *Schistosoma*. — Nature 191, 473.
 106. DA ROCHA, M. R. & GIL, F. B. (1966). Essais préliminaires sur l'élimination du CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴. — Acta trop. Suppl. 9, 23 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 107. RUAS, A. & FRANCO, A. L. T. (1966). 1000 cas d'infestation à *S. haematobium* et *S. mansoni* traités selon différents schémas par le CIBA 32644-Ba. Recherche d'activité et des effets secondaires. — Acta trop. Suppl. 9, 203 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 108. SADUN, E. H., BRUCE, J. I., MOOSE, J. W. & MCMULLEN, D. B. The prophylactic and curative activity of a nitrothiazole derivative, 1-(5-nitro-2-thiazoly)-2-imidazolidinone, in rhesus monkeys experimentally infected with *S. mansoni* and in mice infected with *S. japonicum*. — Acta trop. Suppl. 9, 69 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 109. SAMUELS, R. (1962). Reversal of metronidazole inhibition of *Trichomonas vaginalis*. — J. Parasit. 48, 30 (Suppl. No. 2, Section 2).
 110. SHEEHAN, H. L. (1964). Communication personnelle.
 111. DA SILVA, R. J. (1966). CIBA 32644-Ba and spermatogenesis in man. — Acta trop. Suppl. 9, 283 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 112. DA SILVA, R. J. (1966). A clinical trial of CIBA 32644-Ba in *Schistosomiasis mansoni*. — Acta trop. Suppl. 9, 177 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 113. SINARI, V. S. P. (1966). Quelques aspects histologiques de l'inhibition de la spermatogénèse par le CIBA 32644-Ba chez le cynocéphale. — Acta trop. Suppl. 9, 289 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
 114. SOMERS, K. & ROSANELLI, J. D. (1962). ECG effects of antimony dimer-captosuccinate (Astiban). — Brit. Heart J. 24, 187.
 115. STABLER, R. M. & MELLENTIN, R. W. (1953). Effect of 2-amino-5-nitrothiazole (Enheptin) and other drugs on *Trichomonas gallinae* infection in the domestic pigeon. — J. Parasitol. 39, 637.

116. STEWART, B. L. & ROWE, H. J. (1965). Nitrofurantoin (Furadantin) in treatment of urinary tract infections. — J. amer. med. Ass. 160, 1221.
117. STIMMEL, C. & SCOTT, J. A. (1956). The regularity of egg output of *Schistosoma haematobium*. — Tex. Rep. Biol. Med. 14, 440.
118. STRIEBEL, H. (1964). Mode of action of CIBA 32644-Ba on *Schistosoma mansoni* in mice. — Communication au Ier Congrès International de Parasitologie, Rome.
119. STRIEBEL, H. & KRADOLFER, F. (1966). Mode of action of CIBA 32644-Ba in experimental schistosomiasis. — Acta trop. Suppl. 9, 54 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
120. STRIEBEL, H. (in preparation). Mode of action of CIBA 32644-Ba on *Schistosoma mansoni* and *S. japonicum* in mice.
121. TAYLOR, D. J. & GREENBERG, J. (1952). Experimental chemotherapy of *E. histolytica* infections in guinea pigs. — Amer. J. Hyg. 65, 58.
122. THOMPSON, P. E. & REINERTSON, J. W. (1951). Chemotherapy of amoebic hepatitis in hamsters with emetine, chloroquine, amodiaquine (Camoquin), quinacrine and other drugs. — Amer. J. trop. Med. 31, 707.
123. TIMMS, A. R. & BUEDING, E. (1959). Studies of proteolytic enzyme from *Schistosoma mansoni*. — Brit. J. Pharmacol. 14, 68.
124. TO-DAYS DRUGS. (1964). Flagyl, a critical evaluation. — Brit. Med. J. II, 803.
125. TRAFTON, H. M. et al. (1955). Furadantin in urinary tract infections; clinical and laboratory studies. — New Engl. J. Med. 252, 383.
126. TUCHMANN-DUPLESSIS, H. & MERCIER-PAROT, L. (1964). Toxicity of a trichomonocidal agent. — C. R. Acad. Sci. 258, 5103.
127. WEST, M. & ZIMMERMANN, H. J. (1956). Hemolytic anemia in patients receiving nitrofurantoin (Furadantin). — J. amer. med. Ass. 162, 637.
128. WILHELM, M. & SCHMIDT, P. (1966). Chemistry of CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 3 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
129. YOKOGAWA, M., YOSHIMURA, H. & SANO, M. (1966). Experimental studies on the therapeutic effect of CIBA 32644-Ba against *Schistosoma japonica* in mice. — Acta trop. Suppl. 9, 78 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).
130. YOKOGAWA, M., TSUJI, M., ARAKI, K., IJIMA, T., ITO, Y., SASAKI, T. & TSUJI, M. (1966). Preliminary report on the clinical observations on the treatment of *Schistosomiasis japonicum* with nitrothiazole derivative, CIBA 32644-Ba. — Acta trop. Suppl. 9, 244 (Communication au Symposium de Lisbonne, juin 1965).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Publikation werden alle bis jetzt (Mitte Juni 1965) bekannten Daten über die Behandlung der verschiedenen Formen von Bilharziose und der Amöbiasis mit CIBA 32644-Ba zusammengestellt. Es werden darin alle Gesichtspunkte erörtert: Chemie, Pharmakologie, Toxizität und Verträglichkeit, experimentelle Wirksamkeit, Wirkungsweise, Stoffwechsel der Substanz, Immunologie, klinische Pharmakologie, Wirkung auf die menschliche (durch *S. haematobium*, *S. mansoni* bzw. *S. japonicum* hervorgerufene) Bilharziose und auf die Leber- und Darm-Amöbiasis.

Man gelangt zu dem Schluß, daß man mit dem neuen Medikament praktisch alle durch *S. haematobium* und *S. mansoni* verursachten Bilharziosen mit einer Behandlung von 4—7tägiger Dauer heilen kann, wobei die Verträglichkeit viel

besser ist als bei Antimon-Behandlung. In der Amöbiasis läßt sich das neue Präparat als Gewebsamöbizid verwenden; die Perspektiven zur Behandlung der durch *S. japonicum* verursachten Bilharziose sind erfolgversprechend.

Summary

This work describes all the data obtained up to the present (mid June, 1965) on the treatment of the various forms of bilharziasis, and amoebiasis, with preparation CIBA 32644-Ba. It deals with all the aspects studied, i. e. chemistry, pharmacology, toxicity and tolerance, experimental activity, mechanism of action, metabolism of the substance, immunology, clinical pharmacology, activity in human schistosomiasis due to *S. haematobium*, *S. mansoni*, and *S. japonicum*, and in hepatic and intestinal amoebiasis.

The conclusions reached in this study are that treatment for a period of 4–7 days with the new preparation can effect a cure in virtually all infections with *S. haematobium* and *S. mansoni*, and that the substance is better tolerated than the antimony derivatives. The new product is described as being a systemic amoebicide; it also appears likely that it will provide an effective means of treating infections with *S. japonicum*.