

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

**DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS
SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**NOUVELLE CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CGP 6140
DANS LE TRAITEMENT DE L'ONCHOCERCOSE**

PAR

Mademoiselle Alimata DIANE

THESE

**présentée et publiquement soutenue pour l'obtention
du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

EXAMINATEURS :

Président : Professeur Aliou BA

**Membres : Docteur Pierre VINGTAIN
Docteur Eric PICHARD
Docteur Ogobara DOUMBO
Docteur Georges SOULA, directeur de thèse**

Date de soutenance :

Promotion 1988

N ° de thèse :

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1988-1989**

Professeur Aliou BA
Professeur Bocar SALL
Professeur Hubert BALIQUE
Monsieur Demba DOUCOURE
Monsieur Hama B. TRAORE

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Conseiller technique
Secrétaire Général
Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET DE SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE , Chef de D.E.R.	Chirurgie générale, Médecine légale
Professeur Aliou BA	Ophthalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie générale
Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Kallou QUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie générale
Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Masseoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophthalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousseïni AG MOHAMED	O.R.L.
Docteur Medani TOURE	Chirurgie infantile
Docteur Tahirou BA	Chirurgie générale
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie générale
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie générale
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TRUSCHEL	Anatomie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. soins infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET DE SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE, Chef de D.E.R.	Pneumo-Phtisiologie
Professeur Abdoulaye AG RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Aly Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Eric PICHARD	Médecine Interne
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Aly DIALLO	Hématologie, médecine interne
Docteur Sidi Mohamed SALL	Cardiologie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Souminta M. KEITA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE, Chef de D.E.R.	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie Pathologique
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amedou DIALLO	Zoologie-Génétique

3. DOCTEURS 3EME CYCLE

Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur Moussa HARAMA	Chimie Minérale et Organique
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Niamento DIARRA	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Abdoulaye KOUMARE	Chimie Générale
Professeur Yéni mégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Godefroy COULIBALY	T.P. Parasitologie
Professeur Mamedou KONE	Anatomie-Physiologie Humaine
Professeur Jacqueline CISSE	Biologie Animale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Yéya MAIGA	Immunologie
Docteur Abderhamane Sidéya MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Docteur Hama CISSE	Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO	T.P. microbiologie
Docteur Amedou TOURE	Histo-Embryologie
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP	T.P. Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
------------------------	----------------------

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE, Chef de D.E.R.	Toxicologie
Professeur Mamadou KOUMARE	Matière médicale, pharmacologie

2. DOCTEURS 3EME CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
---------------------------------	---------------------

3. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA	Législation-Gestion Pharmaceutique
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Souleymane DIA	Pharmacie Chimique
Docteur Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur Arouna KEITA	Matière Médicale
Docteur Souleymane GUINDO	Gestion

4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO	Matière médicale
-----------------------	------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR AGREGE

Professeur Sidi Yaya SIMAGA, Chef de D.E.R.	Santé Publique
---	----------------

2. MAITRE DE CONFERENCE

Docteur Hubert BALIQUE	Santé Publique
------------------------	----------------

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa Adama MAIGA	Santé Publique
Docteur Georges SOULA	Epidémiologie
Docteur Pascal FABRE	Santé Publique

4. CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	Hygiène du Milieu
Madame MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Humbert GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
Docteur Guy BECHIS	Biochimie
Professeur François MIRANDA	Biochimie
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Marie-Hélène ROCHAT	Pharmacie Galénique
Docteur François ROUX	Biophysique
Docteur Alain LAURENS	Pharmacie Chimique
Monsieur El Hadj Makhtar WADE	Bibliographie
Professeur Jean Pierre REYNIER	Pharmacie Galénique
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe YERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Jean Pierre BISSET	Biophysique
Professeur Paulette GIONO-BARBER	Anatomie-Physiologie Humaine

DEDICACES

Je dédie ce travail à mes parents et amis, à mes maîtres et juges...

A ma mère, in memoriam,

" Les morts ne sont pas morts, ils sont parmi nous " a dit le poète.
Ce n'est pas sans émotion que j'évoque ici ta mémoire.

toi qui la première guida mes pas,

toi, dont l'affection, les sacrifices endurés avec courage ont été et
resteront pour tes enfants, la voie lumineuse devant nous indiquer le
chemin de l'honneur.

Tu nous a quitté très tôt. L'épreuve a été très dure, voire même
insupportable.

De ton vivant, tu as toujours oeuvré pour notre réussite, et voilà que tu ne
peux pas assister à ce grand jour, fruit de tes efforts.

Aujourd'hui, nous te pleurons encore ; dans notre coeur, l'oubli n'a pas de
place pour toi.

Trouve ici, mère inoubliable, toute mon affection et mon profond amour
pour tout ce que tu fus et fit pour moi, et surtout, pour m'avoir averti très
tôt que l'itinéraire de ma vie est parsemé d'embûches.

En témoignage de mon plus profond respect et en hommage à l'amour
maternel dont j'ai toujours été l'objet, et au nom de tous tes enfants,
repose en paix, car tu n'as pas vécu inutilement.

A mon père,

Homme pieux et généreux, ton amour et ton attention de tous les instants
m'ont procuré une enfance heureuse et insouciante.

Trouve ici le modeste hommage à tous tes sacrifices, la récompense de tes
lourdes privations, la consolation à tes profondes angoisses.

Puisse ce travail récompenser tes efforts et ton amour paternel.

A mon grand frère M.D., dit Balla,

Ton affection ne m'a jamais fait défaut, même en des périodes difficiles.

Que le sentiment fraternel qui nous lie se resserre davantage.

Avec tout mon amour.

A mon petit frère, Ousmane Diané,

Complice des moments heureux, tu es pour moi un rayon de soleil, un
sourire radieux sur le visage de la vie. Mon affection est sans limites.

Que ce travail soit pour toi un exemple. Je t'embrasse fort.

A mon petit frère, L. K., dit Beni,

Je te souhaite un avenir très brillant.

A ma grand-mère Yata,

Tu représentes ce qu'il y a de plus précieux pour moi. Je te chéris autant que tu m'aimes. Je ne trouve pas de mots assez puissants pour t'exprimer l'amour infini que je te porte. Tu as toujours été à mes côtés pendant mes moments les plus difficiles, et beaucoup plus ces derniers temps.

Mes prières sont que le bon Dieu te garde très longtemps en bonne santé :
Je t'embrasse.

A mon Oncle, le colonel Youssouf Traore,

Malgré ton éloignement, ton affection et ton amour pour moi sont sans limites. Que ce travail soit l'humble témoignage de mon affection sans bornes et qu'il puisse m'aider à exprimer une partie de mon humble, mais sincère reconnaissance. La prière la plus ardente que je fais pour toi, tu la connais, et c'est du fond de mon âme que je te l'exprime aujourd'hui. Que le Bon Dieu te bénisse où que tu ailles et quoi que tu fasses.

TRAORE

A ma tante, Madame^YAstou Sangare,

Les mots sont pauvres pour vous exprimer ce que je ressens envers vous. Vous m'aviez toujours pris comme l'une de vos filles et jamais il n'y a eu de différences entre nous. Je ne connais pas d'adjectif assez expressif pour qualifier votre courtoisie et votre générosité naturelles. Ce travail m'offre enfin l'occasion de vous exprimer une toute petite partie de ma gratitude et de formuler des souhaits dont le plus cher est de voir vos enfants combler tous vos espoirs :

Très sincères remerciements.

A mon Oncle, Moctar Traoré et son épouse, Awa Berthé,

Il est très difficile d'exprimer en très peu de mots ce que l'on ressent profondément dans son cœur. Vous avez été en effet, ta femme et toi, les premières personnes qui m'ont rassuré, encouragé et donné des conseils dès ma première année de médecine. Vous avez contribué largement à bâtir ma personnalité morale, intellectuelle et spirituelle surtout vers la fin de cette étude. Puisse cette thèse être la récompense de ces conseils justes et pleins d'expériences.

Aux disparus de la famille, in memoriam,

C'est dommage que vous soyez partis avant ce grand jour. Que l'Eternel vous garde dans la paix.

A toutes mes Tantes,

Pour le profond attachement que vous avez toujours voulu me réserver :
Profonde reconnaissance

A tous mes Oncles

En reconnaissance de tout ce que vous avez fait pour moi :
Sincères remerciements

A mes cousins et cousines,

Je voudrais vous dire que notre famille à laquelle je reste attachée, existe, parce que vous existez. Je vous promets de vous rester fidèle afin de resserrer davantage nos liens de cousinages.
Je vous remercie de votre soutien.

A mes neveux et nièces, tendresse !

A ma petite tante, Atou,

Les mots me manquent...
Merci de tes conseils.

A mon oncle, Samuel Coulibaly,

Vos encouragements et votre affection ont été et resteront mes meilleurs soutiens. Trouver en ce travail ma très sincère reconnaissance.

A mon cousin M D, dit Niénié,

Qui m'a si bien aidé moralement et matériellement dans mes études.
Eternelle reconnaissance

A celui qui viendra partager ma vie,

"Aimer, ce n'est pas se regarder l'un l'autre ; mais c'est regarder ensemble, dans la même direction".

A mon amie chérie, Madame Diabira F. Y. Gakou,

Les moments vécus ensemble ont été bénéfiques et palpitants. Vraiment l'amitié est une douce chose. C'est au moment où nous allons nous séparer que je sens le poids de notre amitié. J'espère que, quelque soit la distance qui nous séparera, le fil de nos liens aura toujours la même longueur.
Mes sincères amitiés à toute la famille.

A mon amie Mariam Traoré et sa famille,

Voici le fruit de vos conseils et de vos encouragements.
Je vous prie de l'accepter avec joie.

A ma grande cousine, Aminata Dioné,

Je ne saurais que te dire...

Eternelle reconnaissance

Aux familles

- DAMA à Badala, Bamako,
- GAKOU à Missira, Bamako,

A mes amies, promotionnaires de l'E.N.M.P.,

- Dr Kadidia IBRAHIM
- Mlle Assetou BAYO
- Dr Alima DAO
- Mlle Astou FOFANA
- Dr Awa DIAKITE
- Mlle Fatoumata THIERO
- Mlle Fatoumata SANTARA

En souvenir de nos longues nuits de veille...

A mes camarades de promotion

Je vous souhaite une bonne carrière dans l'avenir

A mes camarades thésards, de terrain,

- Dr Nimaga Karamoko
- Dr Dembele Noumouzen
- Dr Goïta Ousmane
- Dr Maïga Hamadoun

En souvenir des bons moments passés ensemble.

A tous mes amis et amis,

De peur d'en oublier, je préfère ne pas les citer. Ils se reconnaîtront.
Profonde reconnaissance.

A mes aînés,

- Dr Dembelé Doulaye
- Dr Sacko Doulaye
- Dr Sangaré Mamary
- Dr Kodio Belco
- Dr Keita Mamadou Fodé
- Mr Michael dit Mike

Merci de vos conseils.

A toute l'équipe de terrain,

- BISSAN Yiriba (ocp)
- DOUCOURE Kaourou (ocp)
- TRAORE Cheik(DEAP)
- DABO Abdoulaye (DEAP)
- SAGARE Abdoulaye (DEAP)
- SIDIBE Mamery à Néguela

Sincères remerciement

A nos vaillants chauffeurs de terrain,

- Djiguiba Kassélem
- Diakité Zoumana
- Koné et Diallo

Je vous souhaite beaucoup de courage

A mes cadets,

- DEMBELE Adama
- KEITA Bintou
- N'DIAYE Maimouna

Bon courage

A notre gentille et aimable secrétaire, Madame Assa Coulibaly, à Madame Dony et à Madame Fofana,

Profonde reconnaissance

A tout le personnel du D.E.A.P., sincères remerciements.

Au Professeur Amadou Diallo,

Pour toutes les peines que vous vous êtes toujours donné pour moi,

Sincères reconnaissances

A Madame Marie-Hélène Soula,

qui a largement contribué à la mise en forme de ce travail,
Sincères reconnaissances.

A Madame Patricia Soula,

L'accueil que vous nous avez toujours réservé dans votre famille a été
pour nous un stimulant dans l'élaboration de ce travail
Merci infiniment

Aux étudiantes et étudiants de l'E.N.M.P. Courage !

**Au corps professoral de l'E.N.M.P. et à tous nos Maîtres de stages
hospitaliers, à tous mes enseignants depuis l'école primaire,
Pour la formation donnée, sincères remerciements**

**A tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à
l'élaboration de ce travail**

Qu'ils en soient remerciés

**A tous ceux qui n'ont pas pu être cités dans ce travail
sachez tout simplement : " l'essentiel est invisible pour les yeux ".**

Au Professeur Philippe RANQUE,

Expert à l'OMS

A travers vos cours de parasitologie, j'ai appris à vous connaître et à vous admirer. Votre compétence naturelle, votre amabilité et votre sens de l'humain, ont forcé l'admiration de tous les étudiants de l'ENMP. Malgré votre éloignement, je me considère comme l'une de vos élèves, et je suis très fière de travailler dans l'équipe que vous avez formée et laissée derrière vous.

Acceptez, à travers ce travail notre profonde gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Pr Aliou BA

Directeur Général de l'ENMP

Professeur d'ophtalmologie à l'IOTA

Chevalier de l'Ordre National du Mali

En acceptant de présider ce jury, malgré vos multiples occupations, vous témoignez de l'intérêt que vous attachez à l'onchocercose ou "cécité des rivières" en république du Mali, qui frappe nos parents paysans et dépeuple nos régions les plus prospères.

Votre disponibilité et votre souci constant pour notre formation font de vous un doyen exemplaire et respecté.

Permettez nous ici, Monsieur le doyen, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le docteur Pierre VINGTAIN

Médecin Colonel, Ophtalmologiste des Hopitaux des Armées

Directeur Général de l'IOTA

Eminent ophtalmologiste, vous nous avez toujours séduit par votre compétence, votre amabilité, votre disponibilité et votre abord facile. Vous avez largement participé à l'élaboration de ce travail dont vous avez codirigé la partie ophtalmologique.

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de juger ce travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de nos plus vifs remerciements et de notre sincères amitié.

A Monsieur le docteur Eric PICHARD

Assistant Chef de Clinique à l'E.N.M.P.

Service de médecine interne, H.P.G

Eminent clinicien, vous êtes de ceux qui nous ont le plus marqué. A travers vos cours, nous avons appris à vous connaître et à vous apprécier.

Vos qualités professionnelles et pédagogiques, votre sens de l'humain, votre dévouement et votre haute compétence resteront pour nous un souvenir inoubliable. Vous avez largement participé à l'élaboration de cette thèse, dont vous avez codirigé la partie clinique.

Nous vous en sommes particulièrement reconnaissant, et nous vous exprimons notre gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le docteur Ogobara DOUMBO

Assistant Chef de Clinique de Parasitologie à l'E.N.M.P

Médecin Chef du D.E.A.P de l'ENMP

Aucun étudiant en médecine ne peut vous cotoyer sans être profondément marqué : votre disponibilité, votre ardeur au travail, vos qualités humaines, professionnelles et pédagogiques ont forcé l'admiration unanime. Vous êtes le médecin auquel on aimerait ressembler, ne serait-ce que de loin. Vous avez codirigé la partie parasitologique de cet essai avec la compétence qui vous caractérise.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance, en acceptant de juger ce travail.

Au docteur Georges SOULA, directeur de thèse

Assistant Chef de Clinique de Santé Publique à l'ENMP

Vos qualités humaines et professionnelles, votre constante disponibilité envers les étudiants que vous conseillez et aidez avec bienveillance, ont fait de vous un maître aimé et respecté de tous. Lorsque vous nous avez donné ce sujet de thèse, notre appréhension a été grande ; non point devant la difficulté qui se dressait devant nous, mais surtout pour la confiance que vous nous avez accordée, en nous acceptant comme élève à vos côtés, dans une ambiance familiale. Avec vous, j'ai pu faire des sorties sur le terrain qui n'ont pas manqué d'intérêt. Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail et d'avoir participé très activement à sa réalisation.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond attachement.

REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'appui technique et/ou financier de :

- L'Onchocerciasis Chemotherapy Project, sous l'égide de l'O.M.S/O.C.P. (projet n° 87010), avec la contribution d'une vingtaine de pays donateurs et de trois agences internationales : la Banque Mondiale, le P.N.U.D. et la F.A.O.

- Les laboratoires Ciba-Geigy S.A. (Bâle), en particulier le docteur A. A. Poltera, coordonnateur des essais cliniques du CGP 6140, et du docteur Zak

- L'équipe de médecine interne de l'hôpital national du point G, particulièrement :

- * le professeur Aly Nouhoum Diallo ;
- * le docteur Eric Pichard ;
- * les docteurs M. Dembélé, K. Traore, M. Théra, S. Sidibé ;
- * les infirmiers majors Togo et Coulibaly ;
- * Messieurs Sékou Kanta et O. Dramé, virtuoses des prises de sang

- L'Institut d'Ophthalmologie Tropicale pour l'Afrique de l'Ouest (IOTA), et plus particulièrement, son directeur, le docteur Pierre Vingtain et le docteur Louis Serre.

- L'Institut Marchoux, en particulier le docteur Jean Alain Husser, qui a assuré l'examen dermatologique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU CGP 6140 :

1- Données chimiques et pharmaceutiques

2- Effets anti-parasitaires

2-1 Effets sur les filaires in vitro.

a)- activité sur les microfilaires ;

b)- activité sur les macrofilaires ;

c)- activité sur les larves infestantes.

2-2 Effets sur les filaires in vivo.

2-3 Effets sur les schistosomes.

3- Données toxicologiques :

2-1 Toxicité aigue.

2-2 Toxicité chronique.

4- Données pharmacocinétiques :

4-1 Rappels :

a)- absorption ;

b)- diffusion ;

c)- biotransformation ;

d)- élimination.

4-2 Expériences sur des modèles animaux :

a)- absorption chez le rat et le chien ;

b)- distribution chez le rat ;

c)- biotransformation ;

d)- élimination chez le rat.

4-3 Etudes cinétiques chez l'homme :

a)- dose de dépendance ;

b)- cinétique de la substance intacte dans le sang ;

c)- métabolisme et excrétion.

5- Essais cliniques :

5-1 Au Ghana ;

5-2 Au Guatemala ;

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE

- 1- Recrutement des patients
- 2- Critères d'inclusion
- 3- Critères d'interruption du traitement
- 4- Modes d'administration
 - 4-1 dans le groupe IV ;
 - 4-2 dans le groupe V .
- 5- Modalités de surveillance
 - 5-1 surveillance clinique ;
 - 5-2 surveillance biologique ;
 - 5-3 surveillance parasitologique ;
 - 5-4 surveillance ophtalmologique.
- 6- Surveillance ambulatoire ultérieure
- 7- Echelonnement des interventions
- 8- Traitement et analyse des données

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

- 1- Données de base avant traitement
 - 1-1 Etat général et cardio-vasculaire ;
 - 1-2 bilan dermatologique ;
 - 1-3 bilan ophtalmologique ;
 - 1-4 bilan biologique ;
 - 1-5 parasitoses dépistées autres que l'onchocercose.
- 2- Effets anti-parasitaires :
 - 2-1 effets sur les microfilaires ;
 - 2-2 effets sur les macrofilaires ;
 - 2-3 autres effets anti-parasitaires.
- 3- Effets secondaires
 - 3-1 signes fonctionnels ;
 - 3-2 modifications tensionnelles ;
 - 3-3 modifications électrocardiographiques ;

- 3-4 neurotoxicité ;
- 3-5 réactions cutanéodermiques et ganglionnaires ;
- 3-6 réactions ophtalmologiques ;
- 3-7 modifications des paramètres biologiques.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

- I Situation géographique du Haut-Bakoye
- II Symptomatologie fonctionnelle (recueil des données)
- III Examen clinique (recueil des données)
- IV Examen dermatologique (recueil des données)
- V Chronogramme des interventions
- VI Données de base avant traitement
- VII Evolution des microfilaires dermiques et oculaires
- VIII Evolution et intensité des symptômes
- IX Evolution des paramètres biologiques
- X Modifications des tests hépatiques

INTRODUCTION

L'onchocercose humaine est une filariose cutanéodermique due à Onchocerca volvulus. En Afrique, la maladie sévit à l'état endémique entre le 15^{ème} degré de latitude nord et le 13^{ème} degré de latitude sud.

Elle se traduit cliniquement par le triple syndrome kystique cutané et oculaire et par une altération de l'état général du malade lorsque l'infestation est élevée. Ce sont essentiellement les lésions oculaires qui font la gravité de la maladie car elles conduisent fréquemment à la malvoyance et à la cécité.

En Afrique de l'Ouest, le vecteur appartient à l'espèce des simulies : Simulium damnosum s.l.

Ce diptère nématocère vit le long des cours d'eau à débit rapide, ses larves ne se développant que dans les eaux bien oxygénées, nécessitant une vitesse de l'ordre de 0,60 mètre à 2 mètres par seconde.

La maladie sévit donc dans les vallées bien irriguées et fertiles que peu à peu les habitants désertent devant la nuisance du moucheron et surtout devant la menace de la cécité.

C'est devant l'ampleur de ce problème de santé publique qu'un vaste programme de lutte contre l'onchocercose (O.C.P) financé par 4 agences internationales, le Programme des Nations Unies pour le Développement (P.N.U.D), la F.A.O, la Banque Mondiale (B.I.R.D) et l'Organisation Mondiale de la Santé, ainsi que par une vingtaine de pays donateurs a débuté en 1974, pour une période de 20 ans.

On peut rompre le cycle de transmission du parasite en s'attaquant à deux cibles :

- le vecteur, d'une part, en stoppant sa reproduction par épandage aérien de larvicides dans les cours d'eau : c'est la lutte anti-vectorielle.

- le parasite, d'autre part, en traitant les sujets malades par une chimiothérapie de masse.

Jusqu'à un passé récent, les médicaments actifs sur O. volvulus présentaient tous des inconvénients majeurs : toxicité, réactions secondaires importantes, parfois fatales, posologie progressive répartie sur plusieurs jours, voire sur plusieurs semaines, interdisant leur emploi en traitement de masse. Ainsi, ces drogues étaient réservées au traitement individuel, sous étroite surveillance médicale.

La seule stratégie applicable à grande échelle était donc la lutte anti-vectorielle, dont le bilan, après plus de 10 ans d'application est largement positif : interruption totale de la transmission dans l'aire initiale de l'OCP sur environ 600 000 Km², dont bénéficient plusieurs millions d'habitants. Cependant, malgré ces acquis, des problèmes persistent :

- apparition de résistance aux insecticides, d'où la nécessité d'utiliser de nouveaux produits plus chers ;
- réinvasion des zones traitées par les simules provenant de zones limitrophes, ce qui oblige à étendre l'aire d'intervention du Programme (extensions Ouest et Sud) ;
- coût très élevé des opérations d'épandage aérien d'insecticide.

C'est pourquoi la recherche thérapeutique a été stimulée depuis les années 1980 sous l'égide de l'OMS, par le programme OCP dans le cadre de l'Onchocerciasis Chemotherapy Project (OCT).

La découverte d'un composé de type macrolide, l'ivermectine, par les laboratoires Merck Sharp Dohme, représente un pas considérable vers la réalisation d'une chimiothérapie de masse : de nombreux essais cliniques ont montré son efficacité microfilaricide rapide et prolongée, en prise

unique par voie orale. Sa tolérance oculaire s'avère excellente et les réactions adverses moins violentes que celles observées avec la DEC.

Ces qualités font de l'ivermectine le premier candidat d'une nouvelle génération de composés permettant de réaliser des traitements de masse de l'onchocercose. En octobre 1987, la molécule a été enregistrée pour sa mise sur le marché sous le nom commercial de Mectizan[®] et, fin 1988, plus de 50 000 onchocerquiens ont été traités par l'OCP. Cependant, l'ivermectine, dépourvue d'action macrofilaricide, ne constitue pas un traitement radical de la parasitose ; il faudra l'administrer à rythme annuel, voire semestriel dans les foyers hyperendémiques à transmission continue. Selon un modèle prévisionnel, on estime à une trentaine d'année la période nécessaire pour contrôler la transmission, uniquement par la chimiothérapie administrée avec un taux de couverture d'environ 65% et une assiduité régulière.

Il paraît donc nécessaire de poursuivre l'expérimentation des nouvelles molécules actives contre les vers adultes d'O. volvulus, car seules de telles drogues macrofilaricides pourront assurer rapidement et définitivement la stérilisation du réservoirs de parasites.

Actuellement, sous l'égide de l'O.C.T, les laboratoires Ciba Geigy expérimentent une molécule potentiellement macrofilaricide, le C.G.P 6140, au Mali et au Ghana.

Au Mali, l'expérimentation en phase II de la molécule CGP 6140 a débuté en 1987, sous la direction du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie et en collaboration avec le service de médecine interne de l'hôpital du Point G.

Trois groupes de posologie différentes ont été étudiés :

- Groupe I : 200 mg , 3 fois / jour pendant 1 jour (9 sujets)
- Groupe II : 200 mg , 3 fois / jour pendant 3 jours (6 sujets)
- Groupe III : 400 mg , 3 fois / jour pendant 1 jour (6 sujets).

Les principales conclusions issues de ces premiers essais sont les suivantes :

- La tolérance clinique s'est avérée bonne : les réactions secondaires étaient à type de Mazzotti, discrètes ou modérées. Dans le groupe III, 3 cas de vertiges vrais, avec signe de Romberg ont été notés. La tolérance oculaire a été excellente. Au plan biologique, une augmentation discrète des transaminases a été observée chez un sujet du 2ème groupe.
- A la dose totale de 600 mg (groupe I), l'effet microfilaricide du CGP 6140 est faible et transitoire. Par contre, avec 1200 mg (groupe III) et 1800 mg (groupe II), on a obtenu une réduction rapide, dès le 3ème jour, supérieure à 90% de la charge microfilarienne initiale et persistante un an après traitement.
- L'effet macrofilaricide n'a pas pu être démontré sur les nodules examinés, en raison du nombre élevé de parasites naturellement morts chez les sujets témoins et du prélèvement trop précoce, pratiqué 2 mois après traitement.
- Enfin, les résultats pharmacocinétiques établis dans le 3ème groupe, très variables d'un sujet à l'autre, ont permis de suspecter un effet de la nourriture sur l'absorption digestive du CGP 6140.

Les problèmes posés étaient de préciser dans l'avenir :

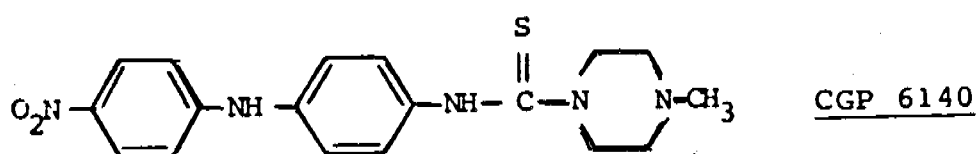
- Quelle est la posologie minimale efficace et mieux tolérée ?
- Quel est l'effet macrofilaricide du composé, en reculant la date de la nodulectomie et en recrutant des patients onchocerquiens hébergeant des vers adultes vivants ?
- Quel rôle joue l'ingestion alimentaire pendant la phase d'absorption du CGP 6140 ?

Dans le cadre de cette thèse, nous tenterons de répondre à certaines de ces questions, en limitant notre étude à la tolérance et aux effets microfilaricides du CGP 6140. Après une description synthétique du composé, nous exposerons la méthodologie avant de présenter nos résultats qui seront discutés.

PRESENTATION DU CGP 6140

1- Données chimiques et pharmaceutiques

Le CGP 6140 est le 4 nitro 4' (N. méthyl piperazinylthio carbonylamido) diphenylamine et possède la structure suivante :



Composé presque insoluble dans l'eau, il se dissout dans une étendue de :

0,013 g/l ou 25 µmol/l à pH 6,8

0,009 g/l ou 20 µmol/l à pH 7,5

0,006 g/l ou 16 µmol/l à pH 9,4

Dans des conditions expérimentales reproduisant la composition du suc gastrique, la solubilité est de 0,047 g/l ou 127 µmol /l. Le CGP 6140 est soluble dans les composés organiques suivants :

éthanol : 5,45 g/l ou 14,7 mmol/l

CH₂ CL₂ : 5,19 g/l ou 14 mmol/l

Il se dissout à 207-210 °C. C'est une poudre cristalline rouge orangée, inodore et possédant une saveur légèrement amère.

Des comprimés dragéifiés "filmdragées" dosés à 200 mg de CGP 6140 ont été utilisés comme forme pharmaceutique.

2- Effets anti-parasitaires

Le mode d'action biochimique du CGP 6140 est inconnu. Le métabolite majeur formé chez toutes les espèces étudiées jusqu'ici (rats, chiens,

bétail, babouins et Hommes) a été identifié comme métabolite N-oxyde (CPG 13 231). Il a été testé sur Litomosoides carinii et Dipetalonema vitae chez le cobaye à la fois par les voies sub-cutanée et orale respectivement aux doses de 100 mg/kg pendant 5 jours et 300 mg/kg pendant 5 jours. Aucune activité contre les micro ou macrofilaires n'a été trouvée. Toutefois, quelques effets anti-parasitaires se sont manifestés après traitement oral par le CPG 13 231 dans diverses espèces de rongeurs (souris, cobayes, saccostomus campestris) sur les micro et macrofilaires de L. carinii et D. vitae. Mais, des doses plus élevées comparées à celles du médicament initial ont été nécessaires pour provoquer une cure parasitologique. Il est probable que le CPG 13 231 soit "activé" in vivo par réduction métabolique et de cette façon revienne au composé initial CPG 6140.

Le spectre anti-parasitaire a été déterminé par des expériences pratiquées in vitro et in vivo.

2-1 Effets sur les filaires (in vitro) :

a) Activité sur les microfilaires :

Des microfilaires d'Onchocerca spp ont été incubées in vitro dans diverses cultures contenant des concentrations connues de CPG 6140. Les concentrations minimales ont été déterminées en corrélation avec la durée d'exposition au médicament. Une cessation complète de la motilité a été prise comme critère de détermination. Les microfilaires utérines récoltées par biopsie des nodules formés par O. volvulus ont été entièrement inhibées en 15 heures à la concentration de 135 nmol/ml. Cependant, 13,5 nmol/ml durant le même temps d'incubation ont inhibé 50% des larves. 100% des microfilaires dermiques de O. volvulus ont été immobilisées en 24 heures à 27 nmol/ml. Une exposition continue à

13,5nmol/ml pendant 72 heures a complètement inhibé la motilité, par contre 6,75 nmol/ml ont eu le même effet sur 96%

b) Activité sur les macrofilaires :

La détermination se fait en mesurant l'index de motilité IM 50 qui correspond à la concentration qui inhiberait la motilité de la moitié des macrofilaires.

Il ressort de ces expériences que le CGP 6140 est l'agent macrofilaricide le plus efficace (IM 50 = 43 +/- 11pmol/ml). A titre de comparaison la suramine a été efficace à 100 nmol/ml, l'ivermectine à 1,150 nmol/ml et la diéthylcarbomazine n'a été efficace qu'à des concentrations pharmacocinétiquement irréalistes.

c) Activité sur les larves infestantes (L₃) :

Le CGP 6140 a été testé sur L₃ de O.volvulus obtenue par dissection de Simulium damnosum infecté expérimentalement. Des concentrations de 13,5 nmol/ml et 135 nmol/ml ont immobilisé les L₃ pendant la période d'observation de 5-15 mn.

2-2 Effets sur les filaires (in vivo) :

Le spectre anti-parasitaire du CGP 6140 est caractérisé par des effets micro et macrofilaricides marqués contre les espèces sous cutanées et lymphatiques. D'après les expériences réalisées sur les rongeurs, le CGP 6140 est microfilaricide dans le sens strict à des doses plus élevées que celles nécessaires pour l'élimination des macrofilaires. Le composé pourrait alors être caractérisé plus comme un macrofilaricide qu'un microfilaricide. La dose orale curative contre les variétés macrofilaires dépendant de l'hôte et des espèces parasites est de 29 mg/kg per os pendant 5 jours (L.cerini) à 200 mg/kg per os pendant 3 jours (D.viteae).

Les adultes des espèces de filaires lymphatiques chez l'homme (Brugia malayi) sont complètement éliminées des rats infectés par une dose per os de 40 mg/kg pendant 5 jours, avec l'exception que les macrofilaires femelles de L. carinii étaient plus sensibles au CGP 6140 que les mâles.

Chez la plupart des modèles types pour l'onchocercose humaine (O. gibsoni chez le bétail) le CGP 6140 était macrofilaricide à raison de 40 mg/kg par voie intra-péritonéale pendant 3 jours. A dose sub-curatives, les adultes mâles étaient plus sensibles que les femelles.

2-3 Effets sur les schistosomes (in vivo) :

Les résultats sont exprimés sous forme de D.E 50 : dose requise pour réduire la charge moyenne des vers de 50% chez les animaux traités comparés à ceux non traités. Il ressort de ces expériences que la D.E 50 de CGP 6140 est de 50 mg/kg et celle du praziquantel 150 mg/kg sur S. mansoni chez les souris.

Des doses orales uniques de 50 mg/kg et 44 mg/kg ont donné une réduction parasitaire de 97,4 et 89,8% chez deux chiens infectés chroniquement par S. japonicum. Le CGP 6140 est également actif sur S. haematobium.

3- Données toxicologiques.

3-1 Toxicité aiguë :

Des études d'une seule dose orale chez les rats, souris, chiens et singes ont montré que le CGP 6140 était légèrement toxique. Les doses léthales (D.L 50) sont respectivement de 600 mg/kg et 1 200 mg/kg chez le rat et la souris. Chez les chiens la dose émétique était de 250 mg/kg, et de 500 mg/kg chez le singe.

3-2 Toxicité chronique :

Après administration par gavage oral de CGP 6140 pendant 28 jours à des rats (mâles et femelles), aux doses de 0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg, des valeurs érythrocytaires réduites étaient observées chez les mâles des classes de 20 et 40 mg/kg et dans tous les groupes des femelles traitées. Dans les groupes des doses élevées, seule une légère augmentation des phosphatases alcalines et de l'urée était enregistrée et ceci seulement à la fin du traitement. Une nécrose et/ou une inflammation des papilles rénales ou médullaires étaient trouvées à la fin du traitement dans le groupe à doses élevées. En dehors de ces quelques remarques la dose sans effet chez les rats était de 10 mg/kg.

Après administration des capsules de CGP 6140 à des chiens "Briquet", pendant 28 jours aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg, une augmentation minimale du GPT et de la bilirubine était trouvée dans le groupe des doses élevées à la fin de la période d'observation.

Le groupe des animaux à doses élevées avait des réactions positives à l'urobilinogène dans l'urine, ceci seulement pendant les 4 semaines de traitement.

4- Données pharmaco-cinétiques :

4-1 Expériences sur les animaux :

a)- absorption chez les rats et les chiens :

Chez les rats, le CGP 6140 était complètement absorbé après administration orale jugée par comparaison à l'excrétion rénale de la radio-activité suivant une dose intraveineuse ou orale de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴.

Chez les chiens, le CGP 6140 était absorbé au moins à 80% après administration orale de 5 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴.

b)- Distribution chez les rats :

Après administration d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140, marqué au C¹⁴ aux rats, la radioactivité était rapidement distribuée dans le corps entier. La distribution autoradiographique a montré que les concentrations étaient plus élevées dans plusieurs organes et les tissus que dans le sang. Les concentrations élevées sont atteintes dans les poumons, thyroïdes, surrénales, foie et reins. 168 heures après la prise les concentrations résiduelles de C¹⁴ étaient basses.

L'administration de CGP 6140 à des rattees enceintes a montré que la radioactivité a traversé réversiblement la barrière placentaire.

c)- Biotransformation :

La biotransformation chez le rat a été étudiée après administration intraveineuse et orale d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴. Sur la base des taux excrétés à la fois dans l'urine et les fecès au-dessus des premières 24 heures après la prise .

* substance intacte	14,6 et 10% (CGP 6140)
* métabolite N. oxyde	18,5 et 13,6% (CGP 13231)
* métabolite N. demethyl	11,0 et 2,2%
* B.A 899	4,5 et 1,9%
* CGF 14736	0 et 2,2%
* BA 854	20,9 et 14,9%

d)- Excrétion chez les rats :

Chez les rats après administration intraveineuse et orale d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴, l'excrétion de la radioactivité dans l'urine et les fecès était rapide (60-80% après 24 h) mais incomplète (90%

après 96 heures). 40 à 60% de la dose était excrétée dans l'urine après administration i.v ou orale.

4-2 Etudes cinétiques chez l'homme :

Toutes les études chez l'homme ont été réalisées en utilisant le CGP 6140 non marqué.

a)- Dose de dépendance :

Après administration orale unique de 4 doses différentes de CGP 6140 à des patients ghanéens infectés par O. volvulus : 200 mg (6 patients), 400 mg (6 patients), 600 mg (3 patients), 800 mg (8 patients), les concentrations plasmatiques de CGP 6140 étaient proportionnelles à la dose jusqu'à 600 mg. La variabilité des concentrations plasmatiques d'un sujet à l'autre, était élevée à la dose de 800 mg.

b)- Cinétique de la substance intacte dans le plasma :

Suite à l'administration orale unique de 100 mg de CGP 6140 à 6 volontaires sains, l'absorption de CGP 6140 était rapide puisque le maximum des concentrations était enregistré une heure après la prise. La demi-vie d'élimination apparente dans le plasma était d'environ 2 h 30mn. La demi-vie du CGP 6140 a légèrement augmenté avec la dose : 2 h 40 mn +/- 30 mn, pour la dose de 200 mg et 3 h 10 mn +/- 15 mn pour celle de 600 mg.

c)- Métabolisme et excrétion :

Suivant l'administration orale unique de 100 mg de CGP 6140 à des volontaires sains, la concentration moyenne dans le plasma du métabolite N.oxyde était d'environ 1,6 fois celle du médicament initial. La demi-vie moyenne était similaire à celle du CGP 6140 . Dans l'urine le médicament inchangé n'était pas détecté chez les volontaires sains, mais par contre des taux bas inférieurs à 1,5% de la dose, étaient excrétés chez les

patients.

L'excrétion urinaire de CGP 13231 a représenté environ 35% de la dose de CGP 6140 chez les volontaires sains. Chez les patients, la somme des métabolites représentant presque exclusivement le métabolite N.oxyde, correspondait à une mesure similaire (29 à 41% de la dose). Ceci indiquant que la quantité absorbée du médicament n'était pas modifiée après une dose orale unique dans l'intervalle 200-800 mg de CGP 6140.

Plusieurs autres métabolites détectés dans l'urine des rats n'étaient pas détectés dans les échantillons de plasma ou d'urine des patients 4 heures après une prise de 800 mg.

5- Essais cliniques :

En dehors du Mali, le CGP 6140 fait l'objet d'essais cliniques multicentriques au Ghana, en collaboration avec l'Onchocerciasis Chemotherapy Project (OCT) relevant de l'Onchocerciasis Control Program (OCP), ainsi qu'au Guatemala, en collaboration avec le Ministère de la Santé (Département de l'onchocercose).

5-1 Essais cliniques au Ghana :

5-1-1 50 adultes de sexe masculin, dont 24 volontaires en bonne santé sans infection onchocerquienne et 26 patients onchocerquiens très légèrement infectés ont été traités par des doses croissantes, allant de 2 à 80 mg.

A ces doses, le CGP 6140 s'est avéré bien toléré mais dépourvu d'action antiparasitaire, aussi bien sur les microfilaires que sur les macrofilaires. Six volontaires et 6 patients onchocerquiens ayant reçu 100 mg furent soumis à une étude pharmacocinétique dans le sang et les urines.

Les conclusions de cette étude furent de développer de nouvelles investigations, à des doses plus élevées.

5-1-2- L'étape suivante a consisté à administrer en prise unique orale, 200, 400, ⁶⁰⁰800, 1200 et 1600 mg par patient.

La tolérance clinique et biologique fut bonne. A partir de 600 mg, des cas discrets ou modérés de prurit et d'éruption cutanée furent observés mais aucune réaction secondaire sévère ne fut rapportée.

Avec 1200 et 1600 mg, un important effet microfilaricide a été obtenu rapidement, dès le 8ème jour après traitement.

L'effet macrofilaricide n'a pas pu être formellement démontré, en raison de la proportion élevée de vers adultes naturellement morts avant traitement (83%) dans une zone bénéficiant d'un contrôle vectoriel depuis plusieurs années, où les nouvelles contaminations ont été supprimées.

Les données pharmacocinétiques montrèrent une variabilité considérable entre les sujets ayant reçu 800 mg.

A la suite de ces essais, le Centre de Recherche sur la Chimiothérapie de l'Onchocercose (OCRC) basé à Tamalé, s'est déplacé à Hohoé, dans le sud-est du Ghana, où aucune lutte anti-vectorielle n'a été réalisée par l'Onchocerciasis Control Programme, pour pouvoir recruter des onchocerquiens soumis à une transmission active.

5-1-3- En 1987/88, 6 nouvelles études ont été conduites chez 74 patients soumis à des posologies différentes : 30 mg/kg en prise unique, 10 mg/kg/jour x 3 jours, 20 mg/kg en prise unique, 10mg/kg en prise unique 1/2 heure après un petit déjeuner, 10 mg/kg, 2 heures après un petit déjeuner pendant 2 jours, 1200 mg/jour pendant 2 jours et 20 mg/kg. Les réactions adverses observées semblent témoigner d'une toxicité intrinsèque (neurotoxicité et hépatotoxicité) et extrinsèque (réactions à

type de Mazzotti, due à la lyse microfilarienne) du CGP 6140 :

Une neurotoxicité manifestée par un syndrome confusionnel avec troubles de la parole et mouvements anormaux a été décrite chez un patient traité par 30 mg/kg. 33% des sujets traités par 20 mg/kg ont présenté des hyperesthésies des membres inférieurs et les vertiges furent fréquents.

4 sujets ont présenté des signes cliniques et biologiques en faveur d'une hépatotoxicité intrinsèque : ictère (1 cas), augmentation de la bilirubine et des transaminases.

Dans tous les groupes de posologie, des réactions de Mazzotti furent notées, dominées par le prurit modéré à sévère, entraînant parfois des troubles du sommeil.

Un effet microfilaricide important et comparable fut obtenu avec 30 mg/Kg, 20 mg/Kg et 10 mg/Kg x 3j., tandis que la dose de 10 mg/Kg en prise unique n'a entraîné qu'une faible réduction microfilarienne.

L'effet macrofilaricide n'est pas encore établi par l'examen histologique des nodules.

Enfin, une variabilité inter-individuelle des réponses cliniques et parasitologiques fut remarquée dans tous les groupes, mais à un degré moindre avec 10 mg/Kg x 2j. administrés 2 heures après le petit déjeuner.

5-2 Essais cliniques au Guatemala (Ministère de la Santé)

Deux principales raisons ont conduit les laboratoires Ciba-Geigy à développer des essais cliniques en Amérique Centrale, en dehors de l'aire d'intervention de l'OCP :

- la seule méthode de lutte appliquée (nodulectomie de masse) dans cette zone d'endémie où la transmission n'a pas été interrompue par la lutte anti-vectorielle, permet de recruter des patients porteurs de vers adultes

vivants, apparus après la dernière nodulectomie ;

- Expérimenter des faibles doses de CGP 6140 administrées pendant 5 à 6 jours.

4 groupes de posologie ont été étudiés :

- Groupe A : 100 mg x 2 x 6 jours (6 patients) ;
- Groupe B : 100 mg x 3 x 6 jours (6 patients) ;
- Groupe C : 400 mg x 1, 1 jour sur 2, pendant 5 jours (6 patients) ;
- Groupe D : témoins (6 patients).

Dans les 2 premiers groupes, le CGP 6140 fut bien toléré au plan clinique, avec seulement quelques cas de prurit, d'éruption et de vertiges discrets. Dans le groupe C, tous les patients ont présenté des prurits, des éruptions cutanées discrets ou modérés et des vertiges avec signe de Romberg positif dans un cas et trouble de la coordination motrice dans un autre cas. Une réaction fébrile a été notée dans 4 cas.

Dans les 3 groupes traités, une importante réduction de la densité microfilarienne a été observée au cours des 10 jours suivant l'administration du CGP 6140.

L'évolution des nodules onchocerquiens a été suivie par ultrasonographie, avec un échographe utilisé en ophtalmologie, jusqu'à l'ablation chirurgicale pratiquée 60 jours après traitement. Cette technique non invasive permet d'apprécier la viabilité des vers adultes contenus dans les nodules par l'enregistrement de leurs mouvements. Les résultats, confrontés avec ceux de l'examen histologique, sont en faveur de l'effet macrofilaricide du CGP 6140.

METHODOLOGIE

1- Recrutement des patients :

Deux groupes ont été présélectionnés en 1988 :

- Groupe IV : 15 sujets onchocerquiens de sexe masculin, en bonne santé apparente à l'exception des signes cliniques d'onchocercose ont été recrutés en janvier 1988, dans trois villages de l'arrondissement de Néguela (cercle de Kati), situés dans un foyer mésoendémique. Ils ont été soumis à un protocole d'étude pharmacocinétique (cf. infra), comprenant 2 prises orales de 1 200 mg/Kg de CGP 6140, à 4 jours d'intervalle, en vue de préciser l'influence de la nourriture sur l'absorption digestive du produit.

- Groupe V : 40 sujets onchocerquiens ont été recrutés en avril 1988, dont 12 dans le foyer de Néguela et 28 dans un foyer hyperendémique du haut-Bakoye (cercle de Kita). Tous ces sujets ont reçu une dose unique par voie orale de 20 mg/Kg de CGP 6140, en vue de préciser la tolérance et l'efficacité du produit.

2- Critères d'inclusion :

Tous les malades entrant dans l'essai devaient satisfaire aux critères d'inclusion ci-dessous :

- sujet de sexe masculin, âgé entre 20 et 50 ans, pesant au moins 50 Kg ;
- infecté par Onchocerca volvulus (15 à 150 microfilaires/mg de peau, et au plus 40 microfilaires intra-oculaires), porteur d'au moins 2 nodules palpables ;
- examen physique normal ;
- radiographie thoracique normale ;

- électrocardiogramme normal ;
- bilan biologique normal, sanguin (fonctions hématologique, hépatique et rénale) et urinaire ;
- absence d'antécédents d'allergie ou d'intolérance médicamenteuse ;
- absence d'antécédents de maladies rénales, hépatiques ou hématologiques
- pas de prise de médicament filericide pendant les 2 dernières années.

Au terme de ce bilan d'inclusion, 8 sujets présélectionnés ont dû être récusés pour diverses raisons : atrophie optique, phosphatases alcalines augmentées, cytolyse hépatique chez 3 sujets du groupe IV, lésions oculaires multiples, anémie, prise récente de diéthylcarbamazine, cytolyse hépatique discrète chez les 5 sujets du groupe V.

Ces 8 sujets ont été soumis au même protocole, en recevant un placebo et constituent un groupe " témoin " non randomisé.

3- Critères d'interruption du traitement :

Le traitement devait être interrompu chez tout sujet présentant une réaction sérieuse et/ou une altération des examens de laboratoire, pouvant être attribuable au CGP 6140.

4- Modes d'administration :

4-1 Dans le groupe IV :

Des comprimés dragéifiés de 200 mg de CGP 6140 ont été utilisés à raison de deux prises orales de 1 200 mg (6 comprimés) à 4 jours d'intervalle (J1 et J5). Les 12 sujets ayant satisfait aux critères d'inclusion ont été répartis en 2 sous-groupes par tirage au sort :

- le sous-groupe IVa a reçu successivement le produit après un repas standardisé (J1) selon le schéma de traitement A et après une nuit de jeûne (J5) selon le schéma de traitement B ;
- le sous-groupe IVb a reçu la séquence inverse (traitement B, à J1 et traitement A, à J5).

Traitement A :

- Immédiatement après un petit déjeuner copieux (500 ml. de café au lait, 200 gr. de viande en sauce avec os et 125 gr. de pain), administration à 8 heures de 1 200 mg de CGP 6140 (6 comprimés) avec 100 ml. d'eau.

Traitement B :

- A 8 heures du matin, après une nuit de jeûne, administration d'une prise orale de 1 200 mg de CGP 6140 (6 comprimés) avec 100 ml. d'eau.
- 2 heures après la prise, petit déjeuner léger standardisé (500 ml. de bouillie composée de riz et de lait sucré).

Dans les deux sous-groupes, les boissons ont été contrôlées à raison de 100 ml./h d'eau pendant les six premières heures après la prise du médicament et le déjeuner, servi 4 heures après la prise du CGP 6140, a été identique et standardisé (2 portions de riz en sauce, 200 gr. de viande avec os, 1 portion de salade verte). Passé ces délais, les repas et les boissons ont été laissés à la discrétion des malades.

4-2 Dans le groupe V :

Les 35 sujets bons pour l'essai ont reçu une dose unique par voie orale de 20 mg./Kg de CGP 6140, après une nuit de jeûne.

TABLEAU N° 1 : Séquence de traitement dans le groupe IV
(1 200 mg de CGP 6140 à J1 et à J5)

N° Sujet	Traitement J1	Traitement J5
1	A	B
2	B	A
3	A	B
4	B	A
5	A	B
6	B	A
7	A	*
8	B	A
9	A	B
10	B	A
11	A	B
12	B	A

A : prise après un repas copieux standardisé ; B : prise à jeun

* : sujet exclu de la deuxième prise (J5) en raison des réactions à la 1ère prise (J1).

5- Modalités de surveillance :

Tous les patients inclus ainsi que les témoins ont été hospitalisés pendant 8 (groupe V) à 10 jours (groupe IV) consécutifs au traitement.

5-1 Surveillance clinique :

Une attention particulière a été consacrée aux points suivants :

- symptomatologie fonctionnelle, appréciée par questions fermées et ouvertes dont la liste figure en annexe II. Le score de gravité était le suivant : 1=discret, 2=modéré, 3=sévère ;
- examen physique complet : poids, température, tension artérielle couché et debout, fréquence cardiaque et respiratoire, diurèse, examen appareil par appareil (annexe III) ;
- examen dermatologique comprenant la palpation systématique des aires ganglionnaires et des nodules, et la recherche de réactions cutanées (annexe IV) ;

- électrocardiogramme pratiqué avant traitement, systématiquement 1, 3, 10 jours après, et à la demande en cas d'anomalie.

5-2 Surveillance biologique :

- hématologie . les examens suivants ont été pratiqués à J0, J2, J4, J7 et J10 (groupe IV) et à J0, J4 et J8 (groupe V) : hémogramme, vitesse de sédimentation, recherche de parasites sanguins.

Les numérations ont été effectuées sur un automate d'hématologie (Coulter), étalonné avec des témoins multiparamètres à 3 niveaux (bas normal, élevé). Les opérations suivantes sont réalisées automatiquement :

- * dilutions appropriées,
- * numération des hématies, leucocytes et thrombocytes par 3 comptages successifs,
- * dosage de l'hémoglobine,
- * détermination de l'hématocrite et du volume globulaire moyen par mesure directe du volume des hématies.

Les formules leucocytaires ont été lues au microscope, après coloration des frottis au May Grunwald Giemsa.

La vitesse de sédimentation a été mesurée par la méthode de Westergreen.

- Biochimie . les examens biochimiques sanguins suivants ont été effectués en même temps que les examens hématologiques : natrémie, kaliémie, urée, créatinine, transaminases TGO et TGP, bilirubine, phosphatases alcalines (PAL).

Les dosages d'enzymes et de substrats ont été réalisés sur un Kémomat II, équipé d'un spectrophotomètre fonctionnant en biochromatisme, assurant les opérations automatiques suivantes :

- * prise d'échantillon et dilution,
- * distribution et lecture,

- * bain-marie thermostaté à $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$,
- * pilotage par un micro-ordinateur intégré HP 75.

Les dosages d'électrolytes (sodium et potassium) ont été réalisés sur un spectrophotomètre de flamme équipé d'un diluteur automatique et d'un étalonnage interne à base de lithium.

Tous les dosages ont fait l'objet d'un étalonnage et d'un contrôle par rapport à des témoins normaux et pathologiques.

Pour les détermination d'activité enzymatique (TGO, TGP, PAL) ou pour le dosage de substrats, la température de mesure a été fixée à 30°C , sauf pour la créatinine dosée à 37°C .

Les normes utilisées sont extraites de l'ouvrage de G. SIEST et col., sauf pour les PAL où nous nous sommes référés sur celles du fournisseur des réactifs (Biomérieux).

Toutes les valeurs hors normes ont été recontrôlées.

- l'examen des urines portait sur le volume de 24 heures, la recherche de protéinurie et de glucosurie, l'examen du culot, le ph et la recherche de schistosomes par filtration sur disque millipore.

- l'examen coprologique portait sur l'aspect macroscopique, la recherche d'hématies, de leucocytes et de parasites par un examen direct et par la technique du Kato calibré.

- Autres examens de laboratoires :

Des échantillons de plasma et d'urines ont été prélevés chez les patients du groupe IV, et adressés au Centre de Recherche Biopharmaceutique des laboratoires Ciba Geigy (Dr. Lecailon), en vue d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques du CGP 6140.

Dans le groupe V, la prévalence élevée de la schistosomiase intestinale a justifié des biopsies répétées de muqueuse rectale (BMR).

5-3 Surveillance parasitologique

Pour chaque patient et à chaque séance, 4 biopsies cutanées exsangues (skin-snip) ont été prélevées à l'aide de la pince de holth n°2 aux deux crêtes iliaques et à la face externe des mollets droit et gauche.

Les biopsies ont été pesées sur une balance à torsion, puis mises dans 0,1 ml d'eau physiologique pendant 24 heures, dans les godets d'une plaque à micro-titration en atmosphère humide. La numération des microfilaires a été faite sous microscope au grossissement 10x10 après avoir dilacéré le fragment biopsique. La numération est exprimée en nombre de microfilaires par milligramme de peau et la charge microfilarienne dermique de chaque individu est calculée à partir de la moyenne géométrique des 4 prélèvements selon la formule de William.

5-4 Surveillance ophtalmologique

L'examen ophtalmologique, pratiqué par un spécialiste, comprenait :

- une inspection des yeux : paupières, conjonctives,
- une mesure de l'acuité visuelle (échelle E de Snellen),
- une mesure du champ visuel par confrontation,
- la recherche du réflexe pupillaire,
- un examen à la lampe à fente : recherche de microfilaires cornéenne (MFC) et de la chambre antérieure (MFCA) ;
- un examen du fond d'oeil après dilatation pupillaire par des mydriatiques à l'ophtalmoscope.

6- Surveillance ambulatoire ultérieure :

Une surveillance ambulatoire a été faite à J 60, J 120, J 180, hormis dans le groupe V chez lequel le contrôle prévu à J120 n'a pas pu être réalisé en

août (zone d'accès inaccessible pendant la saison des pluies). Un contrôle est prévu à J 365 .

Lors de ces contrôles, les malades ont été hospitalisés pendant 48 heures à l'hôpital du Point G et à l'Institut d'Ophthalmologie Tropicale pour l'Afrique de l'Ouest (I.O.T.A.) et ont été soumis aux examens cliniques, biologiques, parasitologiques et ophtalmologiques selon les modalités décrites ci-dessus.

La nodulectomie a été faite à J120 (groupe IV) ou à J180 (groupe V) et une surveillance externe dans leur village a été assurée jusqu'à la cicatrisation complète des plaies. Les pièces d'exérèse ont été conservées dans une solution de formol à 10% et adressées au docteur Zak (Laboratoire Ciba-Geigy S.A., Bâle) en vue de leur analyse histologique.

7 Echelonnement des interventions :

La chronologie des différents examens est rapportée en annexe V.

8 Traitement et analyse des données :

La plupart des données recueillies sont introduites en 5 fichiers différents, sur un micro-ordinateur IBM-XT.

Après validation des saisies, l'analyse fait appel à la description des variables, en terme de fréquence, de tendance centrale et de dispersion, selon les groupes de traitement. Compte tenu des faibles échantillons étudiés et de l'hétérogénéité des différents groupes, nous avons renoncé aux tests de comparaison statistiques.

RESULTATS

1- DONNEES DE BASE AVANT TRAITEMENT :

L'état général, cardio-vasculaire, cutané et oculaire des patients avant traitement, ainsi que les résultats des principaux paramètres biologiques sont rapportés en annexe VI.

1-1 Etat général et cardio-vasculaire :

Selon l'âge et le poids, il convient de remarquer que nous avons inclu des sujets plus jeunes et d'un poids corporel inférieur aux limites fixées par les critères d'inclusion (respectivement 20 ans et 50 Kg).

Tous les sujets sont apyrétiques et normotendus, hormis un sujet du groupe V, présentant une légère hypotension artérielle orthostatique à 90. Quelques anomalies électrocardiographiques sont dépistées, sans entraîner l'exclusion des sujets.

- Dans le groupe IV : sus-décalage du segment ST dans 1 cas (n° 34) ; onde T ample, positive et pointue de V1 à V5 (dossiers n° 35 et 37) ; rares extra-systoles ventriculaires isolées chez le sujet n° 41.

- Dans le groupe V : bloc de branche droite incomplet dans 5 cas (n° 55, 59, 67, 70, 77) ; onde T ample dans les dérivations précordiales dans 2 cas (n° 45, 46) ou plate dans un cas (n° 66).

1-2 Bilan dermatologique :

De nombreuses lésions cutanées onchocerquiennes sont retrouvées chez 25 de nos patients (45,5%), moins souvent aiguës (excoriation, macule,

pepule, urticaire) que séquellaires (troubles de la pigmentation, lichénification, hyperkératose, atrophie).

Tous les sujets présentent une densité microfilarienne positive et au moins 2 nodules palpables.

Des adénopathies autres qu'inguinales sont d'observation courante (27 sujets), dans les aires ganglionnaires cervicales, sous-maxillaires, axillaires, épitrochléennes.

1-3 Bilan ophtalmologique :

De multiples lésions onchocerquiennes des segments antérieur et postérieur, avec parfois un retentissement fonctionnel sur l'acuité et le champs visuel sont identifiées et justifient l'exclusion de 5 sujets (n° 30, 49, 50, 63, 68).

Les patients du groupe V, provenant en majorité d'un foyer hyperendémique sont atteints d'un parasitisme oculaire plus intense que ceux du groupe IV (voir les charges microfilariennes cornéennes et intra-camérulaires, en annexe V).

Les lésions observées au fond d'oeil sont de gravité diverse : discrètes décolorations papillaires, druses et remaniements maculaires, engainements vasculaires, chorioretinites à tous les stades d'évolution.

1-4 Bilan biologique :

Les anomalies suivantes ne sont pas suffisantes pour exclure les sujets :

- hyperéosinophile quasi-constante ;
- accélération de la vitesse de sédimentation, chez un sujet du groupe IV (n°37) et 2 sujets du groupe V (n° 61 et 73) ;

- discrète hypercréatininémie, entre 120 et 135 μ moles/l chez 11 sujets du groupe V ;
- discrète hyperbilirubinémie à 31 μ moles/l chez un sujet du groupe IV, et comprise entre 25 et 45 μ moles/l. chez 5 sujets du groupe V ;
- augmentation isolée des phosphatase alcalines chez un sujet du groupe IV (473 UI/l.) et chez un sujet du groupe V (222 UI/l).

1-5 Autres parasitoses dépistées :

Dans le groupe IV, un seul sujet élimine des oeufs de Schistosoma mansoni dans ses selles.

Dans le groupe V, et particulièrement chez les 28 patients provenant du cercle de Kita, sont trouvés :

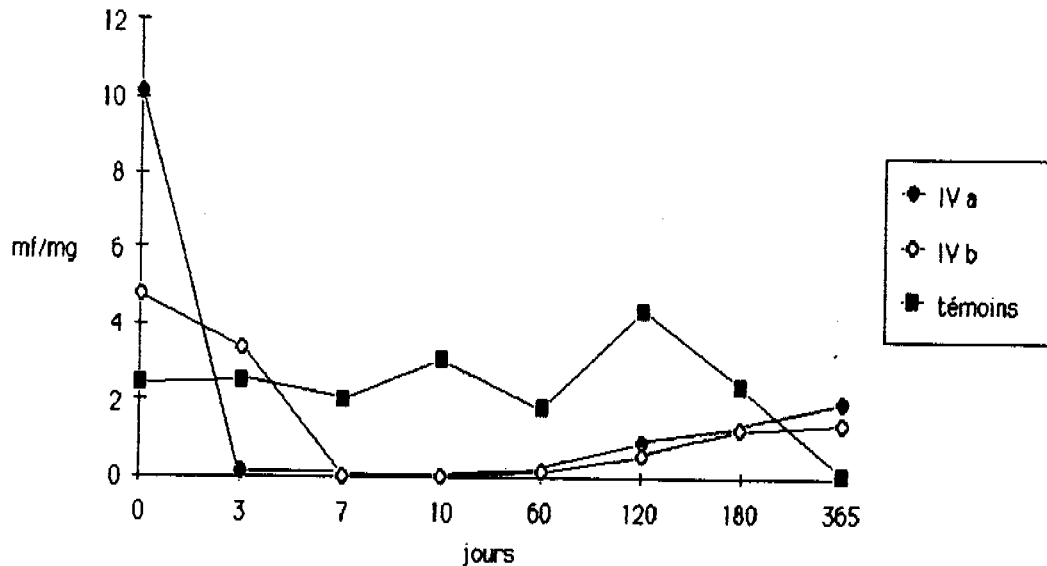
- 22 porteurs d'un ou de plusieurs nématodes intestinaux (Necator americanus surtout, Ascaris lumbricoles et Trichuris trichiuria plus rarement) ;
- 27 porteurs de Schistosoma mansoni ;
- 6 porteurs de de Schistosoma haematobium .

2- EFFETS ANTI-PARASITAIRES :

2-1 Effets sur les microfilaires :

L'action du CGP 6140 sur les microfilaires dermiques s'avère très variable selon les différents groupes (voir tableaux en annexe VII et graphiques ci-dessous) :

DENSITE MICROFILARIENNE DERMIQUE DANS LE GROUPE IV

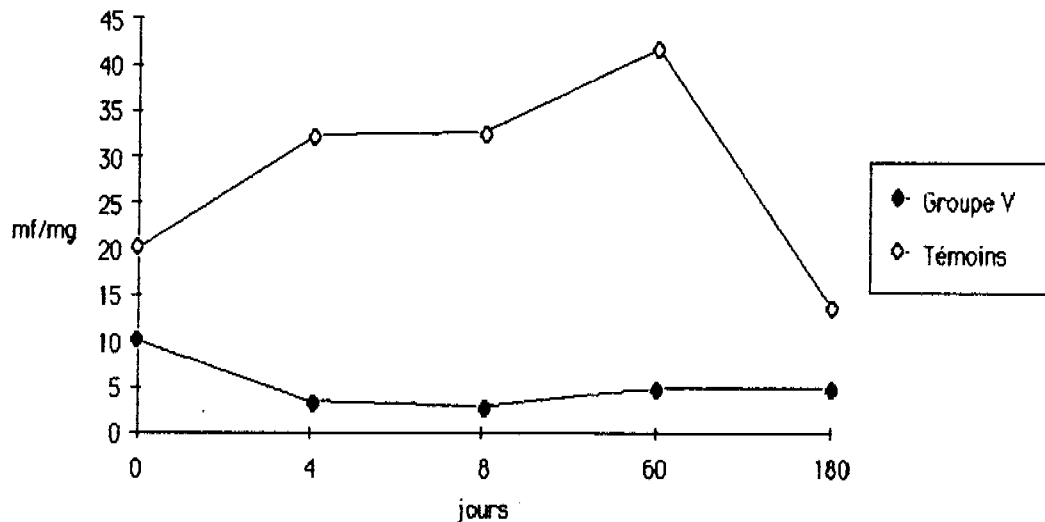


- dans le groupe IVa, traité d'abord après un repas (J1) puis à jeun (J5), on observe une importante et rapide réduction de la microfilarémie, 72 heures après traitement, qui se maintient entre 0,1% et 2,4% de la charge initiale, jusqu'à J60. A partir du deuxième mois, une réascension s'amorce pour atteindre 19% de la charge initiale, à J365.

- dans le groupe IVb, traité d'abord à jeun (J1) puis après un repas (J5), la réduction de la microfilarémie est légèrement retardée (J7), puis suit une évolution superposable à celle du groupe IVa.

- enfin, précisons que les 3 sujets témoins du groupe IV sont traités par 150 µg/Kg d'ivermectine à J120, juste après avoir pratiqué la nodulectomie.

DENSITE MICROFILARIENNE DERMIQUE DANS LE GROUPE V



- dans le groupe V, traité par une prise unique à jeun de 20 mg/Kg, la charge microfilarienne dermique initiale (10,2 mf/mg) se réduit à 2,7 mf/mg, 8 jours après traitement, pour se stabiliser entre 4,8 mf/mg (J60) et 4,6 mf/mg (J180). Mais, au plan individuel, les réponses au CGP 6140 sont très variables, d'un sujet à l'autre : chez 16 sujets (46%), la microfilarémie est considérablement réduite, voire négativée pour 4 d'entre eux ; par contre, elle reste inchangée, voire augmentée après traitement, dans 54% des cas.

- les 5 sujets témoins de ce groupe sont également traités par 150 µg/Kg d'ivermectine, après la nodulectomie pratiquée à J180.

Nous reviendrons, dans la discussion, sur le rôle de la nourriture dans l'absorption du CGP 6140 et dans les effets microfilaricides constatés.

Quant à l'effet du CGP 6140 sur le parasitisme oculaire, il semble y avoir une réduction précoce, mais transitoire, des microfilaires intra-camérulaires (voir annexe VII, page 2) :

- dans le groupe IV, les 4 sujets porteurs de microfilaires dans la chambre antérieures se négativent dès le 2ème jour après traitement ; 2 d'entre eux se repositivent à partir de J180.
- dans le groupe V, 26 patients sont positifs avant traitement, parmi lesquels seulement 7 se négativent à J6. La charge résiduelle la plus basse (38,6%) est obtenue 6 jours après traitement, mais remonte à 80% de la charge initiale, 6 mois après.

2-2 Effets macrofilaricides :

Les résultats histologiques des nodules prélevés ne sont pas encore communiqués.

Dans le groupe IV, de nouveaux nodules apparaissent chez 6 sujets, après la nodulectomie pratiquée à J120, qui sont prélevés à J365.

Dans le groupe V, des réactions nodulaires sont notées : certains onchocercomes deviennent sensibles à la palpation dans 6 cas, augmentent de volume dans un cas ou diminuent de volume dans 24 cas, pour disparaître dans 11 cas. Chez 3 sujets, des nouveaux nodules apparaissent sous traitement, avant la nodulectomie pratiquée à J180.

2-3 Autres effets anti-parasitaires :

2-3-1 sur les schistosomes :

Parmi les 27 sujets du groupe V, excréteurs d'oeufs de S. mansoni avant traitement, 12 d'entre eux sont négativés dès J8, et 23, à partir de J60.

La moyenne géométrique de la charge ovulaire se réduit rapidement, en une semaine (charge résiduelle de 13%) pour devenir très basse, à partir de J60 (charge résiduelle de 0,2%).

Tableau n° 2 : Evolution des charges ovulaires de *Schistosoma mansoni* chez 27 patients du groupe V.

JOURS	CHARGE OVULAIRE (par gr. de selles)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne*		
0	33	4000	464	-	-
4	0	6760	420	90,5%	2
8	0	10000	60	13,0%	12
60	0	1551	0,99	0,2%	23
180	0	1600	2,21	0,5%	21

(*) moyenne géométrique.

Cependant, la réponse au traitement semble partielle ou nulle dans 6 observations (22%) : Quatre sujets restent positifs à tous les contrôles post-thérapeutiques, avec une charge ovulaire, à J180, supérieure à la charge initiale dans deux cas (sujets n° 56 et 61) ou réduite de moitié dans 2 cas (sujets n° 60 et 67). Chez deux autres sujets (n° 64 et 65), après une négativation temporaire, une faible charge ovulaire, de 33 oeufs/gr de selles, réapparaît 6 mois après traitement.

Les 6 cas de bilharzioses urinaires, également dépistés dans le groupe V, sont tous négatifs, 6 mois après la prise du CGP 6140.

2-3-2 sur les nématodes intestinaux :

La prévalence des nématodoses intestinales (ankylostomose, ascariidose et trichocéphalose), ainsi que la charge ovulaire de *Necator americanus* ne sont pas modifiées de façon notable par le CGP 6140.

3- EFFETS SECONDAIRES :

3-1 Signes fonctionnels :

Les principales réactions secondaires au CGP 6140 et leur évolution sont résumées dans le tableau n° 3.

Elles sont dominées par des manifestations à type de Mazzotti (prurit, éruption, céphalées, fièvre, arthralgie), traduisant un effet de lyse microfilarienne.

Les vertiges sont également fréquents dans les trois groupes (100% dans les groupes IVa et IVb, 60% dans le groupe V) mais restent pour la plupart discrets lorsque le produit est administré à jeun. Par contre, son absorption en période post-prandiale semble entraîner une aggravation de ce symptôme, avec signe de Romberg positif chez 4 sujets du groupe IVa (voir en annexe VIII, page 3).

Des troubles digestifs sont également notés : il s'agit de nausées et/ou de vomissements qui semblent, d'après leur fréquence et leur date d'apparition, être liés à la prise du CGP 6140 après un repas, et de troubles du transit, à type de diarrhées ou de dysenterie. L'ensemble de ces symptômes sont d'interprétation difficile, en raison des parasitoses intestinales souvent associées (voir annexe VI, page 2).

La plupart des réactions secondaires sont d'apparition précoce, dans les 24 ou 48 premières heures, hormis dans le groupe IVb, ayant reçu une dose de 1 200 mg de CGP 6140 après un repas à J5, et dans le groupe V, où la plupart des fièvres (11 cas sur 13) et où 8 éruptions cutanées sur 19 surviennent après ce délai.

Tableau n° 3 : Fréquence, date d'apparition et durée d'évolution des réactions secondaires au CGP 6140, selon les groupes.

SYMPTOMES	FREQUENCE %	DATE D'APPARITION (1)			DUREE D'EVOLUTION (2)		
		précoce	moyenne	tardive	brève	moyenne	longue
Céphalées	83,3	3	1	1	3	2	-
Fièvre	83,3	4	1	-	5	-	-
Vertiges	100	6	-	-	-	4	2
Prurit	100	6	-	-	-	2	4
Eruption	-	-	-	-	-	-	-
Nausées	66,6	4	-	-	4	-	-
Vomissements	50	3	-	-	3	-	-
Diarrhée	33,3	1	-	1	2	-	-
Dysenterie	16,6	-	-	1	1	-	-
Arthralgies	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IVa (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5).

SYMPTOMES	FREQUENCE %	DATE D'APPARITION (1)			DUREE D'EVOLUTION (2)		
		précoce	moyen.	tardive	brève	moyen.	longue
Céphalées	50	1	1	1	3	-	-
Fièvre	83,3	3	1	1	5	-	-
Vertiges	100	3	1	2	1	3	2
Prurit	100	2	2	2	1	1	4
Eruption	-	-	-	-	-	-	-
Nausées	33,3	-	1	1	2	-	-
Vomissements	50	1	-	2	3	-	-
Diarrhée	16,6	-	-	1	1	-	-
Dysenterie	-	-	-	-	-	-	-
Arthralgies	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IVb (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5).

SYMPTOMES	FREQUENCE %	DATE D'APPARITION (1)			DUREE D'EVOLUTION (2)		
		précoce	moyen.	tardive	brève	moyen.	longue
Céphalées	25,7	8	1	-	4	4	1
Fièvre	37,1	2	10	1	12	1	-
Vertiges	60	20	1	-	16	2	3
Prurit	85,7	30	-	-	5	5	20
Eruption	54,3	11	8	-	8	4	7
Nausées	5,7	2	-	-	2	-	-
Vomissements	2,8	-	1	-	1	-	-
Diarrhée	11,4	2	1	1	3	-	1
Dysenterie	11,4	2	1	1	2	1	1
Arthralgies	11,4	4	-	-	2	-	2

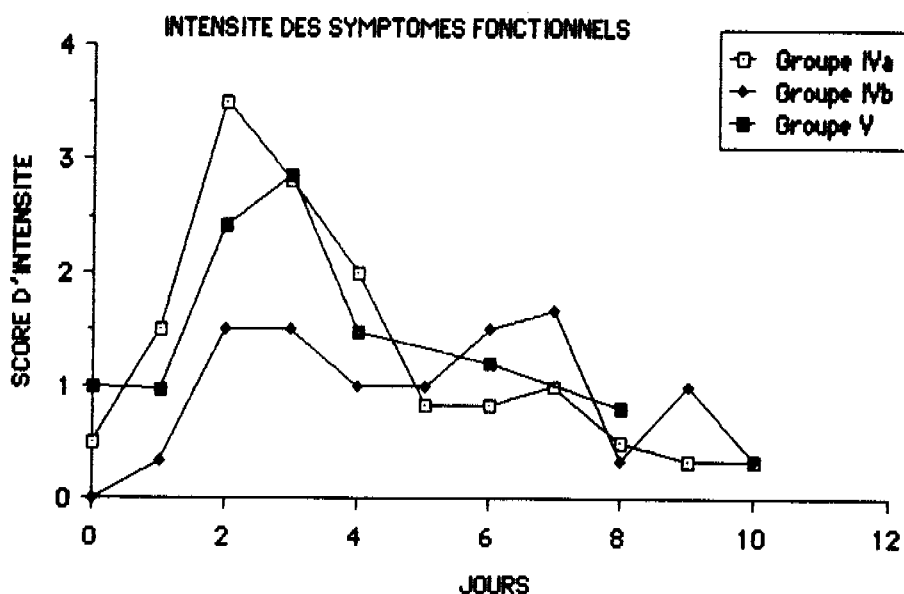
Groupe Y (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun.

(1) précoce = J1-J2 moyenne = J3-J4 tardive = +J4

(2) brève = 2 jours moyenne = 3 à 4 jours longue = + 4 jours

La durée d'évolution pour les céphalées, les vertiges et la fièvre est brève, n'excédant pas 48h., avec un traitement symptomatique comportant un anti-histaminique et/ou un anti-inflammatoire non stéroïdien. Par contre, le prurit et les éruptions cutanées sont plus tenaces, malgré le traitement de ces réactions, et persistent au delà de 48 heures, voire même de 4 jours.

L'intensité de ces symptômes fonctionnels et leur évolution sont représentées dans le graphique ci-dessous, élaboré à partir des données figurant en annexe VI :



Ce score est construit par sommation de 5 réactions de type Mazzotti (prurit, éruption, céphalée, fièvre, arthralgie), dont l'intensité est notée selon un score de gravité croissante : 0=absence, 1=discrèt, 2=modéré, 3=sévère.

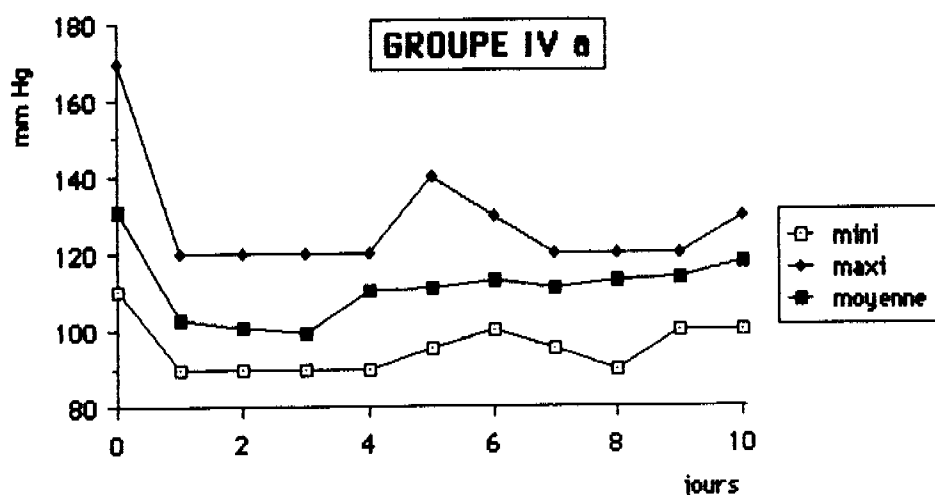
Bien que les 3 groupes de posologie ne soient pas comparables avant traitement (voir les données de base avant traitement, en annexe V), les

différences observées entre les 3 courbes méritent les commentaires suivants :

- avant traitement, tous les sujets présentent des signes fonctionnels de faible intensité, hormis ceux du groupe IVb ;
- après traitement, l'évolution de l'intensité des symptômes montre un pic précoce chez les sujets traités après un repas (groupe IVa) ;
- dans le groupe IVb, l'intensité paraît moindre, après la première prise à jeun (J1) et on observe un rebond du score, après la 2ème prise post-prandiale (J5) ;
- les sujets du groupe V, ayant reçu 20 mg/Kg de CGP 6140 à jeun, suivent une évolution similaire à celle du groupe IVb, sans présenter de rebond à partir de J5.

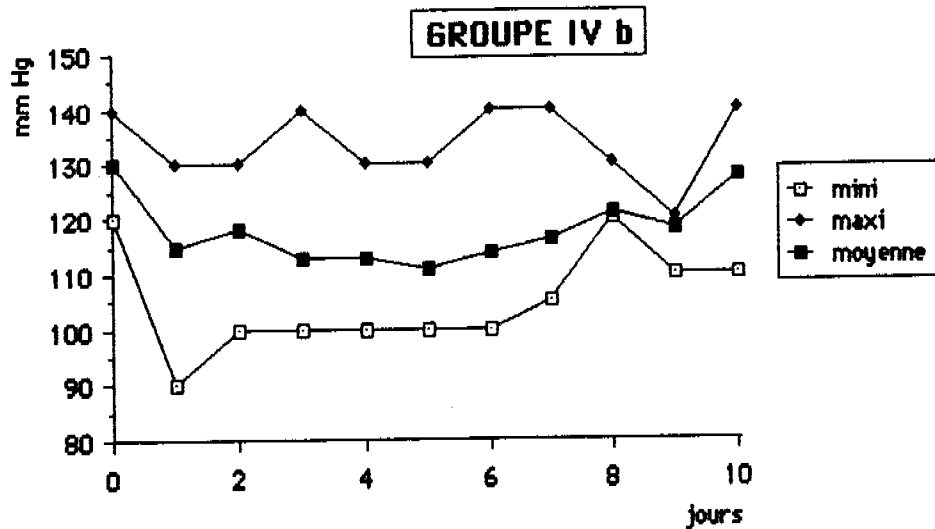
3-2 Modifications tensionnelles :

L'évolution de la tension artérielle systolique, mesurée en décubitus, est donnée dans les 3 graphiques ci-dessous (valeurs minimale, maximale et moyenne pour chaque groupe).

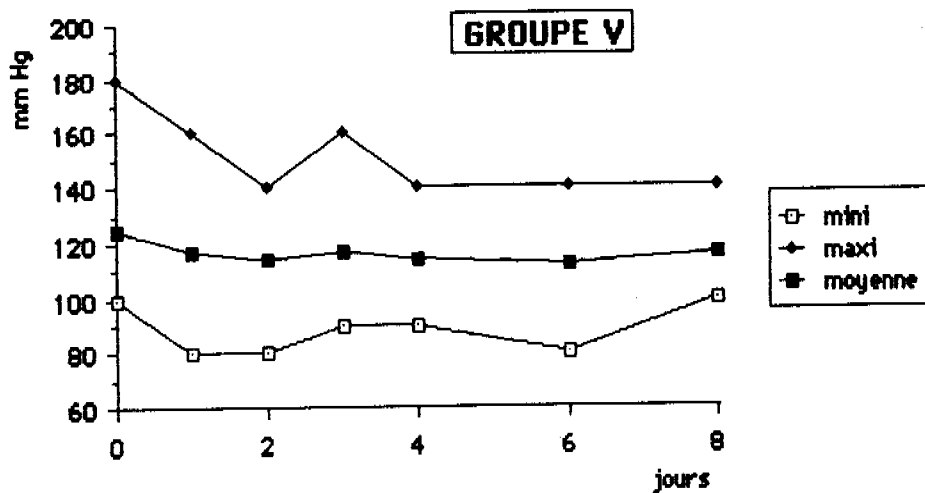


Dans le groupe IVa, on constate une tendance précoce à l'hypotension : la

tension artérielle systolique moyenne passe de 131 mm Hg avant traitement, à 103 mm Hg, 24 heures après. Par contre, la deuxième prise à jeun (J5) n'entraîne pas de modifications tensionnelles notables.



Dans le groupe IVb, la chute tensionnelle semble légèrement moins accusée après la prise du CGP 6140 à jeun : 130 et 115 mm Hg, respectivement avant traitement et 24 heures après. Par ailleurs, on ne relève pas de modification après la 2ème prise (J5), administrée après un repas.



Dans le groupe V, la tension artérielle systolique moyenne ne paraît pas modifiée sous traitement.

Quatre cas d'hypotension artérielle orthostatique, avec une chute de 40 mm Hg au lever des patients, apparaissent 48 h. à 72 h. après traitement :

Sujet n° 32 : (groupe IVa) Bilan d'inclusion normal, hormis un glaucome absolu de l'oeil droit ; ses chiffres tensionnels de base sont de 140/90 couché et de 150/90 debout. Il reçoit 1 200 mg de CGP 6140 à jeun (16 mg/Kg), le 27/01/88. Trois jours après, on note une hypotension orthostatique (140/90 couché, 100/90 debout) accompagnée d'une tachycardie sinusale à 90 pulsations/mn, d'un fébricule à 37°8, de vertiges modérés et de prurit intense. Un anti-histaminique est administré. Dès le lendemain (J4), la tension artérielle est normalisée (130/70 couché, 145/80 debout). La charge microfilarienne dermique est passée de 21,3 mf/mg avant traitement à 0,34 (J3) puis s'est complètement négativée.

Sujet n° 34 : (groupe IVa) Son bilan d'inclusion retient une toux, et un courant de lésion sous-épicaudique dans les dérivationes précordiales droites. Ses chiffres tensionnels de base sont de 120/70 couché et debout. Il reçoit le même traitement que le patient précédent et présente, trois jours après, une hypotension orthostatique (120/80 couché, 80/60 debout) avec un fébricule à 37°8, sans retentissement fonctionnel notable. A l'ECG, on note une tachycardie sinusale (120/mn) et la persistance du courant de lésion sous épicaudique. Les chiffres tensionnels se normalisent rapidement, dès J4 (110/70 couché, 110/50 debout). La charge dermique initiale, faible (1,2 mf/mg), devient négative, à partir du 7ème jour.

Au 8ème jour, apparaît un souffle systolique de pointe, qui persistera aux différents contrôles. Bien que les antistreptolysines ne soient pas augmentées, on instaure une pénicillinothérapie mensuelle (2,4 millions

d'extencilline par mois).

Sujet n° 67 : (groupe V) Avant traitement, l'examen clinique est normal, notamment ses chiffres tensionnels (140/90 couché, 120/80 debout). A l'ECG, on note un bloc de branche droite incomplet et, au plan biologique, une créatininémie limite, à 120 μ moles/l et des oeufs de Schistosoma mansoni dans les selles.

48 heures après la prise de 20 mg/Kg de CGP 6140, une hypotension orthostatique est dépistée (120/90 couché, 80/50 debout), avec céphalées discrètes et prurit modéré et s'améliore dès le lendemain (110/80 couché, 90/70 debout). Un traitement symptomatique lui est prescrit (anti-histaminique et acide acétyl-salicylique). La charge microfilarienne dermique a augmenté sous traitement : 19,7 mf/mg, 56,3 et 55,3 respectivement à J0, J4 et J8. Au delà, la réduction observée n'est pas franche : 12 mf/mg et 12,5 respectivement à J60 et J180. La charge ovulaire de S. mansoni a suivi une évolution similaire.

Sujet n° 82 : (groupe V) Bilan clinique d'inclusion normal, avec, comme chiffres tensionnels 120/80 couché et 110/80 debout. Présence de S. mansoni dans les selles à J0 et apparition de S. haematobium dans les urines à J4.

Même traitement que le sujet n° 67 ; hypotension orthostatique à J3 (140/90 couché, 100/80 debout) sans fièvre ni vertiges, avec un prurit modéré qui persiste jusqu'au 6ème jour ; ECG normal ; normalisation des chiffres tensionnels dès J4 (125/90 couché, 110/80 debout).

L'évolution sous traitement ne montre aucune réduction des microfilaries dermiques, et un effet partiel sur les oeufs de schistosomes.

3-3 Modifications électrocardiographiques :

Quelques anomalies électrocardiographiques isolées, sans signe clinique d'accompagnement, sont apparues au décours du traitement. Il s'agit de :

- tachycardie sinusale dans 4 cas, liée à une fièvre, dans 1 cas ;
- sus-décalage du segment ST dans 4 autres cas ;
- aplatissement de l'onde T dans 3 cas ;
- onde T ample, positive et pointue dans 4 cas ;
- courant de lésion sous-épicaudique dans 2 cas.

3-4 Neurotoxicité :

Hormis les cas de vertige déjà mentionnés, un syndrome confusionnel apparu dans le groupe IVa mérite d'être détaillé (dossier n° 37) :

Etat civil : F. C., 36 ans, marié avec un enfant, résidant à Guintako (arrondissement de Néguela, cercle de Kati)

Bilan d'inclusion : Au plan fonctionnel, il se plaint de lombalgies banales. Il est normotendu, apyrétique et pèse 55 Kg. L'ECG et la radiographie pulmonaire sont normaux. L'examen des téguments révèle des excoriations des membres inférieurs avec hypopigmentation. La charge microfilarienne dermique est de 7,6 mf/mg de peau et 2 onchocercomes sont palpés, l'un en regard de la crête iliaque gauche, et l'autre au niveau de la fesse droite. L'examen ophtalmologique dépiste une baisse de l'acuité visuelle de l'oeil droit à 6/10, une charge microfilarienne supérieure à 20 dans les 2 chambres antérieures et un léger remaniement maculaire bilatéral au fond d'oeil. Au plan biologique, la seule anomalie relevée est une vitesse de sédimentation globulaire très accélérée (121 mm à la 1ère heure) qui n'est pas retenue comme critère d'exclusion, compte tenu de son imprécision, de

son manque de spécificité et de l'ensemble du bilan.

Traitement : Il reçoit donc, le 27 janvier 1988, à 8 h. 05 mn, une dose de 1 200 mg de CGP 6140 (22 mg/Kg) après avoir pris un repas standardisé.

Evolution précoce : 7 heures après traitement, vers 15 h., on note l'apparition de vertige important, avec signe de Romberg positif, agitation, désorientation temporo-spatiale, vomissements et douleurs abdominales. Il n'y a pas d'œdème cérébral au fond d'oeil.

Le lendemain (J2), ces signes persistent, auxquels s'ajoute une hypoacousie, difficile à évaluer objectivement, en raison des troubles de la conscience. Une injection de 4 mg de soludécadron est administrée. Le surlendemain (J3), on note une légère amélioration et on renouvelle l'injection de soludécadron. A J4, le patient retrouve un état de conscience normal et ne présente plus de signe de Romberg. Il se plaint de céphalées, de vertige et de prurit. Par prudence, on l'exclut de la 2ème prise de CGP 6140, prévue à J5. De J6 à J10, le malade va de mieux en mieux.

L'ECG ne montre aucune modification sous traitement, hormis une tachycardie sinusale enregistrée à J3 et à J10, non expliquée par de la fièvre.

La densité microfilarienne passe de 7,6 à 0,22 mf/mg de peau.

La surveillance ophtalmologique ne montre aucune modification des lésions du segment postérieur mais une disparition des microfilaires intra-caméculaires.

Au plan biologique, l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire est confirmée à J6 et J10.

Après avoir recherché une tuberculose par une intradermo-réaction qui s'avère négative, on autorise la sortie du patient, le 6 février 1988.

Suivi ambulatoire :

- J60 : sujet fébrile (38°5) ; apparition d'une kératite ponctuée superficielle de l'oeil droit traitée par rifamycine collyre ; VS = 125 mm à la 1ère h. ; discrète anémie normocytaire (11,2 g/100 ml).

- J120 : se plaint de céphalées et de lombalgies ; pas de fièvre ; réapparition de microfilaries intra-caméculaires et kératite sclérosante bilatérale débutante ; VS = 117 mm à la 1ère h. ; hémoglobine = 11,3 g/100 ml.

Le patient est gardé en observation mais le bilan pratiqué s'avère négatif (recherche de tuberculose, de trypanosomiase, de dysglobulinémie).

- J180 : Etat inchangé, hormis une perte de poids de 4 Kg (51Kg).

- J365 : Le patient signale un épisode récent de pneumopathie avec hémoptysie et se plaint de douleurs thoraciques. A l'examen, on note une accentuation de la perte de poids (49 Kg), et une asthénie profonde. Il est apyrétique. Au plan ophtalmologique, on note une baisse de l'acuité visuelle bilatérale, la disparition des opacités cornéennes mais la persistance de la kératite sclérosante et des microfilaries dans la chambre antérieure des deux yeux. Le bilan biologique montre une VS toujours accélérée (120 mm à la 1ère heure) et une accentuation de l'anémie (9,6 g/100 ml) qui devient macrocytaire (VGM=107).

Le patient est de nouveau hospitalisé : un infiltrat pulmonaire droit à la radiographie, ainsi qu'une intradermo-réaction positive à la tuberculine (18 mm) font poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire. La recherche de BK est négative à l'examen direct ; les cultures sont en cours. Un traitement spécifique est institué.

Conclusion : réactions neurologiques secondaires au CGP 6140, chez un malade présentant une tuberculose probable, antérieure au traitement filaricide.

3-5 Réactions cutané-dermiques et ganglionnaires :

Elles sont rares dans le groupe IV (1 cas d'excoriations en ceinture, apparues de J3 à J10 chez le sujet n° 34), mais très fréquentes dans le groupe V où l'on observe 25 cas d'éruptions cutanées (71%) caractérisées par des réactions urticariennes (23 cas), des excoriations (1 cas) ou une éruption papuleuse dans 2 cas.

Dans ce même groupe, les réactions ganglionnaires sont également fréquentes, à type d'hypertrophie douloureuse ou non, observée dans 70% des cas.

L'observation du sujet n° 62 mérite d'être détaillée :

M. K, inclu dans le groupe V, reçoit 20 mg/Kg de CGP 6140, à jeun, le 28 avril 1986. Son bilan d'inclusion est normal, si ce n'est la présence d'adénopathies inguino-fémorales banales et des oeufs de Necator americanus dans ses selles. Sa charge microfilarienne initiale est de 10,4 mf/mg.

48 heures après traitement, le malade se plaint de douleurs inguinales droites discrètes et de prurit.

Le syndrome douloureux s'accroît progressivement pour devenir intense à J6. L'examen révèle une importante tuméfaction de la fosse iliaque droite, très sensible à la palpation, et une fièvre à 39°. Le tableau clinique évoque un plastron appendiculaire et un avis chirurgical est demandé (Pr. Soumaré). On décide d'instaurer un traitement anti-inflammatoire à forte dose (3 gr. d'acide acétyl-salicylique par jour pendant 2 jours) qui est suivi d'une régression importante des signes cliniques. La charge microfilarienne dermique est réduite de moitié à J8 (5,5 mf/mg).

En conclusion, il s'agit d'une volumineuse adénite inguinale fébrile, d'apparition retardée, 6 jours après traitement par 20 mg/Kg de CGP 6140.

3-6 Réactions ophtalmologiques :

Quelques modifications sous traitement ont été observées chez 6 sujets :

- dans le groupe IV :

* sujet n° 36 : baisse transitoire de l'acuité visuelle de l'oeil droit (7/10 avant traitement, 3/10 de J60 à J180 et 6/10 à J365), non expliquée par des lésions du segment antérieur ou postérieur.

* sujet n° 37 : apparition d'une kératite ponctuée à J60, qui évolue vers une forme sclérosante, nasale et temporale, à partir de J120. Les microfilaires intra-camérulaires disparaissent temporairement de J4 à J60, puis réapparaissent à partir de J120.

* sujet n° 41 : l'acuité visuelle de l'oeil gauche, 6/10 avant traitement chute brutalement à moins de 1/10, 48 heures après traitement, remonte à 6/10 à J4 pour chuter à 3/10, à J365. Le champs visuel du même oeil, normal à J0, se rétrécit précocément, dès le 4ème jour post-thérapeutique. Cette détérioration progressive de la fonction visuelle est en rapport avec des lésions pré-existantes au traitement (kératite sclérosante et atrophie optique, avec engainement des vaisseaux).

- dans le groupe V :

* sujet n° 76 : discrète décoloration papillaire de l'oeil droit avant traitement, disparue à partir de J180. Absence de microfilaires dans la cornée et dans la chambre antérieure. Acuité visuelle médiocre, avant traitement (2/10 en OD et 3/10 en OG) et rétrécissement du champs visuel à partir de J60.

* sujet n° 77 : rétrécissement du champs visuel de l'oeil gauche, à partir de J60 et début d'entropion bilatéral.

* sujet n° 81 : iridocyclite fugace à J3, avec précipité descémétique, ayant régressée en 48 h. sous traitement (bacicoline et atropine à 1% en instillation oculaire). Parasitisme oculaire important à J0, négativé de J3 à J6, puis réinvasion intra-camérulaire, à partir de J60, avec un rétrécissement temporaire du champs visuel.

A noter un cas de glaucome absolu de l'oeil droit, avant traitement, chez le sujet n° 32, accompagné de céphalées intenses qui ont disparues après l'intervention chirurgicale.

3-7 Modification des paramètres biologiques :

L'évolution des paramètres biochimiques et hématologiques est donnée en annexe IX.

La seule modification notable de l'hémogramme est un pic précoce des granulocytes éosinophiles, entre le 6ème et le 10ème jour après traitement, qui régresse 2 mois après (voir annexe IX, page 13).

Quelques modifications biochimiques discrètes et réversibles sont observées :

- dans le groupe IVa, trois patients présentent des valeurs hors normes après traitement :

* sujet n° 31 : bilirubine sub-normale à J2 (25,4 μ moles/l) et à J3 (26,4 μ moles/l) ; urée et créatinine augmentées à J3 ;

* sujet n° 33 : légère augmentation des transaminases à J10 ;

* sujet n° 39 : urée et créatinine augmentées à J2 et J3 .

- dans le groupe IVb :

- * sujets n° 32 et 36 : phosphatases alcalines augmentées à J10 ;
- * sujet n° 38 : augmentation de la créatinine et de la bilirubine à J6 et des transaminases à J6 et J7 ;
- * sujet n° 44 : augmentation des transaminases, de J6 à J10.

- dans le groupe V :

- * augmentation de la créatinine chez 26 patients sur 35 traités, également notée chez 4 patients sur les 5 exclus ;
- * augmentation des phosphatases alcalines chez 12 patients traités et 2 exclus, associée à une augmentation des transaminases dans 4 cas (sujets n° 47, 57, 59, 65) ;
- * augmentation modérée d'au moins l'une des deux transaminases dosées chez 10 patients, tous traités par le CGP 6140.

Le régime alimentaire, riche en viande, servi aux patients pendant leur hospitalisation est très probablement à l'origine des augmentations de l'urée et de la créatinine sanguine observées.

Les modifications des tests hépatiques biologiques sont détaillées en annexe X, et comparées avec l'évolution de la microfiladermie, qui permet de quantifier l'effet de lyse microfilarienne :

- dans le groupe IV , toutes les réactions hépatiques sont modérées, transitoires et s'accompagnent d'une importante réduction de la microfiladermie.

- dans le groupe V , les perturbations biologiques restent également modérées et transitoires chez 18 patients.

Si on retient, comme critère d'efficacité du produit, la réduction de la microfiladermie, traduisant indirectement son absorption intestinale, on

constate une importante réduction microfilarienne chez 12 sujets, tandis que chez 6 sujets (n° 48, 56, 60, 61, 62, 65), la microfiladermie est pratiquement la même, avant et après traitement ; les signes biologiques de souffrance hépatique observés chez ces 6 sujets sont des transaminases limites dans 1 cas (n° 47), et une augmentation isolée et modérée des phosphatases alcalines, dans les 5 autres cas.

En conclusion, le CGP 6140 entraîne des perturbations modérées et transitoires des tests hépatiques. Mais il est difficile d'attribuer cet effet à une toxicité intrinsèque ou extrinsèque, due à la maladie onchocerquienne et à la lyse microfilarienne post-thérapeutique.

DISCUSSION ET CONCLUSION

1- L'étude pharmacocinétique, réalisée chez les 12 patients du groupe IV, a fait l'objet d'un rapport (Lecaillon et col., C.R.B des laboratoires Ciba-Geigy, 1988) et d'une thèse (H. Maïga, 1988). Les résultats mettent en évidence, de façon très démonstrative, l'influence de la nourriture sur l'absorption digestive du CGP 6140 : son administration, après une nuit de jeûne, est suivie d'une concentration plasmatique moindre et très variable, d'un sujet à l'autre, en comparaison avec l'administration immédiatement après un repas ; la biodisponibilité du médicament s'avère moins variable et trois fois plus élevée après une prise post-prandiale.

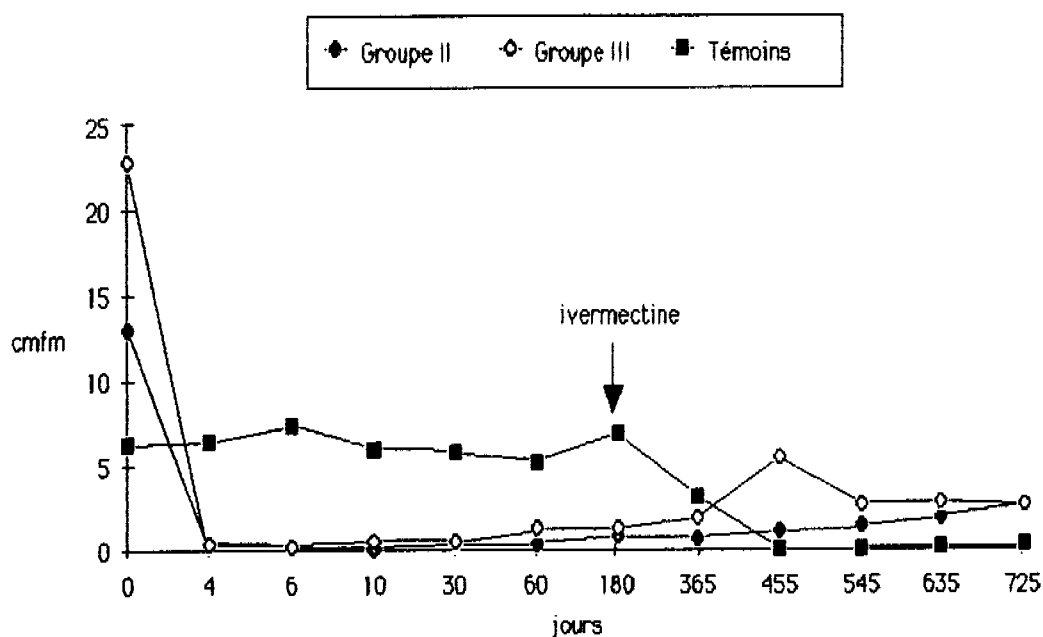
Ces résultats permettent de mieux comprendre la disparité de nos observations, aussi bien en ce qui concerne les effets anti-parasitaires que les réactions secondaires, selon l'administration à jeun ou après un repas :

- dans le groupe IV , rappelons que le CGP 6140 a été administré séquentiellement, après un repas puis à jeun (groupe IVa) ou vice versa (groupe IVb), à raison de 1200 mg par prise, à 4 jours d'intervalle (J1 et J5). La première prise post-prandiale, dans le groupe IVa, entraîne une chute plus précoce des microfilaires dermiques et des réactions de type Mazzotti plus intenses que chez les sujets du groupe IVb.

- dans le groupe V , traité par 20 mg/Kg en prise unique à jeun, les effets anti-parasitaires, aussi bien sur O. volvulus que sur S. mansoni , et les réactions secondaires sont très variables. Bien que les paramètres pharmacocinétiques ne soient pas étudiés dans ce groupe, on peut supposer que l'absorption digestive, aléatoire après une prise à jeun, explique cette variabilité des réponses au traitement.

2- L'efficacité anti-parasitaire du CGP 6140 n'est pas suffisamment documentée, à l'heure actuelle :

2-1 l'effet microfilaricide est certain, à la condition que le produit soit correctement absorbé. Il semble prolongé, selon les résultats des groupes II et III, traités par le CGP 6140 au Mali en 1987, et suivi pendant deux ans, jusqu'en mars 1989 (G. Soula et col., communication personnelle, 1989).



Groupe II (6 sujets) : 200 mg, 3 fois par jour, pendant 3 jours (dose totale CGP= 1 800 mg)

Groupe III (6 sujets) : 400 mg, 3 fois par jour, pendant 1 jour (dose totale CGP= 1 200 mg)

Témoins (8 sujets) : placebo à J0, 150 µg/Kg d'ivermectine à J180.

Cette réduction persistante de la microfilarémie n'est pas classique après traitement microfilaricide (notézine ou ivermectine) et suggère un effet macrofilaricide du CGP 6140.

2-2 l'effet macrofilaricide n'est pas encore formellement démontré chez l'homme.

Des arguments indirects sont en faveur du CGP 6140 :

- effet macrofilaricide prouvé chez les bovins ;
- réduction de la motilité des vers, par exploration ultrasonographique d'onchocercoses humains, au Guatemala ;
- réduction prolongée des charges microfilarieuses dermiques, au Mali.

La preuve histologique est difficile à établir :

- aucun critère ne permet de différencier les lésions dues au vieillissement naturel des vers adultes, de celles provoquées par le médicament. En conséquence, le recrutement des patients devrait ne retenir que des sujets, traités et témoins, soumis à une transmission active de l'onchocercose, porteurs de macrofilaries jeunes.
- le prélèvement des nodules ne doit pas être trop précoce pour apprécier l'effet macrofilaricide qui apparaissent après un délai de 4 à 6 mois, avec la suramine.

Pour réduire ces difficultés, nous avons recruté certains patients du groupe V, dans un foyer où la transmission est sans doute la plus élevée au Mali (Haut-Bakoye) : l'inclusion a été précédée par une évaluation épidémiologique qui a montré une prévalence d'environ 70% chez les enfants âgés de 5 à 9 ans et des charges dermiques considérables, chez les adultes. Les nodulectomies ont été pratiquées 6 mois après traitement et nous espérons que l'étude histologique permettra de conclure.

2-3 L'effet schistosomicide du CGP 6140 a déjà été décrit chez l'animal, par Striebel et col. Mais nous pensons être les premiers à rapporter des résultats chez l'homme qui semblent très prometteurs sur S. mansoni et S. haematobium. Des investigations plus approfondies mériteraient d'être développées dans ce sens.

3- La tolérance clinique et biologique paraît acceptable dans ces deux essais.

3-1 Au plan clinique, l'unique réaction vraiment importante (neurotoxicité) est observée chez un patient atteint de tuberculose, qui n'a pas pu être diagnostiquée avant son traitement par le CGP 6140. A ce sujet, il convient de rappeler que l'anergie tuberculinique est classique chez l'onchocercarien, et il est intéressant de noter que l'intradermo réaction ne s'est positivée qu'un an après le traitement filaricide.

3-2 Au plan ophtalmologique, la seule réaction qui semble imputable au CGP 6140 est une iridocyclite, modérée et transitoire. Les autres modifications, associées à des lésions déjà constituées ou observées tardivement, deux mois après traitement, seraient à mettre sur le compte de l'évolution naturelle de la maladie onchocercarienne, que le traitement n'a pas pu enrayer.

3-3 Au plan biologique, les modifications des tests hépatiques (élévation des transaminases et des phosphatases alcalines) sont incontestables, mais restent modérées et transitoires.

L'effet pharmacologique réel du CGP 6140 sur les transaminases est difficile à préciser : on peut imputer la simple présence des microfilaires

et, surtout, un effet microfilarifuge et microfilaricide, secondaire au traitement. Dans cette hypothèse, il s'agirait d'un effet extrinsèque, non lié au produit mais plutôt à son action anti-parasitaire.

On peut également retenir l'hypothèse d'un effet intrinsèque, et, dans ce cas, nos observations sont en faveur d'une simple interaction métabolique, sans hépatotoxicité proprement dite.

Selon Siest et col. (in examens de laboratoire et médicaments), ces deux situations présentent des caractéristiques que l'on peut opposer terme à terme :

INTERACTIONS	INDICES D'HEPATOTOXICITE
Augmentations modérées (< 3 fois lim. sup. de référence)	Augmentations plus élevées (> 3 fois lim. sup. de référence)
Fréquence élevée dans les essais cliniques contrôlés (1% à 30%)	Faible fréquence (par ex. 0,01%) non dépistée par essais cliniques contrôlés mais par pharmacovigilance
Retour aux valeurs normales après l'arrêt du traitement	Retour aux valeurs normales, mais passage possible à la chronicité
Modification statistique de la médiane et des centiles	Pas de modification statistique
Pas de lésions histologiques	Lésions histologiques débutantes
Effet dose et durée	Pas d'effet dose et durée

En conclusion, le rôle de la nourriture dans l'absorption digestive du produit a été précisé et il est recommandé d'administrer ce produit après un repas, pour optimiser sa biodisponibilité.

Si ces deux essais ne permettent pas de déterminer la posologie minimale, efficace et bien tolérée du CGP 6140, nos résultats laissent à penser qu'il faudra probablement fractionner les prises post-prandiales, pour obtenir un seuil d'efficacité avec une tolérance optimale.

BIBLIOGRAPHIE CGP 6140

- 1- GERARDIN A., WANTIEZ D., JAQUEN A.
An incremental method for the study of the absorption of drugs whose kinetics are described by a two-compartments model : estimation of the microscopic rate constants.
J. Pharmacokin. Biopharm., 11, 4, 401-424, 1983.
- 2- LECAILLON J. B., SIOUFI A., SOUPPART C., DUBOIS J.P.
Determination of CGP 6140 and its N-oxide metabolite, CGP 13231 in plasma and urine by column or cartridge switching HPLC.
Chromatographia, 24, 876-880, 1987.
- 3- LECAILLON J.B.
Concentration in plasma and excretion in urine of CGP 6140 and its N-oxide metabolite, CGP 13231, after oral administration of three 400 mg doses of CGP 6140 at 8h. intervals to six patients from Mali.
Biopharmaceutical Research Center, report R43/1987, Labo. Ciba Geigy édit, Rueil Malmaison, France.
- 4- LECAILLON J.B.
Study of a possible influence of food on the pharmacokinetics of CGP 6140 and of its N-oxide metabolite, CGP 13231, after oral administration on days one and five of 1 200 mg single dose of CGP 6140 to onchocerciasis patients from Mali.
Biopharmaceutical Research Center, report R51/1988, Labo. Ciba Geigy édit, Rueil Malmaison, France.
- 5- MAIGA H.
Influence de la nourriture sur l'absorption digestive du CGP 6140.
Thèse pharmacie, Bamako, 1988.
- 6- SIEST G., HENNY J., SCHIELE F.
Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques.
Karger édit, Paris, 1981.
- 7- SIEST G., GALTEAU M. M., SCHIELE F., HENNY J.
Examens de laboratoire et médicaments. Interférences analytiques et variations pharmaco.
Expansion Scientifique Française édit., Paris, 1985.
- 8- STRIEBEL H.P., SANGER I., COPEMAN D.B., LAEMMLER G.
Antifilarial activities of amoscinate and CGP 6140.
Mol. Biochem. Parasito. suppl 527-528. Toronto, Aug. 7-14, 1982.
- 9- STRIEBEL H.P.
Filariasis : experimental models in antimicrobial chemotherapy.
Academic Press London, vol. 3, 281-282, 1986.
- 10- STRIEBEL H.P.
Antifilarial and antischistosomal efficacy of CGP 6140 and its metabolite, CGP 13231.
Congress Parasitol, Brisbane (Australia), 25-29 Aug. 1986.
- 11- THIAM H.
Tolérance et efficacité du CGP 6140.
Thèse médecine, n° 10, Bamako, 1987.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE SUR L'ONCHOCERCOSE

- 1 Anderson J., Fuglsang H. Further studies on the treatment of ocular onchocerciasis with diethylcarbamazine and suramin.
British Journal of Ophthalmology, 1978 ; 68 : 450-57.
- 2 Anonymes. Dix ans de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest.
Doc. OCP, 1984 ; 3 : 1-124.
- 3 Anonymes. Epidémiologie de l'onchocercose. Rapport d'un comité d'expert de l'OMS.
Série rapports techniques, 1976 ; n°597.
- 4 Anonymes. Pathogénie et traitement de l'onchocercose oculaire. Rapport d'un comité d'expert de l'OMS.
Série rapports techniques, 1986 ;
- 5 Anonymes. Troisième rapport d'un comité d'expert de l'OMS sur l'onchocercose.
Série rapports techniques, 1987 ; n°752.
- 6 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Gilles H.M., Fulford A.J., Aziz M.A.
The chemotherapy of onchocerciasis (XI). A double-blind comparative study of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo in human onchocerciasis in northern Ghana.
Ann. Trop. Med. and Parasitology, 1986 ; 80 (4) : 433-42.
- 7 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Haddock D.R., Gilles H.M., Aziz M.A. The chemotherapy of onchocerciasis (X). An assesment of four single dose treatment regimes of MK 933 (ivermectin) in human onchocerciasis.
Ann. Trop. Med. and Parasitology, 1985 ; 79 : 63-78.
- 8 Awadzi K., Dadzie K. Y., Schultz-Key H., Haddock D.R., Gilles H.M., Aziz M.A. Ivermectin in onchocerciasis (letter). Lancet, 1984 ; 2 : 921.
- 9 Aziz M.A. Chemotherapy approach to control of onchocerciasis.
Rev. of Infectious diseases, 1986 ; 8 : 500-504.
- 10 Aziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Larivière M., Porta M. Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. Lancet, 1982 ; 2 : 171-173.
- 11 Bird A.C., El Sheick H., Anderson J., Fuglsang H. Changes in visual function and in the posterior segment of the eyes during the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate. British Journal of Ophthalmology, 1980 ; 64 : 191-200.
- 12 Bryceson A.D.M., Warrell D.A., Pope H.M. Dangerous reactions to treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. British Medical Journal, 1977 ; 1 : 742-744.
- 13 Bissan Y. Bioécologie de S. damnosum s.l. (diptero-simulidae) en zone de savane soudano sahéllienne, région de la boucle du Baoulé (Missira, cercle de Kolokani).
Thèse de doctorat de 3ème cycle (biologie animale et écologie), Bamako, 1985, 109 pages.
- 14 Campbell W.C., Benz G.W. Ivermectin : a review of efficacy and safety.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1984 ; 7 : 1-16.
- 15 Campbell W.C., Fischer M.H., Stapley E.O., Albers-Schonberg G., Jacob T.A. Ivermectin : a potent new antiparasitic agent. Science, 1983 ; 221 : 823-828.

- 16 Coulaud J.P., Larivière M., Aziz M.A., Gervais M.C., Gaxotte P., Deluol A.M., Cenac J. Ivermectin in onchocerciasis (letter). *Lancet*, 1984 ; 2 : 527.
- 17 Coulaud J.P., La Graulet J., Michelet C. Le traitement classique de l'onchocercose. *Ophthalmo. tropicale et oncho.*, Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 163-91.
- 18 Coulaud J.P., Larivière M. Traitement de l'onchocercose par une dose unique de 50 mcg/Kg d'ivermectine. *Ophthalmo. tropicale et oncho.*, Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 235-37.
- 19 Coulaud J.P., Larivière M., Aziz M.A., Gervais M.C., Gaxotte P., Deluol A.M., Cenac J. Traitement de l'onchocercose humaine par l'ivermectine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1983, 76 : 681-688.
- 20 Cupp E.W., Bernardo M.J., Kiszewski A.E., Collin R.C., Taylor H.R., Aziz M.A., Greene B.M. The effects of ivermectin on transmission of *Onchocerca volvulus*. *Science*, 1986 ; 231 : 740-742.
- 21 Dembele D. Approche expérimentale de la chimiothérapie de l'onchocercose de savane par l'ivermectine (MK 933). Thèse médecine, Bamako, 1985, n° 35.
- 22 Diallo S., Aziz M.A., Larivière M., Diallo J.S., Diop Mar I., and al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of ivermectin and diethylcarbamazine in a placebo controlled study of Senegalese patients with onchocerciasis. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1986 ; 80 : 927-933.
- 23 Diallo S., Larivière M., Diop Mar I., N'Dir O., N'Diaye R., Badiane S., Porta M., Aziz M.A. Conduite au Sénégal des premières études d'efficacité et de tolérance de l'ivermectine dans l'onchocercose humaine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1984, 77 : 196.
- 24 Duke B.O.L., Thylefors B., Rougemont A. Currents views of the treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine citrate and suramin. *Doc. WHO/ONCHO*, 1981 ; N° 156.
- 25 Faligent G. Essai expérimental du Trimélarosan dans le traitement de masse de l'onchocercose. *Bull. semestriel, I.O.T.A.*, 2, 1985.
- 26 Fuglsang H., Anderson J. Side effects of suramin. In research and control of onchocerciasis in the western hemisphere. *PAHO, Scientific publication*, 1974 ; 298 : 54-57.
- 27 Fuglsang H., Anderson J. Collapse during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1974 ; 67 : 72-73.
- 28 Gentillini M., Dants M., Richard-Lenoble D. *Maladies parasitaires*. Baillière édit, Paris, 1981, 291 pages.
- 29 Gentillini M., Duflo B. *Médecine tropicale*. Flammarion édit, Paris, 1984, 620 pages.
- 30 Goodwin L.G. Recent advances in research on filariasis : chemotherapy. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1984 ; 78 : 1-8.

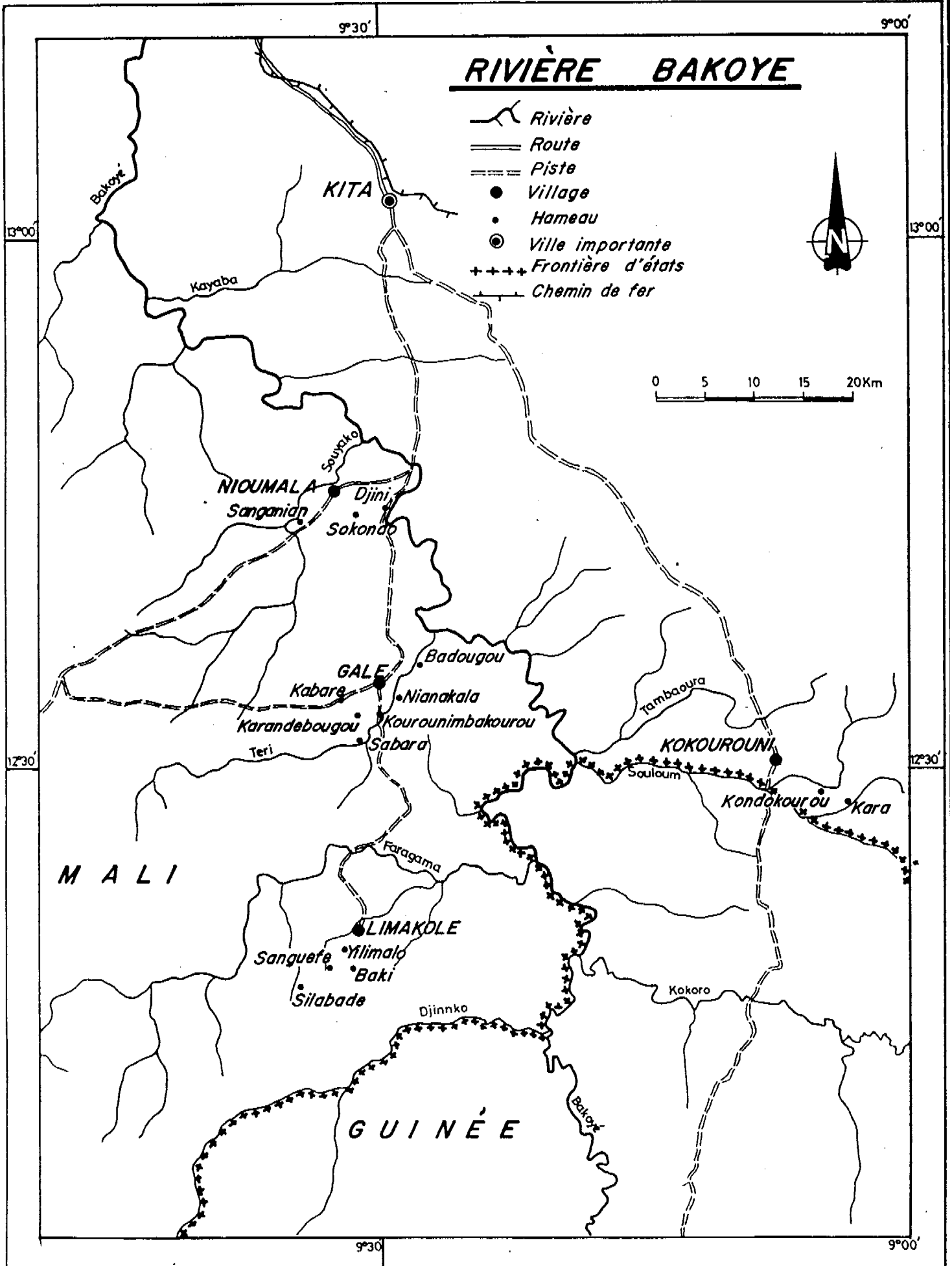
- 31 Greene B.M., Taylor H.R., Cupp E.W., Murphy R.P. and al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis.
The New England Journal of Medicine, 1985 ; 313 : 133-139.
- 32 Hawking F. Diethylcarbamazine : a review of literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections. Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 33 Hawking F. Suramin : a review of literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity and use in the therapy of onchocerciasis .
Doc. OMS/ONCHO, 1978 ; N° 143.
- 34 Jansens P.G. Lutte contre l'onchocercose et soins de santé primaires. Associations improductives ou impérieuses ?
Ophtalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 151-61.
- 35 Juben R. Ambilhar et onchocercose. Essai thérapeutique.
Rapport final VIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1968, Bamako.
- 36 Keïta M.F. Aspects épidémiologiques des filarioses à O. volvulus , W bancrofti , et T. perstans .
Etude de leurs associations en république du Mali.
Thèse médecine, Bamako, 1979.
- 37 Lagadel R.J. Les complications oculaires du traitement dans l'onchocercose.
Document technique O.C.C.G.E., n° 8530 , 1984.
- 38 Larivière M., Aziz M.A., Diallo S., Diop Mar I., Porta . Efficacité et tolérance de l'ivermectine (MK 933) dans l'onchocercose humaine.
Ophtalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 227-33.
- 39 Larivière M., Yingtain P., Aziz M.A., Beauvais B., Weiman D., Deroin F., Ginoux J. and al.
Double-blind study of ivermectin and diethylcarbamazine in African onchocerciasis patients with ocular involvement. Lancet, 1985 ; 2 : 174-177.
- 40 Le Berre R., Philippon B. Lutte contre l'onchocercose : Stratégie, réalisation, futur.
Ophtalmo. tropicale et oncho., Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris, 1982, 139-49.
- 41 Loréal E. Evolution des lésions oculaires onchocerquiennes dans 4 villages sous D.E.C.
Rapport final, XIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1975, Bobo Dioulasso.
- 42 Loréal E., Sow S. Premiers résultats d'un traitement de masse par la DEC d'un village d'hyperendémie onchocerquienne dans la région de Bamako.
Rapport final, XVème conférence technique O.C.C.G.E., 1977, Bobo Dioulasso.
- 43 Mapumba M. Aspects actuels de l'onchocercose oculaire : ses incidences zairoises.
Thèse médecine, Marseille, 1977.
- 44 Metzger P., Chovet M., Loréal E. Lésions chorio-épithéliales initiales dans l'onchocercose oculaire.
In proceeding of International Symposium on fluorescein angiography, 1976.
- 45 Prod'hon J., Lardeux F., Bain O., Hebrard G., Prud'hom J.M. Ivermectin and the reduction of the rate of infection of simuliid in a forest focus of human onchocerciasis.
Ann. Parasitol. Human Comp., 1987 ; 62 : 590-598.

- 46 Quere M.A., Diallo J., Graveline J. Les complications oculaires de l'onchocercose. *Med. Afr. noire*, 1967, **185**, 486-96.
- 47 Rolland A. Résultats après 18 mois d'un traitement de masse par la DEC de 4 villages du foyer onchocerquien de Bamako. Rapport final VIIIème conférence technique O.C.C.G.E., 1968, Bamako.
- 48 Rougemont A., Thylefors B., Ducam M., Prost A., Ranque P., Delmont J. Traitement de l'onchocercose par la suramine à faible dose progressive dans les collectivités hyperendémiques d'Afrique occidentale. 1- Résultats parasitologiques et surveillance ophtalmologique en zone de transmission interrompue. *Bull. OMS*, **58**, 917-22.
- 49 Sacko D., Nimaga K., Soula G., Yingtain P., Serre L., Pichar E., Doumbo O., Ranque P., Ba A. Effets de l'ivermectine sur l'onchocercose oculaire : à propos de 1463 cas en milieu rural. (soumis à publication).
- 50 Sangare M. Tolérance de l'ivermectine (MK 933) en traitement de masse contre l'onchocercose. Thèse médecine, Bamako, 1987.
- 51 Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Flammarion édit, Paris, 1987.
- 52 Soboslay P.T., Newland H.S., White A.T., Erttman K.D., Albrez E.J., Taylor H.R. and al. Ivermectin effects on microfilariae of *Onchocerca volvulus* after a single oral dose in humans. *Trop. Med. Parasitol.*, 1987 ; **38** : 8-10.
- 53 Soula G., Keita M., Sacko D., Sangare M., Doumbo O., Bissan Y., Dembele D., Kodio B., Pichard E., Ranque P. Premier essai de traitement de collectivités rurales atteintes d'onchocercose de savane par l'ivermectine au Mali (soumis à publication).
- 54 Taylor H.R., Murphy R.P., Newland H.S., White A.T., D'Anna S.A., and al. Treatment of onchocerciasis. The ocular effects of ivermectin and diethylcarbamazine. *Arch. Ophthalmol.*, 1986 ; **104** : 863-870.
- 55 Taylor H.R. Recent developments in the treatment of onchocerciasis. *Bull. WHO*, 1984 ; **62** : 509-515.
- 56 Taylor H.R., Greene B.M. Ocular changes with oral and transepidermal diethylcarbamazine therapy of onchocerciasis. *British Journal of Ophthalmology*, 1981 ; **65** : 494-502.
- 57 Taylor H.R., Greene B.M., Langham M.E. Controlled clinical trial of oral and topical diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*, 1980 ; **1** : 943-946.
- 58 Thylefors B., Rollan A. The risk of optic atrophy following suramin treatment of ocular onchocerciasis. *Bull. OMS*, 1979, **57**, 3 : 479-80.
- 59 Toufic N. Essai thérapeutique du TWSB en 1956 à l'I.D.T.A. Rapport final, IIIème conférence technique O.C.C.G.E., 2, 1963, Bobo Dioulasso.

- 60 Traore M.F. Evaluation épidémiologique de l'onchocercose dans 10 villages de la boucle du Baoulé (cercle de Kolokani).
Thèse médecine, Bamako, 1982.
- 61 Yingtain P., Lucot J., Chovet M. Thérapeutique de l'onchocercose oculaire.
Revue Internat. du trachome, 1979, 314, 121.
- 62 Yingtain P., Thillaye B., Le Hoang P., Sainte-Laudy J., Chandénier J., Faure J.P. Sensivity of patients with ocular onchocerciasis to filarial antigen and retinal autoantigen.
4th International symposium on immunology and immunopathology of the eye, May 2th-4th, Padoue, 1986.
- 63 Yingtain P., Thillaye B., Karpouza S., Faure J.P. Longitudinal study of microfilarial infestation and humoral immune response to filarial and retinal antigen in onchocerciasis patients with ivermectine.
Association for eye research. Twenty eight meeting, September 16 th-19th, Louvain, 1987.
- 64 Yingtain P., Pichard E., Ginoux J., Coulibaly M., Bissan Y., Ranque P., Thillaye B.
Ivermectine et onchocercose humaine. A propos d'une étude portant sur 234 onchocerquiens en République du Mali. Bull. Soc. Path. Ex., 1988 ; 81 : 260-70.
- 65 White A.T., Newland H.S., Taylor H.R., Erttman K.D. and al. Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of onchocerciasis.
Journal of Infectious diseases, 1987 ; 156 (3) : 463-470.

ANNEXES

- I- Situation géographique du Haut-Bakoye**
- II - Symptomatologie fonctionnelle (recueil des données)**
- III- Examen clinique (recueil des données)**
- IV- Examen dermatologique (recueil des données)**
- V- Chronogramme des interventions**
- VI- Données de base avant traitement**
- VII- Evolution des microfilaires dermiques et oculaires**
- VIII- Evolution et intensité des symptômes**
- IX- Evolution des paramètres biologiques**
- X- Modifications des tests hépatiques**



* Score: 1 = Normal
 2 = Anormal
 D = Droit
 G = Gauche } si nécessaire
 Remplissez la case voulue!

ANNEXE 3

N° du malade

B: Tableau synoptique pour l'examen physique général

CGP 6140-2

Jours →	0	1	2	3	4	6	8	10	30	60	180	364	Remarques
Poids (kg)													
Volume des urines en 24 h (l)													
● Température (°C)													
● Pouls (puls./min.)													
Tension artér. (mmHg)													
— décub. (syst./diast.)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
— debout (syst./diast.)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
* Auscultation cardiaque													
Rythme respiratoire													
Expans./min.													
* Auscultation thoracique	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	
* Palpation abdominale													
* Palpation des reins													
* Oreilles													
* Réflexes ostéotendineux													
* Force													
* Sensibilité													
* Coordination													
* Romberg													
* Nerfs crâniens													
* Etat mental													
* Cavité buccale													
Autres													

PS: Pour la peau, les ganglions lymphatiques et les yeux, voir les tableaux synoptiques E et F-K.

● Matin et soir, du jour 0 au jour 10.

□ N° du malade

E: Tableau synoptique pour la peau, les ganglions lymphatiques et les nodules (complétant le tableau synoptique B)

CGP 6140-2

0 = Absence lymph. + nodule: G = Gauche
 1 = Discret 0 = Non dou.
 2 = Modéré 1 = Doul.
 3 = Sévère 2 = Augm. volume
 3 = Doul. + augm. volume

	Jours →		0		1		2		3		4		6		8		10		30		60		180		364		
			siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	siège	score	
Peau: * (indiquer le siège)																											
Excoriation																											
Papules																											
Œdème																											
Urticaire																											
Autres, spécifier																											
Remarques																											
Ganglions lymphatiques *																											
Cervicaux	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D
Sous-maxillaire																											
Axillaire																											
Epitrochléen																											
Inguinaux																											
Fémoraux																											
Autres, spécifier																											
Remarques																											
Nodules *																											
Tête																											
Paroi thoracique																											
Crête iliaque																											
Trochanter																											
Sacrum																											
Genou																											
Autres																											
Remarques																											

Voir tableau synoptique D pour les nodules

Voir tableau synoptique D pour les nodules

Voir tableau synoptique D pour les nodules

ANNEXE V - CHRONOGRAMME DES INTERVENTIONS - page 1

GROUPE IV	Exam. avant trait.	MALADES HOSPITALISES										SUIVI AMBULATOIRE							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	60	120	127	180	365		
CLINIQUE & TRAITEMENT																			
Anamnèse	X																		
Symptomatologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen physique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration du médicament		X				X													
Effets secondaires		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Affections/trait. concomitant	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EXAMENS DE LABORATOIRE																			
Hématologie	X			X		X													
Biochimie	X																		
Biopsies cutanées exsangues	X		X			X	X												
Examen des urines	X			X		X													
Examens des selles	X			X		X													
Recherche des nodules	X																		
Nodules																			
Inspection des nodules																			
Rapport d'histologie																			
BILAN OPHTHALMOLOGIQUE	X		X		X				X										
ECG	X	X		X															
RADIO THORACIQUE	X																		
PHARMACOCINETIQUE		X	X								X								

DATES J1 : 27/01/88 - J60 : 1/04/88 - J120 : 27/05/88 - J180 : 29/07/88 - J365 : 24/02/89

ANNEXE V - CHRONOGRAMME DES INTERVENTIONS - page 2

GROUPE V	Exam. avant trait.	MALADES HOSPITALISES								SUIVI AMBULATOIRE			
		0	1	2	3	4	6	8	60	180	187	365	
Jour													
CLINIQUE & TRAITEMENT													
Anamnèse	X												
Symptomatologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen physique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration du médicament		X											
Effets secondaires		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Affections/trait. concomitant	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EXAMENS DE LABORATOIRE													
Hématologie	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biopsies cutanées exsangues	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen des urines	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examens des selles	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biopsie de muqueuse rectale									X	X	X	X	X
Recherche des nodules	X												
Nodules													
Inspection des nodules													
Rapport d'histologie													
BILAN OPHTALMOLOGIQUE	X			X									
ECG	X												
RADIO THORACIQUE	X												

DATES J1 : 28/04/88 - J60 : 23/04/88 - J180 : 28/10/88 - J365 : prévu fin avril 89.

DONNEES DE BASE AVANT TRAITEMENT	Groupe IVa 1200 mg x 2 (6 sujets)	Groupe IVb 1200 mg x 2 (6 sujets)	Groupe V 20 mg/Kg (35 sujets)	Sujets exclus (8 sujets)
ETAT GENERAL				
Age *	30,8 (20-42)	33,8 (16-55)	30,4 (15-54)	30,5 (16-42)
Poids *	55,1 (50-60)	59,7 (52-75)	56,8 (36-70)	56,1 (43-67)
Température *	36 (35,5-36,7)	36,7 (36-37,5)	37,3 (37-37,8)	36,7 (36-37,2)
Tension art. systolique (couché)*	13,1 (11-17)	13 (12-14)	12,5 (10-18)	12,5 (10-14)
Tension art. systolique (debout)*	13 (10-18)	13 (12-15)	12,1 (9-19)	11,9 (9-14)
Electrocardiogramme anormal**	3 (50%)	1 (16,6%)	8 (23%)	2 (25%)
PEAU & GANGLIONS				
Onchodermite **	4 (66%)	5 (83%)	11 (31%)	5 (62%)
Densité microfilarienne ***	10,2 (2,1-25,6)	4,7 (1,2-21,8)	10,2 (0,05-76)	8,8 (0,28-113)
Nombre total de nodules	27	19	184	51
Adénopathies (sauf inguinales)**	4 (66,6%)	1 (17%)	17 (48,5%)	5 (62,5%)
FONCTION VISUELLE				
Acuité $\leq 3:10$ (baisse unilat.) **	0	2 (33%)	7 (20%)	4 (50%)
Acuité $\leq 3:10$ (baisse bilat.) **	0	0	0	0
Champs visuel $20 - 10 d^{\circ}$ ***	1 (17%)	0	3 (9%)	1 (12%)
Champs visuel $< 10 d^{\circ}$ **	0	2 (33%)	0	3 (37%)
Réflexe pupillaire anormal **	1 (17%)	1 (17%)	2 (6%)	2 (25%)
Mobilité oculaire anormale **	0	0	1 (3%)	0
SEGMENT ANTERIEUR				
mf chambre ant.***	2,4 (0-60)	0,44 (0-8)	4,6 (0-65)	4,4 (0-75)
mf cornéennes (vivantes) **	0	1 (17%)	0	0
mf cornéennes (mortes) **	0	1 (17%)	10 (28,5%)	3 (37,5%)
Opacités ponctuées **	1 (17%)	0	24 (68,5%)	5 (62,5%)
Kératite sclérosante **	0	0	4 (11%)	2 (25%)
SEGMENT POSTERIEUR				
Disque optique anormal **	2 (33%)	2 (33%)	12 (34%)	5 (62%)
Macula anormale **	3 (50%)	1 (17%)	9 (26%)	4 (50%)
Rétine périph. anormale **	1 (17%)	0	4 (11%)	3 (37%)

(*) moyenne arithmétique (valeurs mini-maxi)

(**) prévalence absolue (relative)

(***) moyenne géométrique (valeurs mini-maxi)

DONNEES DE BASE AVANT TRAITEMENT	Groupe IVa 1200 mg x 2 (6 sujets)	Groupe IVb 1200 mg x 2 (6 sujets)	Groupe V 20 mg/Kg (35 sujets)	Sujets exclus (8 sujets)
BILAN HEMATOLOGIQUE				
Hémoglobine g/100ml	15 (12,2-17,3)	15 (12,8-16,5)	13,6(11,9-15,3)	12,6 (10,3-15,3)
Volume globulaire moyen μ 3	91 (86,7-96,4)	91 (81,5-96,5)	87,7 (75-97)	84,3 (64-103)
Leucocytes x100	82 (58-108)	77 (64-99)	79 (47-131)	73,7 (49-93)
Granulocytes neutrophiles x100	27,7 (12-39)	23,8 (17-34)	24,8 (7,2-55)	30 (12,5-66,6)
Granulocytes éosinophiles x10	235 (81-484)	220 (79-425)	166 (47-686)	1374 (335-2184)
Lymphocytes x100	28 (7-38)	26 (23,7-29,7)	33,8 (12-82,5)	34,6 (21-46,6)
Thrombocytes x1000	202 (119-265)	220 (198-244)	199 (104-354)	224 (135-344)
VS >100mm 1ère h. *	1 (17%)	0	2 (5,7%)	2 (25%)
FONCTION RENALE				
Urée mmol/l	5,4 (4,7-5,9)	5,6 (4,8-7,9)	4,4 (1,67-7,6)	5 (3,6-6,5)
Créatinine μ mol/l	93 (75,5-111)	85 (68-104)	92,5 (21-135)	85,2 (55-114)
Sodium	138 (137-140)	139 (137-141)	139,4 (135-145)	139,2 (137-142)
Potassium	4,1 (3,8-4,4)	4,4 (4,1-4,9)	4,4 (3,6-5,0)	4,5 (4,0-5,0)
FONCTION HEPATIQUE				
Bilirubine μ mol/l	14,5 (6-31)	11 (6-17)	19,7 (5-45)	12,1 (6-17)
Transaminase SGOT UI/l	17 (5-34)	20,5 (15-29)	15,2 (8-27)	27 (11-70)
Transaminase SGPT UI/l	20,8 (8-35)	23 (13-34)	14 (7-33)	25,7 (14-68)
Phosphatases alcalines UI/l	190 (136-222)	209 (119-473)	135 (74-183)	286 (131-565)
PARASITO SELLES & URINES				
Nématodoses intestinales *	0	0	22 (62,8%)	4 (50,0%)
Schistosoma mansoni *	1 (16,6%)	0	27 (77,1%)	5 (62,5%)
Schistosoma haematobium *	0	0	6 (17,1%)	0

Les données hématologiques et biochimiques sont résumées par la moyenne arithmétique.(valeurs mini-maxi)
(*) prévalence absolue (relative)

ANNEXE VII- EVOLUTION DES CHARGES MICROFILARIENNES - page 1

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE DERMIQUE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	2,14	25,66	10,20	-	-
3	0,04	0,22	0,12	1,2%	0
7	0,00	0,26	0,05	0,1%	4
10	0,00	0,38	0,05	0,1%	5
60	0,05	0,85	0,25	2,4%	0
120	0,00	2,57	0,95	9,3%	1
180	0,48	4,34	1,35	13,2%	0
365	0,30	5,57	1,97	19,3%	

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE DERMIQUE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	1,20	21,80	4,77	-	-
3	0,34	25,60	3,40	71%	0
7	0,00	0,00	0,00	0%	6
10	0,00	0,13	0,02	0,4%	5
60	0,00	0,33	0,13	2,7%	2
120	0,00	1,54	0,57	12%	1
180	0,12	8,54	1,25	26%	0
365	0,00	9,17	1,42	30%	1

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE DERMIQUE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0,05	75,92	10,17	-	-
4	0,00	56,35	3,32	32,6%	4
8	0,00	55,33	2,73	26,8%	4
60	0,00	102,00	4,82	47,4%	4
180	0,00	59,16	4,63	45,5%	3

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg /Kg à jeun

(1) moyenne géométrique de 4 biopsies cutanées rapportées au mg de peau.

(2) par rapport à J0 selon $(Jx/J0) \times 100$, avec $J0 = 100\%$.

ANNEXE VII- EVOLUTION DES CHARGES MICROFILARIENNES - page 2

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE OCULAIRE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0	60	2,37	-	-
2	0	0	0	0,0%	3
4	0	0	0	0,0%	3
8	0	0	0	0,0%	3
60	0	3	0,9	38,0%	0
120	0	15	1,2	50,6%	0
180	0	11	0,51	21,5%	2
365	0	25	0,72	30%	2

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE OCULAIRE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0	8	0,44	-	-
2	0	0	0,00	0,0%	1
4	0	7	0,41	93,0%	1
8	0	0	0,00	0,0%	1
60	0	5	0,70	159,0%	0
120	0	1	0,40	91,0%	0
180	0	1	0,12	27,0%	1
365	0	0	0,00	0,0%	1

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE OCULAIRE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0	65	4,66	-	-
3	0	26	2,64	56,6%	4
6	0	19	1,80	38,6%	7
60	0	60	3,60	77,2%	5
180	0	55	3,73	80,0%	6

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg /Kg à jeun

(1) moyenne géométrique des microfilaries dans la chambre antérieure des 2 yeux

(2) par rapport à J0 selon $(Jx/J0) \times 100$, avec $J0 = 100\%$.

ANNEXE VII- EVOLUTION DES CHARGES MICROFILARIENNES - page 3

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE DERMIQUE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0,28	12,65	2,46	-	-
3	0,06	10,74	2,54	103%	0
7	0,00	12,87	2,04	83%	1
10	0,23	26,41	3,09	126%	0
60	0,00	15,22	1,81	74%	1
120	0,05	28,76	4,39	178%	0
180*	0,13	17,00	2,37	96%	0
365**	0,00	0,205	0,1	4%	1

TEMOINS GROUPE IV (3 sujets) * traitement par ivermectine ** un absent

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE DERMIQUE (1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	2,44	113,37	20,30	-	-
4	11,89	137,42	32,28	159%	0
8	7,47	139,00	32,60	160%	0
60	11,03	140,30	41,83	206%	0
180	2,08	61,42	13,80	68%	0

TEMOINS GROUPE V (5 sujets)

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE OCULAIRE(1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0	9	1,15	-	-
3	0	1	0,26	22,6%	0
7	0	7	1,00	87%	0
10	0	0	0,00	0%	1
60	0	1	0,58	50,4%	0
120	0	1	0,60	52%	0
180*	0	4	0,70	61%	0
365**	0	0	0,00	0%	1

TEMOINS GROUPE IV (3 sujets) * traitement par ivermectine ** un absent

JOURS	CHARGE MICROFILARIENNE OCULAIRE(1)			CHARGE RESIDUELLE (2)	SUJETS NEGATIVES
	minimale	maximale	moyenne		
0	0	75	8,5	-	-
3	0	27	9,9	116%	0
6	0	28	10,0	117%	0
60	0	20	5,7	67%	0
180	0	60	15,03	177%	0

TEMOINS GROUPE V (5 sujets)

ANNEXE VIII - INTENSITE DES REACTIONS SECONDAIRES - page 1

CEPHALEE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	1	1	2	1	3	-	1	1	-	-	1
Modéré	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

CEPHALEE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

CEPHALEE	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	4	5	4	3	1	2	-
Modéré	3	1	2	2	1	1	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

FIEVRE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

FIEVRE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	2	1	1	-	-	1	-	-	-
Modéré	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

FIEVRE	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	-	-	-	3	-	-	-
Modéré	-	-	1	6	3	-	-
Sévère	-	-	1	1	-	1	1

Groupe V (35 sujets)

ANNEXE VIII - INTENSITE DES REACTIONS SECONDAIRES - page 2

PRURIT	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	1	1	2	2	4	2	3	2	-	1	-
Modéré	-	3	4	4	2	1	-	1	1	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

PRURIT	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	1	3	2	3	1	2	4	2
Modéré	-	-	1	1	1	2	1	3	-	1	-
Sévère	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

PRURIT	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	6	6	8	7	15	19	9
Modéré	3	5	16	18	6	1	1
Sévère	-	1	4	2	-	-	0

Groupe V (35 sujets)

ERUPTION	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

ERUPTION	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

ERUPTION	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	1	-	2	6	5	5	2
Modéré	1	1	8	10	5	4	4
Sévère	-	-	1	2	2	-	-

Groupe V (35 sujets)

ANNEXE VIII - INTENSITE DES REACTIONS SECONDAIRES - page 3

ARTHRALGIES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

ARTHRALGIES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

ARTHRALGIES	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	2	-	-	-	1	-	-
Modéré	4	4	3	2	-	1	2
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

VERTIGES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	5	5	2	-	-	-	-	-
Modéré	-	4	5	1	-	1	-	1	-	-	-
Sévère	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Romberg +	-	1	4	4	2	1	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

VERTIGES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	2	1	1	1	1	1	-	2	1	1
Modéré	-	-	2	1	1	1	1	1	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Romberg +	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

VERTIGES	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	1	5	8	6	4	-	-
Modéré	-	3	9	-	-	-	-
Sévère	-	1	2	-	-	-	-
Romberg +	-	-	1	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

ANNEXE VIII - INTENSITE DES REACTIONS SECONDAIRES - page 4

DIARRHEES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

DIARRHEES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

DIARRHEES	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	-	1	-	1	-	-	-
Modéré	1	1	-	-	1	1	1
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

DYSENTERIE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

DYSENTERIE	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

DYSENTERIE	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	1	1	-	-	-	1	-
Modéré	2	1	-	1	2	2	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

NAUSEES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

NAUSEES	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

NAUSEES	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	1	1	1	-	-	-	-
Modéré	-	1	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

VOMISSEMENT	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Groupe IV a (6 sujets)

VOMISSEMENT	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Discret	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Groupe IV b (6 sujets)

VOMISSEMENT	J0	J1	J2	J3	J4	J6	J8
Discret	-	-	-	-	-	-	-
Modéré	-	-	-	1	-	-	-
Sévère	-	-	-	-	-	-	-

Groupe V (35 sujets)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	4,66	5,99	5,84	5,43	0,57	-
2	3,20	9,10	6,41	5,74	2,17	1
3	2,94	9,11	6,60	5,96	2,53	2
6	2,84	6,36	4,51	4,41	1,23	-
7	2,91	7,79	5,65	5,45	2,08	-
10	1,82	5,25	4,89	4,03	1,35	-

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	4,80	7,99	4,89	5,59	1,25	1
2	3,04	7,00	6,60	5,50	1,65	-
3	2,84	6,86	6,60	5,50	1,66	-
6	3,79	7,04	5,27	5,23	1,08	-
7	3,64	7,61	6,41	5,80	1,66	-
10	1,23	3,24	2,80	2,35	0,86	-

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	1,67	7,66	4,13	4,37	1,50	-
4	2,88	8,26	4,70	5,02	1,42	1
8	2,62	7,38	4,89	4,90	1,08	-
60	1,14	7,56	3,94	4,09	1,92	-

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : UREE

UNITE : mmol/l

VALEURS NORMALES : 2,5 à 7,8

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 2

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	75,5	111,2	97,9	93,2	15,6	-
2	92,4	128,6	101,7	105,5	13,8	1
3	93,8	130,3	101,7	107,1	15,8	2
6	75,3	119,6	101,7	95,7	16,0	-
7	79,0	108,0	94,1	92,2	9,5	-
10	91,3	118,0	109,3	109,5	9,8	-

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	68,4	104,1	90,3	85,0	14,0	-
2	68,7	115,4	105,5	99,9	17,5	-
3	66,4	118,9	101,7	98,0	18,5	-
6	91,0	124,8	101,7	101,8	12,5	1
7	74,0	104,0	94,1	89,3	11,6	-
10	84,0	115,6	109,3	103,0	12,6	-

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	21	135	105,5	92,5	14,0	11
4	25	150	109,3	107,9	21,3	11
8	94	189	151,0	149,0	17,7	34
60	69	150	101,7	103,3	10,3	9

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : CREATININE

UNITE : micromole /l

VALEURS NORMALES : 70 à 120

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 3

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	137	140	138,8	138	1,2	-
2	136	141	139,6	139	2,0	-
3	139	144	142,8	142	2,1	-
6	138	143	141,2	140	1,6	-
7	137	140	138,0	138	0,9	-
10	136	141	139,6	139	1,8	-

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	137	141	138,8	139	1,3	-
2	140	142	141,2	141	0,9	-
3	140	146	143,6	143	2,1	1
6	134	143	142,0	140	3,3	-
7	137	140	141,2	140	1,6	-
10	137	141	139,6	139	1,4	-

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	135	147	139,6	139	2,3	1
4	133	143	138,8	138	2,9	5
8	134	143	139,6	139	2,1	1
60	132	146	139,6	140	3,9	6

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : SODIUM

UNITE : milliéquivalent /l

VALEURS NORMALES : 135 à 145

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 4

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	3,8	4,4	4,3	4,1	0,2	-
2	4,1	4,5	4,3	4,2	0,1	-
3	4,0	4,6	4,3	4,2	0,2	-
6	4,1	5,0	4,6	4,6	0,3	3
7	4,0	4,6	4,4	4,3	0,2	-
10	3,5	4,2	3,7	3,8	0,2	-

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	4,1	4,9	4,4	4,4	0,3	2
2	4,0	4,4	4,1	4,1	0,1	-
3	3,8	4,3	4,3	4,2	0,2	-
6	4,3	5,0	4,4	4,4	0,2	1
7	4,1	4,6	4,4	4,3	0,1	-
10	3,4	4,5	3,8	3,8	0,3	1

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	3,6	5,0	4,3	4,3	0,4	15
4	3,0	5,0	4,0	4,0	0,4	6
8	3,7	4,7	4,1	4,1	0,2	-
60	3,0	4,7	4,1	4,1	0,3	-

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : POTASSIUM

UNITE : milliéquivalent /l

VALEURS NORMALES : 3,6 à 4,6

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	6	31	12,4	14,5	8,6	1
2	5	27	17,4	15,2	9,3	1
3	5	34	17,4	16,8	11,5	2
6	11	33	12,4	16,2	8,4	1
7	7	26	12,4	11,7	7,2	1
10	?	?	?	?	?	?

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	6	17	12,4	11,0	3,7	-
2	11	19	17,4	14,7	2,9	-
3	10	18	17,4	14,3	3,3	-
6	13	43	12,4	20,5	11,9	1
7	6	15	7,5	9,8	4,1	-
10	?	?	?	?	?	?

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	5	45	17,4	19,8	8,5	5
4	11	23	17,4	16,3	3,3	-
8	8	23	17,4	14,7	3,3	-
60	5	28	17,5	11,2	5,8	1

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : BILIRUBINE

UNITE : micromole /l

VALEURS NORMALES : <17 selon fournisseur ou <25 selon SIEST et col.

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	5	34	18,4	17,0	9,4	-
2	14	24	18,4	16,6	3,6	-
3	14	24	18,4	17,2	3,6	-
6	13	26	18,4	20,6	4,8	-
7	18	30	27,4	24,0	4,4	-
10	13	48	27,4	25,5	11,7	1

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	15	29	18,4	20,5	5,9	-
2	10	30	27,4	21,3	7,0	-
3	12	29	27,4	20,5	6,1	-
6	13	74	27,4	36,2	23,0	2
7	12	70	27,4	30,2	20,8	2
10	12	24	18,4	16,8	4,2	-

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	8	27	18,4	15,2	4,0	-
4	8	50	18,4	19,3	9,1	4
8	8	37	18,4	15,4	6,1	2
60	10	50	18,4	18,5	7,9	3

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : TRANSAMINASES SGOT

UNITE : UI /l

VALEURS NORMALES : 8 à 35

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 7

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	8	35	18,4	20,8	10,5	-
2	13	25	27,4	20,0	5,0	-
3	16	29	18,4	20,6	4,8	-
6	15	37	25,4	23,5	8,9	-
7	17	40	27,4	27,8	9,4	-
10	13	81	27,4	35,8	23,5	1

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	13	34	18,4	23,0	8,3	-
2	16	25	27,4	22,8	3,5	-
3	15	35	27,4	24,3	7,5	-
6	12	84	36,3	40,2	27,6	2
7	11	97	36,3	40,2	31,3	2
10	14	74	27,4	30,0	22,2	1

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	7	33	9,5	14,0	5,6	-
4	8	57	18,4	20,8	12,7	3
8	6	113	18,4	19,4	18,6	2
60	5	49	18,4	18,3	9,5	1

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : TRANSAMINASES SGPT

UNITE : UI /l

VALEURS NORMALES : 8 à 45

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 8

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	136	222	215,8	189,8	38,3	1
2	128	236	198,8	180,6	41,1	1
3	117	232	190,3	173,2	43,2	1
6	136	235	198,8	186,3	39,6	1
7	117	245	207,3	187,7	49,1	1
10	128	235	207,3	174,3	47,6	1

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	119	473	190,3	209,7	132,5	1
2	130	320	173,3	189,1	69,8	1
3	117	399	164,8	190,5	104,9	1
6	120	394	198,8	212,6	94,9	1
7	123	378	190,3	194,5	94,6	1
10	128	327	198,8	214,5	78,7	2

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	74	183	139,3	135,2	27,3	-
4	75	495	130,8	167,4	104,5	6
8	90	425	156,3	166,7	73,9	5
60	112	528	147,8	202,3	116,0	9

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : PHOSPHATASES ALCALINES

UNITE : UI /l

VALEURS NORMALES : 80 à 220

ANNEXE IX - EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES - page 9

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	12,2	18,3	15,6	15,3	2,0	-
3	11,6	16,4	14,4	14,1	1,7	-
6	12,1	16,6	14,4	14,4	1,4	-
10	11,4	16,4	15,0	14,3	1,7	-
60	11,2	16,9	13,6	13,8	1,9	-
120	11,3	16,2	14,4	14,1	1,6	-

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	12,8	16,5	15,3	14,9	1,4	-
3	12,1	16,6	15,0	13,7	1,7	-
6	12,2	16,7	14,4	14,4	1,7	-
10	12,4	16,0	13,8	13,9	1,5	-
60	11,7	15,8	13,8	13,7	1,5	-
120	13,0	15,3	13,6	13,8	0,9	-

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	11,9	15,3	13,6	13,6	0,9	-
4	11,3	16,2	13,8	13,7	1,2	-
8	11,2	16,8	13,2	13,2	1,4	-
60	11,1	14,9	13,8	13,5	0,9	-

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : HEMOGLOBINE

UNITE : gr /100 ml

VALEURS NORMALES : 12 à 18

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	86,7	96,4	91,6	90,8	3,3	-
3	78,6	94,1	89,6	88,7	6,0	-
6	78,3	94,4	90,3	88,8	5,6	-
10	79,2	93,2	90,3	88,5	4,8	-
60	82,7	93,8	88,2	88,5	4,0	-
120	78,3	91,5	89,6	87,5	4,9	-

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	86,7	81,5	96,5	93,7	91,0	5,8
3	78,6	87,2	95,4	94,2	90,1	3,6
6	78,3	81,5	96,5	89,5	89,6	5,4
10	79,2	81,9	96,9	90,2	89,7	5,7
60	82,7	81,2	95,4	90,2	88,5	5,3
120	78,3	80,0	96,2	90,9	88,5	6,0

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	74,8	97,0	88,2	87,7	6,5	-
4	75,2	98,2	88,2	87,8	6,8	-
8	75,0	98,2	88,9	88,0	6,9	-
60	74,8	97,7	87,5	87,1	6,8	-

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : VOLUME GLOBULAIRE MOYEN

UNITE : micron 3

VALEURS NORMALES : 75 à 98

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	58	108	86,0	82	1,7	1
3	69	190	101,6	111	4,7	3
6	68	114	97,7	89	1,9	2
10	76	207	152,3	145	4,9	5
60	53	93	86,0	72	1,9	-
120	58	90	78,2	74	1,4	-

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	64	99	70,4	77	1,4	-
3	46	111	74,3	71	2,3	1
6	55	109	70,4	73	2,0	1
10	68	158	93,8	101	3,2	2
60	53	79	66,5	66	0,8	-
120	4,3	77	66,5	63	1,3	-

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	47	131	74,3	79,0	2,2	6
4	50	207	78,2	94,0	3,8	12
8	50	160	97,7	93,0	3,0	15
60	46	113	78,2	78,0	1,9	7

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : LEUCOCYTES

UNITE : nombre /mm³ (x 100)

VALEURS NORMALES : 40 à 100

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	12,2	38,9	31,5	27,7	10,8	1
3	19,4	93,1	46,5	54,3	28,6	2
6	18,4	41,0	25,5	27,4	8,3	-
10	19,0	93,1	70,5	59,3	26,2	3
60	13,2	55,2	37,5	32,8	15,5	1
120	17,1	51,3	34,5	32,0	12,0	1

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	16,6	33,8	22,5	23,8	6,8	1
3	14,8	48,8	16,5	24,3	18,0	1
6	12,2	58,6	25,5	32,3	18,0	1
10	26,2	74,3	40,5	44,1	17,7	1
60	14,3	46,7	28,5	29,7	13,0	1
120	17,2	53,9	25,5	30,3	13,2	1

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	7,2	55,3	22,5	24,8	10,6	1
4	6,1	159,4	31,5	48,7	40,2	4
8	7,1	58,3	22,5	27,0	12,3	2
60	6,7	40,0	16,5	17,6	7,3	7

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : GRANULOCYTES NEUTROPHILES

UNITE : nombre /mm³ (x 100)

VALEURS NORMALES : 18 à 70

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	812	4840	2550	2348	1457	6
3	120	8360	3150	3512	2609	5
6	884	4171	3750	2900	1351	6
10	3190	8602	6750	5933	1988	6
60	159	1209	450	557	361	4
120	174	630	450	401	187	3

GROUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	792	4257	1950	2202	1129	6
3	966	6068	2250	2874	2000	6
6	935	2180	1950	1802	457	6
10	1972	5372	3750	3723	1282	6
60	192	2691	1050	1200	1132	4
120	195	924	750	540	283	3

GROUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART- TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	47	6858	1350	1658	1558	34
4	68	4545	1350	1559	1236	34
8	285	8760	2850	3155	2245	34
60	230	4428	1950	2071	1131	34

GROUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : GRANULOCYTES EOSINOPHILES

UNITE : nombre /mm³

VALEURS NORMALES : 50 à 300

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	7,0	38,0	31,5	27,9	10,8	-
3	13,1	38,7	19,5	20,8	9,3	-
6	25,2	36,8	31,5	30,7	4,6	-
10	19,8	43,5	25,5	26,5	8,8	1
60	18,0	43,7	34,5	32,2	8,8	1
120	19,7	57,6	40,5	36,6	12,6	2

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	23,7	29,7	25,5	26,3	2,3	-
3	9,1	31,0	16,5	17,4	11,6	1
6	9,9	32,7	28,5	20,9	10,0	1
10	15,4	30,0	19,5	19,7	5,3	-
60	13,4	36,4	22,5	21,4	9,0	1
120	20,6	41,8	25,5	27,4	8,0	1

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	12,6	82,5	31,5	33,8	13,9	8
4	11,3	66,2	25,5	27,2	11,6	3
8	14,8	61,7	25,5	30,7	12,2	7
60	15,4	65,5	37,5	37,1	10,2	13

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : LYMPHOCYTES

UNITE : nombre /mm³ (x 100)

VALEURS NORMALES : 15 à 40

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	119	265	217	202	57,9	-
3	106	245	228	208	50,4	-
6	135	266	240	227	47,3	-
10	142	304	261	249	56,1	-
60	112	271	223	212	54,0	-
120	111	244	212	200	47,0	-

GRUPE IV a (6 sujets) : 1200 mg après repas (J1) et 1200 mg à jeun (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	198	244	217	220	17,4	-
3	162	274	217	204	43,4	-
6	166	271	223	223	35,6	-
10	187	305	245	240	40,8	-
60	129	242	223	199	42,5	-
120	112	276	201	202	60,2	-

GRUPE IV b (6 sujets) : 1200 mg à jeun (J1) et 1200 mg après repas (J5)

JOURS	VALEUR MINIMUM	VALEUR MAXIMUM	MEDIANE	MOYENNE	ECART-TYPE	SUJETS HORS NORMES
0	104	354	190	199	54,4	-
4	110	356	196	203	58,8	-
8	134	358	223	227	51,6	-
60	132	370	218	222	58,8	-

GRUPE V (35 sujets) : 20 mg/Kg à jeun

PARAMETRE : THROMBOCYTES

UNITE : nombre /mm³ (x1000)

VALEURS NORMALES : 160 à 400

ANNEXE X - MODIFICATIONS DES TESTS HEPATIQUES - page 1

Groupe IV : 1200 mg à J1 et J5 (12 sujets)

N° PATIENT	VALEURS NORMALES	PARAMETRES	JOURS						
			0	2	3	6	7	10	60
31	9-35 UI/L 8-45 UI/L < 25 µmol/L 80-220 UI/L	SGOT	-	-	-	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	25,4	26,4	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	-	-
		MF/mg peau *	18,2	0,08	0,09	0	0,23	2,57	5,57
32		SGOT	-	-	-	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	294	-
		MF/mg peau	21,8	0,34	0	0	0,33	1,54	9,17
33		SGOT	-	-	-	-	-	48	-
		SGPT	-	-	-	-	-	81	-
		BILIRUBINE	31,5	27,2	34,3	33	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	-	-
		MF/mg peau	25,7	0,04	0	0	0,16	0,35	0,3
36		SGOT	-	-	-	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	263	-
		MF/mg peau	1,23	0,45	0	0	0	0,24	0,06
38		SGOT	-	-	-	54	32	-	-
		SGPT	-	-	-	63	53	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	43,3	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	-	-
		MF/mg peau	5,19	25,6	0	0,13	0,3	0,87	1,38
44		SGOT	-	-	-	74	70	-	-
		SGPT	-	-	-	84	97	74	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-	-	-	-
		MF/mg peau	12,5	2,58	0	0	0	0	1,12

(*) MF/mg peau : densité microfilarienne moyenne

ANNEXE X - MODIFICATIONS DES TESTS HEPATIQUES - page 2

GRUPE V : 20 mg/Kg à jeun (35 sujets)

N° PATIENT	VALEURS NORMALES	PARAMETRES	JOURS			
			0	4	8	60
45	9-35 UI/L 8-45 UI/L < 25 µmol/L 80-220 UI/L	SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	364	-	339
		MF/mg peau *	32,11	1,99	0,94	9,65
47		SGOT	-	50	-	-
		SGPT	-	57	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	312	300	446
		MF/mg peau	47,8	0,6	3,9	5,9
48		SGOT	-	-	37	-
		SGPT	-	-	46	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	18,5	19,1	23,5	0,57
52		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	336	-	528
		MF/mg peau	62,7	0,7	1,96	7,56
54		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	38	-	-	25
		PAL	-	-	381	-
		MF/mg peau	7,06	0,63	0,13	0,94
55		SGOT	-	31	-	-
		SGPT	-	50	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	17,7	0,63	0,13	0,94
56		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	306
		MF/mg peau	42,8	54,3	24,7	76,3
57		SGOT	-	-	32	-
		SGPT	-	55	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	450	-	416
		MF/mg peau	34,8	0,84	0,22	1,53
58		SGOT	-	34	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	75,9	14,3	0,2	26,2

(*) MF/mg peau : densité microfilarienne moyenne

ANNEXE X - MODIFICATIONS DES TESTS HEPATIQUES - page 3

GRUPE V : 20 mg/Kg à jeun (suite et fin)

N° PATIENT	VALEURS NORMALES	PARAMETRES	JOURS			
			0	4	8	60
59	9-35 UI/L 8-45 UI/L < 25 µmol/L 80-220 UI/L	SGOT	-	-	-	50
		SGPT	-	-	-	49
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	295	425	346
		MF/mg peau *	6,3	1,58	0	0
60		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	290
		MF/mg peau	0,17	0,09	0,44	0,92
61		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	495	-	483
		MF/mg peau	58,4	40,8	39,9	60,5
62		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	238	-	-
		MF/mg peau	10,4	5,1	5,5	15,3
65		SGOT	-	-	-	32
		SGPT	-	52	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	227	-
		MF/mg peau	14,1	36,2	26,7	34,7
66		SGOT	-	39	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	65,1	4,9	2,61	26,7
69		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	81	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	2,4	0,24	0,37	1,15
70		SGOT	-	-	-	34
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	-
		MF/mg peau	19,2	0,46	2,17	6,58
71		SGOT	-	-	-	-
		SGPT	-	-	-	-
		BILIRUBINE	-	-	-	-
		PAL	-	-	-	226
		MF/mg peau	9,3	2,6	4,7	6,3

(*) MF/mg peau : densité microfilarienne moyenne

Serment d'Hippocrate,

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Nom : DIANE

Prénom : Alimata

Titre de la thèse : Nouvelle contribution à l'étude du CGP
6140 dans le traitement de l'Onchocercose

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie

Secteur d'intérêt :

Resumé : L'objectif de notre thèse est la mise en évidence de la tolérance et de l'effet microfilaricide du CGP 6140 ainsi que le rôle joué par l'alimentation pendant la phase d'absorption du produit.

Mots clés : CGP 6140, tolérance, efficacité.