

est relativement récente. Les réservoirs principaux de maladie dans ces foyers semblent être l'homme et le chien. Le vecteur principal est vraisemblablement *P. sergenti* espèce la plus abondante et dont un spécimen a été trouvé naturellement infecté par des promastigotes.

Mots-clés : LEISHMANIOSE CUTANÉE, ENTOMOLOGIE MÉDICALE, ÉPIDÉMIOLOGIE, PHLÉBOTOMES.

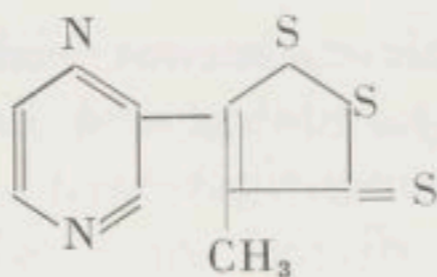
REFERENCES

1. OMAR (A.), SABOOR (A.), AMIN (F. M.) & SERY (V.). — Preliminary study on the foci of cutaneous leishmaniasis in Kabul city. *Z. Tropenmed. Parasit.*, 1969, **20**, 293-302.
2. NADIM (A.) & ROSTAMI (G. H.). — Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan. *Bull. Org. mond. Santé*, 1974, **51**, 45-49.
3. NADIM (A.), JAVADIAN (E.), NOUSHIN (M. K.) & NAYIL (A. K.). — Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Afghanistan. Part I. Zoonotic cutaneous leishmaniasis. *Bull. Soc. Path. exot.* 1979, **72**, 31-35.

PREMIERS ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CHEZ L'HOMME DE L'ANTIBILHARZIEN 35 972 R. P.

Par M. GENTILINI (*), G. BRUCKER, M. DANIS, G. NIEL & G. CHARMOT (**)

L'antibilharzien 35 972 R. P. est une molécule nouvelle non nitrée : la méthyl-4 (pyrazinyl-2)-5 dithiole-1, 2 thione-3, dont la formule développée est la suivante :



ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Cette molécule a manifesté expérimentalement (2), chez la souris et chez le singe, une activité une fois 1/2 à 4 fois supérieure à celle du niridazole, dans la bilharziose à *Schistosoma mansoni*. Sa toxicité est faible et la DL. 50 chez la souris est supérieure à 5 g par kg pendant trois jours, soit dix fois plus élevée que celle du niridazole. Son activité dans la bilharziose expérimentale

(*) Département de Parasitologie et de Médecine Tropicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

(**) Séance du 13 juin 1979.

s'est avérée intéressante, puisque la DC. 50 est de 50 mg/kg pendant 5 jours chez la souris, soit la moitié de celle du niridazole. Dans les mêmes conditions (une administration pendant 5 jours) chez le singe, le 35 972 R. P. s'est révélé deux fois plus actif que le niridazole. Le rapport de la DL. 50/ DC. 50 apporte une grande marge de sécurité dans l'utilisation de ce médicament.

L'action du 35 972 R. P. s'exerce également sur les vers mâles et femelles. Le début de l'activité se manifeste au 10^e jour post-thérapeutique et la négativation des selles est obtenue entre le 17^e et le 24^e jour.

L'étude tératologique chez la ratte et la lapine a montré l'innocuité du produit sur le fœtus.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CHEZ L'HOMME

1. Conduite des essais.

125 malades, 101 hommes et 24 femmes, ont été traités. La plupart étaient originaires des Antilles (45 observations), du Mali (40 observations), du Sénégal (10 observations). On compte 7 Français métropolitains, les autres patients étant originaires de divers pays d'Afrique de l'Ouest ou d'Afrique Centrale.

Ont été inclus dans ce protocole les malades présentant une bilharziose active :

- bilharziose urinaire à *Schistosoma haematobium* (69 cas),
- bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni* (55 cas),
- Une seule observation à *Schistosoma intercalatum*.

6 patients présentaient une sérologie positive isolée, 2 malades présentaient une double bilharziose à *S. haematobium* et à *S. mansoni*.

2. Protocoles thérapeutiques.

5 protocoles ont été utilisés successivement, dont les modalités sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

	Nombre de malades	Présentation	Dosage	Nombre de gélules ou de comprimés par jour	Nombre de prises	Durée du traitement en jours	Dose totale
Groupe 1	2	gélules	250 mg	4	1	4	4 g
Groupe 2	20	gélules	250 mg	4	1	5	5 g
Groupe 3	9	gélules	250 mg	6	2	5	7,50 g
Groupe 4	19	comprimés	500 mg	3	2	5	7,50 g
Groupe 5	75	comprimés	500 mg	3	3	3	4,50 g

Les premiers protocoles sur 4 et 5 jours se sont avérés suffisamment efficaces pour que l'on essaye, dans le groupe 5, un traitement à la dose de 1,50 g/jour, en trois prises pendant trois jours, soit une dose totale de 4,50 g.

3. Tolérance.

a) Tolérance clinique.

Le tableau ci-dessous rapporte les manifestations cliniques observées pendant la cure :

	Nombre de cas	Posologie	Nausées	Nausées + Vomissements	Céphalées	Douleurs abdominales	Diarrhées	Malaise général et/ou vertiges	Prurit
Groupe 1	2	1 g/j × 4 j	0	0	0	0	0	0	0
Groupe 2	20	1 g/j × 5 j	1	2	4			1	1
Groupe 3	9	1,50 g/j × 5 j	1	3	4			2	2
Groupe 4	19	1,50 g/j × 5 j	4	5	4	3		1	
Groupe 5	75	1,50 g/j × 3 j	10	12	16	5	2	6	1

Deux ordres de symptômes ont surtout été notés :

— des manifestations digestives

- . nausées : 12,8 % des cas,
- . vomissements : 18 % des cas ;

— des céphalées, relevées dans 22,4 % des cas pour l'ensemble des 5 protocoles.

Une couleur rouge orangé des selles a été fréquemment retrouvée, liée à la couleur du médicament.

Le 35 972 R. P. est apparu généralement bien toléré. Aucun traitement n'a dû être interrompu. Il n'est pas nécessaire d'y adjoindre des médicaments à visée symptomatique.

b) Tolérance biologique.

Elle a porté sur l'hémogramme, la fonction rénale et la fonction hépatique : il n'a été relevé aucune anomalie significative de ces paramètres. Il n'a pas été noté non plus de modifications électrocardiographiques.

4. Activité.

L'activité du 35 972 R. P. a été étudiée à partir de l'élimination des œufs dans les urines ou les selles, des variations de l'éosinophilie sanguine, de la modification du titre des anticorps en immunofluorescence et en hémagglutination.

a) Élimination des œufs dans les urines et dans les selles.

Pour chaque malade, un examen parasitologique des urines ou des selles a été réalisé : avant traitement, à la fin de celui-ci, à J.30 et à J.90 au moins.

Le tableau ci-dessous rapporte les résultats des contrôles tardifs effectués à J.90 et parfois au-delà :

Nombre de cas	Contrôles directs (-)	B. M. R.		(+) à J.90
		(-)	œufs morts	
72 b. urinaires	52	1		2
55 b. intestinales	29	3	12	0

Sur les 72 bilharzioses urinaires, 55 ont pu faire l'objet de contrôles tardifs à J.90 ou au-delà ; pour 52 d'entre elles, l'examen parasitologique des urines était devenu négatif ; une seule a été contrôlée par une biopsie de la muqueuse rectale qui n'a pas retrouvé d'œufs de schistosome. Dans 2 cas, on note encore la présence d'œufs embryonnés dans les urines au-delà de J.90 : il s'agit de patients appartenant l'un au protocole n° 1, l'autre au protocole n° 2 ; ils présentaient tous deux une ovurie moyenne avant traitement de 100 œufs par 10 ml d'urine : un seul œuf embryonné a été retrouvé trois mois après le traitement.

Sur les 55 bilharzioses intestinales, 44 ont pu être régulièrement suivies. 29 d'entre elles présentaient un examen de selles négatif trois mois après le traitement. 15 ont eu une biopsie de la muqueuse rectale : dans 3 cas celle-ci était négative, dans 12 cas il n'existait plus que des œufs morts. Aucun malade ne présentait d'œufs embryonnés. 10 patients ont pu être revus tardivement (entre 6 mois et 1 an après la cure) : tous les contrôles parasitologiques étaient négatifs.

La négativation de l'examen parasitologique direct se situe entre J.20 et J.30, mais parfois plus tard, jusqu'à J.60.

b) Variations de l'éosinophilie.

En raison des helminthiases associées, 60 patients seulement peuvent faire l'objet d'une étude de la formule sanguine. Dans 39 cas, on relève une élévation de l'éosinophilie entre J.7 et J.30 ; dans 14 cas l'éosinophilie revient à la normale entre J.30 et J.60 ; dans 7 cas entre J.60 et J.90.

Ce pic éosinophilique témoigne de l'activité du 35 972 R. P. dans le premier mois du traitement.

c) Étude immunologique.

Deux techniques sérologiques ont été utilisées pour chaque malade : immunofluorescence et hémagglutination.

Immunofluorescence : elle est négative ou non significative dans 43 % des cas avant et après traitement ; dans 37 % des cas, on note la présence d'anticorps fluorescents à un taux significatif, mais le titre ne varie pas au cours de l'étude. Dans 19 % des observations on note une élévation significative du titre des anticorps entre J.30 et J.60.

Hémagglutination : la variation du titre d'anticorps est plus nette, puisque, dans 65 % des cas, il existe une élévation du titre supérieure à deux dilutions. Dans les 3/4 des cas, cette variation se produit entre J.15 et J.30.

Ainsi, l'hémagglutination est apparue comme une méthode plus précise et plus sensible que l'immunofluorescence, témoignant d'une activité du 35 972 R. P. autour du 30^e jour post-thérapeutique.

*
* *

La tolérance clinique a été satisfaisante avec, cependant, 16 % de vomissements et 21 % de céphalées dans le dernier protocole utilisé (1,50 g/jour, en 3 prises, pendant 3 jours).

Son activité est tout à fait remarquable puisque, parmi les 99 malades qui ont pu être correctement suivis, on ne relève que 2 échecs avec, toutefois, une réduction notable de l'ovurie. Il n'y a eu aucun contrôle positif à J.90 ou au-delà parmi les malades du protocole n° 5.

Les résultats actuels doivent être considérés comme préliminaires. Du fait du pourcentage très élevé de succès obtenus dans cette étude, à la dose de 4,50 g, il est prévu de tester l'activité du 35 972 R. P. dans d'autres protocoles utilisant des doses plus faibles, le but étant de rechercher à conserver la même efficacité thérapeutique tout en diminuant la durée du traitement et en réduisant la fréquence des effets secondaires.

RÉSUMÉ

Un nouvel antibilharzien, dérivé pyrazinyl dithiole thione, le 35 972 R. P., a été testé chez 125 malades porteurs d'une bilharziose urinaire (69 cas) ou intestinale (56 cas). Cinq protocoles de traitement ont été successivement essayés, dont le dernier à 1,50 g/jour pendant 3 jours, concerne 75 patients. La tolérance clinique est satisfaisante avec cependant 16 % de vomissements et 21 % de céphalées. L'efficacité est remarquable avec près de 97 % de guérison. De nouvelles études en cure d'un seul jour sont en cours.

Mots-clés : BILHARZIOSES (TRAITEMENT), 35 972 R. P.

SUMMARY

First clinical trials of the schistosomicidal 35,972 R. P.

35,972 R. P. is a new schistosomicidal drug deriving from a thione dithiole pyrazinyl basic structure. It has been assessed with 125 patients suffering from an urinary tract schistosomiasis (69 cases) or from an intestinal schistosomiasis (56 cases). Five regimens have been followed. The last one was 1.50 g/day over 3 days and it included 75 patients. The clinical tolerance was satisfactory although vomiting was reported in 16 % cases and headaches

were noted in 21 % cases. The efficiency was remarkable as 97 % patients were cured. New studies are been performed on a one day treatment basis.

Key-words: SCHISTOSOMIASIS (TREATMENT), 35,972 R. P.

REFERENCE

1. BRUCKER (G.), RICHARD-LENOBLE (D.), DANIS (M.), NIEL (G.) & GENTILINI (M). — Traitement de la bilharziose à *Schistosoma haematobium* et à *S. mansoni* par le 35 972 R. P. — Communication à la Soc. Franç. de Parasitologie. Nancy. 25 mai 1979.
2. LEROY (J. P.), BARREAU (M.), JEANMART (C.), MESSER (M.) & BENAZET (F.). — Laboratory studies of 35 972 R. P., a new schistosomicidal compound. *Current Chemotherapy*, 1978, 148-150.

ESSAI DE L'ASSOCIATION DIÉTHYLCARBAMAZINE (NOTÉZINE*)-LEVAMISOLE (SOLASKIL*) DANS LA LUTTE CONTRE LA FILARIOSE A *WUCHERERIA BANCROFTI*, VAR. *PACIFICA*, EN POLYNÉSIE FRANÇAISE (1)

Par F. J. LOUIS (*) & J. LAIGRET (**) (***)

La diéthylcarbamazine (DEC) est utilisée de longue date dans la lutte contre la filariose à *Wuchereria bancrofti*, avec des succès divers selon le schéma utilisé (8, 9, 10). Depuis 1973, nous appliquons à Tahiti la méthode des doses espacées, qui ne cesse de faire la preuve de son efficacité (9, 10).

Le Levamisole (L. tetramisole) quant à lui a d'abord été connu pour son action antihelminthique surtout marquée vis-à-vis de l'ascaris et de l'ankylostome. Dans une deuxième étape, ce sont ses propriétés immuno-stimulantes qui ont été mises en évidence. Enfin, ces dernières années ont vu l'essai de ce médicament dans divers filarioses (5, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

A Tahiti, un essai a été mené en 1976 par MERLIN *et al.* (12) qui avait été jugé intéressant puisque MERLIN concluait ainsi :

« Les premiers résultats enregistrés à Tahiti sur un nombre limité de porteurs de microfilaries montrent une incontestable action microfilaricide du levamisole,

(1) Travail de l'Institut de Recherches Médicales Louis Malardé, B. P. 30, Papeete. Tahiti Polynésie Française.

(*) Médecin chargé de l'application sur le terrain des programmes de lutte contre les endémies.

(**) Directeur de l'Institut de Recherches Médicales Louis Malardé.

(***) Séance du 10 octobre 1979.