

DIRECTION NATIONALE DES ENSEIGNEMENTS  
SUPERIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TOLERANCE ET EFFICACITE D'UN NOUVEAU  
COMPOSE MACROFILARICIDE : LE C.G.P. 6140

PAR

Madame N'DIAYE HAWA THIAM

THESE

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

EXAMINATEURS :

Président : Professeur Aliou BA

Membres : Professeur Aly DIALLO  
Docteur Ogobara DOUMBO  
Docteur Georges SOULA  
Docteur A. A. POLTERA

Date de soutenance : Janvier 1988

N° de thèse :

Promotion 1987

|                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| Professeur Aliou BA        | Directeur Général         |
| Professeur Bocar SALL      | Directeur Général Adjoint |
| Professeur Philippe RANQUE | Conseiller Technique      |
| Demba DOUCOURE             | Secrétaire Général        |

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Professeur Mamadou Lamine TRAORE | Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale |
| Professeur Aliou BA              | Ophtalmologie                                       |
| Professeur Bocar SALL            | Orthopédie-Traumatologie                            |
|                                  | Sécourisme  |
| Professeur Mamadou DEMBELE       | Chirurgie Générale                                  |
| Professeur Abdel Karim KOUMARE   | Chirurgie Générale                                  |
| Professeur Sambou SOUMARE        | Chirurgie Générale                                  |

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Docteur Bénitiéni FOFANA            | Gynécologie-Obstétrique  |
| Docteur Mme SY Aïda SOW             | Gynécologie-Obstétrique  |
| Docteur Abdou Alassane TOURE        | Orthopédie-Traumatologie |
| Docteur Kalilou OUATTARA            | Urologie                 |
| Docteur Amadou Ingré DOLO           | Gynécologie-Obstétrique  |
| Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA     | Odonto-Stomatologie      |
| Docteur Djibril SANGARE             | Chirurgie Générale       |
|                                     | Soins Infirmiers         |
| Docteur Salif DIAKITE               | Gynécologie-Obstétrique  |
| Docteur Massaoulé SAMAKE            | Gynécologie-Obstétrique  |
| Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS | Ophtalmologie            |
| Docteur Abdoulaye DIALLO            | Ophtalmologie            |
| Docteur Alhousséini Ag MOHAMED      | O.R.L.                   |
| Docteur Madani 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 TROSCHER             | Chirurgie                |

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 Souleymane SIDIBE            | Ophtalmologie            |
| Docteur Filifing SISSOKO             | Chirurgie Générale       |
| Docteur Sidi Mohamed COULIBALY       | Ophtalmologie            |
| Docteur Mamadou A. CISSE             | Urologie                 |
| Mme COUMARE Fanta COULIBALY          | T.P. Soins Infirmiers    |

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

### 1. PROFESSEURS AGREGES

|   |                     |
|---|---------------------|
| Professeur Souleymane SANGARE-Chef de DER | Pneumo-Phtisiologie |
| Professeur Abdoulaye Ag RHALY             | Médecine Interne    |
| Professeur Aly GUINDO                     | Gastro-Entérologie  |
| Professeur Mamadou Kouréissi TOURE        | Cardiologie         |
| Professeur Mahamane MAIGA                 | Néphrologie         |
| Professeur Ali Nouhoun DIALLO             | Médecine Interne    |
| Professeur Baba KOUMARE                   | Psychiatrie         |

### 2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| Docteur Balla COULIBALY      | Pédiatrie                    |
| Docteur Issa TRAORE          | Radiologie                   |
| Docteur Sidi Yéhia TOURE     | Réanimation                  |
| Docteur Mamadou Marouf KEITA | Pédiatrie                    |
| Docteur Toumani SIDIBE       | Pédiatrie                    |
| Docteur Jean Pierre COUDRAY  | Psychiatrie                  |
| Docteur Moussa TRAORE        | Neurologie                   |
| Docteur Eric PICHARD         | Médecine Interne             |
| Docteur Gérard GROSSETETE    | Dermatologie-Léprologie      |
| Docteur Boubacar DIALLO      | Cardiologie                  |
| Docteur Dapa Ali DIALLO      | Hématologie-Médecine Interne |
| Docteur Sidi Mohamed SALL    | Cardiologie                  |
| Docteur Pierre LE ROY        | Anesthésie                   |

### 3. ASSISTANTS ET C.E.S.

|                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| Docteur Moussa MAIGA                 | Gastro-Entérologie      |
| Docteur Bah KEITA                    | Pneumo-Phtisiologie     |
| Docteur Hamar Alassane TRAORE        | Médecine Interne        |
| Docteur Sominta A. KEITA             | Dermatologie-Léprologie |
| Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA | Dermatologie-Léprologie |
| Docteur Kader TRAORE                 | Médecine Interne        |
| Monsieur Fernand KANOUTE             | Psychiatrie             |

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS AGREGES

|   |                        |
|---|------------------------|
| Professeur Bréhima KOUMARE-Chef de D.E.R. | Microbiologie          |
| Professeur Siné BAYO                      | Anatomie Pathologie    |
|   | Histologie-Embryologie |
| Professeur Abdel Karim KOUMARE            | Anatomie               |
| Professeur Philippe RANQUE                | Parasitologie          |

### 2. DOCTEURS D'ETAT

|                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| Professeur Yéya Tiémoko TOURE | Biologie           |
| Professeur Amadou DIALLO      | Zoologie-Génétique |

### 3. DOCTEURS 3è CYCLE

|                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Professeur Bouba DIARRA             | Microbiologie                |
| Professeur Moussa HARAMA            | Chimie Organique Minérale    |
| Professeur Massa SANOGO             | Chimie Analytique            |
| Professeur Niamanto DIARRA          | Mathématiques                |
| Professeur N'Golo DIARRA            | Botanique                    |
| Professeur Moussa Issa DIARRA       | Biophysique                  |
| Professeur Souleymane TRAORE        | Physiologie Générale         |
| Professeur Salikou SANOGO           | Physique                     |
| Professeur Mme THIAM Aïssata SOW    | Biophysique                  |
| Professeur Daouda DIALLO            | Chimie Minérale              |
| Professeur Abdoulaye KOUMARE        | Chimie Générale              |
| Professeur Yénimégué Albert DEMBELE | Chimie Organique             |
| Professeur Bakary M. CISSE          | Biochimie                    |
| Professeur Godefroy COULIBALY       | T.P.Parasitologie            |
| Professeur Mamadou 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 Sidéye MAIGA | Parasitologie |

### 5. MAITRES-ASSISTANTS

|                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| Docteur Gaoussou KANOUTE | Chimie Analytique |
| Docteur Hama CISSE       | Chimie Générale   |

### 6. ASSISTANTS

|                                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------|
| Docteur Flabou BOUGOUDOGO         | TP Microbiologie  |
| Docteur Amadou TOURE              | Histo-Embryologie |
| Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP | TP 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. MAITRES ASSISTANTS

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Docteur Boulkassoum HAIDARA | Législation et Gestion Pharmaceutiques |
| Docteur Boubacar KANTE      | Pharmacie Galénique                    |
| Docteur Elimane MARIKO      | Pharmacodynamie                        |
| Docteur Souleymane DIA      | Pharmacie Chimique                     |
| Docteur Alou KEITA          | Pharmacie Galénique                    |

### 3. DOCTEUR 3è CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU Pharmacie Galénique

### 4. ASSISTANT

Docteur Drissa DIALLO Matière Médicale

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

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

### 2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                           |                |
|---------------------------|----------------|
| Docteur Sory Ibrahim KABA | Epidémiologie  |
| Docteur Sanoussi KONATE   | Santé Publique |
| Docteur Moussa MAIGA      | Santé Publique |
| Docteur Georges SOULA     | Santé Publique |
| Docteur Pascal FABRE      | Santé Publique |

### 3. CHARGES DE COURS

|   |                   |
|---|-------------------|
| Monsieur Cheick Tidiani TANDIA<br>(Ingénieur Sanitaire) | Hygiène du Milieu |
| Mme MAIGA Fatoumata SOKONA<br>(Ingénieur Sanitaire)     | Hygiène du Milieu |
| Monsieur Ibrahim CAMARA<br>(Ingénieur Sanitaire)        | Hygiène du Milieu |

### PROFESSEURS MISSIONNAIRES

|                                      |                             |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| Professeur Oumâr SYLLA               | Pharmacie Chimique          |
| Professeur Humbert GIONO-BARBER      | Pharmacodynamie             |
| Docteur Guy BECHIS                   | Biochimie                   |
| Professeur François MIRANDA          | Biochimie                   |
| Docteur Marie Hélène ROCHAT          | Pharmacie Galénique         |
| Professeur Alain GERAULT             | Biochimie                   |
| Docteur François ROUX                | Biophysique                 |
| Docteur Alain LAURENS                | Pharmacie Chimique          |
| Monsieur El Hadj Makhtar MADE        | Bibliographie               |
| Professeur Pierre Jean REYNIER       | Pharmacie Galénique         |
| Professeur GENIAUX                   | C.E.S. Dermatologie         |
| Professeur LAGOUTTE                  | C.E.S. Ophtalmologie        |
| Professeur Philippe VERIN            | C.E.S. Ophtalmologie        |
| Professeur Jean Pierre BISSET        | Biophysique                 |
| Professeur Mme Paulette GIONO-BARBER | Anatomie-Physique Humaines. |

## DEDICACES

Rendre hommage aux personnes dont l'aide matérielle et morale m'ont permis d'entreprendre et de mener à bien ce travail, est pour moi un plaisir que j'aimerais exprimer plus fort. Ainsi, c'est pour moi un agréable devoir, une gloire, un honneur de dédier cette thèse à :

- mon oncle Seydou Thiam et ma tante Mariam N'Diaye  
Le courage et la persévérance ont constitué le chemin que vous m'avez indiqué dans la vie. C'est l'occasion pour moi de vous en remercier et de vous renouveler tout mon attachement et ma reconnaissance.

- mes parents  
Vous avez été et vous resterez pour moi, une source éternelle de courage.

- mon cher époux  
Le travail est aussi le tien,  
mon fils Amadou N'Diaye  
Avec tout mon amour.

- mon oncle Bakary Traore  
Vous m'avez toujours encouragé et soutenu moralement durant mes études, trouvez ici ma reconnaissance.

- mon beau-frère Moussa N'Diaye et sa femme Djeneba Diakité  
En témoignage de votre estime réciproque.

- mes oncles et mes tantes  
Avec ma profonde reconnaissance.

- mes frères et sœurs  
En témoignage de mon affection fraternelle.

- mes cousins et cousines,  
de vous promets de vous rester fidèles, afin de resserrer davantage nos liens de cousinage.

- mes amis et amies,  
Trouvez ici l'expression de toute mon amitié.

- **mes camarades de promotion,**  
**En souvenir des heureux moments de terrain,**
- **Yrba Bissan, Docteur en entomologie**  
**Notre collaboration a été d'un secours précieux. Toute notre**  
**reconnaissance et profonde gratitude.**
- **tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,**  
**Notre profonde gratitude.**

**vos qualités d'homme de sciences, votre expérience dans la vie  
pratique et la qualité exceptionnelle de votre enseignement, font que  
nous sommes très fiers d'être votre élève.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon respectueux dévouement.**

**Monsieur le Professeur Philippe RANQUE,**



Docteur Eric PICHARD

Service de médecine interne de l'hôpital du point 6

Après m'avoir enseigné la thérapeutique, vous avez codirigé la partie clinique de cet essai avec la disponibilité et la compétence qui vous caractérise.

Je vous prie de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

**NOTRE PRESIDENT DU JURY.**

**Monsieur le Professeur Aliou BA, Doyen de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali, Professeur d'ophtalmologie à l'I.O.T.A, Chevalier de l'Ordre National.**

**Nous sommes très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury.**

**Notre dévouement et votre souci de parfaire la formation de vos étudiants, ont forcé notre admiration pour vous.**

**Au cours de nos études, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement.**

**Permettez nous de vous adresser l'expression de notre vive reconnaissance.**

**Dr. A. A. POLTERA**  
**Coordonateur des essais cliniques du CGP-6140**  
**Laboratoires CIBA-GEIGY S.A. BALE**

***Soyez le bienvenu à BAMAKO .***

***C'est pour nous un grand plaisir de vous inviter à siéger dans ce jury .***

***Notre présence parmi nous honore toute l'Ecole Nationale de Médecine  
et de Pharmacie .***

***Nous nous avez ouvert une porte dans le domaine de la recherche  
scientifique en nous confiant la réalisation de l'essai clinique du  
CGP-6140 .***

***Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance .***

## **REMERCIEMENTS**

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

***Onchocerciasis Chemotherapy Project, sous l'égide d' O.C.P./O.M.S. ,  
avec la collaboration 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. (BALE)***

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury, nous vous prions  
d'accepter l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.*

*Docteur DOUMBO Ogbara,  
Assistant Chef de Clinique en Parasitologie*

**Monsieur le Professeur DILLLO RII Nouhoum**  
**Professeur Agrégé en Médecine Interne,**  
**Chef du Service de Médecine Interne à l'Hôpital National du Point G,**

**Malgré vos multiples occupations, vous avez bien voulu trouver le**  
**temps pour juger ce travail.**  
**Trouver ici le témoignage de notre profonde et respectueuse**  
**gratitude pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail.**

**Notre Maitre ET Juge, Docteur SOULA Georges,**  
**Assistant Chef de Clinique de Santé Publique à l'Ecole Nationale**  
**de Médecine et de Pharmacie de Bamako,**  
**Nous nous plaignons à vous remercier de votre précieuse contribution,**  
**Ilous nous avez de plus en plus inspiré dans ce travail, tout au long**  
**duquel, nous avons bénéficié de vos conseils et de votre expérience,**  
**Notre encadrement efficace et votre dynamisme, nous ont permis**  
**de mener à bien ce travail,**  
**Trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond**  
**respect.**

## SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                   | <b>1</b>  |
| <b>EPIDEMIOLOGIE, PROBLEMES ACTUELS, PERSPECTIVES.....</b> | <b>2</b>  |
| <b>PRESENTATION DU CGP-6140.....</b>                       | <b>8</b>  |
| <b>METHODOLOGIE.....</b>                                   | <b>10</b> |
| <b>TOLERANCE CLINIQUE.....</b>                             | <b>19</b> |
| <b>TOLERANCE BIOLOGIQUE.....</b>                           | <b>27</b> |
| <b>EFFICACITE.....</b>                                     | <b>30</b> |
| <b>CONCLUSIONS.....</b>                                    | <b>35</b> |
| <b>ANNEXES</b>   |           |



## INTRODUCTION :

Le Programme de Lutte contre l'Onchocercose (O.C.P.) se heurte actuellement à deux obstacles sur le plan stratégique :

- La lutte anti-vectorielle, seule stratégie développée depuis une dizaine d'années, doit faire face à l'apparition de résistances à l'insecticide de référence (Téméphos) et à la réinvasion des zones traitées par les simulies, dès l'instant où la pression insecticide se relâche ;
- La chimiothérapie de masse, destinée à réduire le réservoir de parasite et à améliorer l'état de santé des sujets onchocerquiens n'était pas envisageable jusqu'à présent, par manque de produits suffisamment efficaces et bien tolérés pour être administrés sur le terrain, à l'échelle des collectivités endémiques .

C'est pour lever ce 2ème obstacle que l'O.C.P. a récemment initié un Programme de Chimiothérapie de l'Onchocercose (O.C.T.) en vue de stimuler la recherche pharmaceutique dans la mise au point de médicaments actifs contre l'onchocercose humaine .

La découverte par les laboratoires MERCK SHARP DOHME de l'ivermectine, composé de type macrolide actif contre les microfilaries d'O. volvulus en dose unique par voie orale représente un pas considérable vers la réalisation d'une chimiothérapie de masse .

Cependant, il est nécessaire de poursuivre l'expérimentation de nouvelles molécules actives contre les vers adultes d'O. volvulus car seules de telles drogues macrofilaricides pourront assurer de manière durable la stérilisation des onchocerquiens, réservoirs de parasite . Actuellement, sous l'égide du Projet de Chimiothérapie de l'Onchocercose (OCT/OCP/OMS), les laboratoires CIBA-GEIGY expérimentent la molécule CGP-6140 au Ghana et au Mali, conjointement avec le service de médecine interne de l'hôpital du Point G et le Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie .

Les premiers résultats concernant la tolérance du CGP-6140 administré selon trois schémas de posologie progressives font l'objet de la présente thèse :

Après avoir dressé un panorama sur l'épidémiologie et les stratégies de lutte contre l'onchocercose, nous présenterons successivement le CGP-6140, la méthodologie des essais thérapeutiques et les résultats en terme de tolérance clinique et biologique ; des données préliminaires sur l'efficacité du produit seront présentées .

## I. EPIDEMIOLOGIE, PROBLEMES ACTUELS ET PERSPECTIVE D'AVENIR

L'onchocercose est une filariose cutané-dermique due à Onchocerca volvulus. A l'heure actuelle, on estime qu'environ 40 millions de sujets sont directement exposés à cette parasitose particulièrement grave par ses complications oculaires cécitantes. Répandue sous forme de petits foyers en Amérique du Sud, en Amérique Centrale et en Asie (Yémen), l'onchocercose revêt un caractère exceptionnel de gravité en Afrique intertropicale, surtout en zone de savane où elle constitue un redoutable obstacle au développement des zones rurales fertiles.

L'onchocercose est le résultat de l'interaction de trois composants :

- Le parasite,
- le vecteur, diptère hématophage du genre Simulium,
- l'hôte définitif, réservoir de parasite, l'homme.

### LE PARASITE

Les adultes de O. volvulus sont caractérisés par un grand dimorphisme sexuel ; les mâles mesurent de 2 à 4 cm de long tandis que les femelles peuvent atteindre 60 cm sur 0,4 mm de diamètre. Ces vers vivent dans le derme de l'homme, soit libres, soit emprisonnés dans des nodules fibreux : les kystes onchocerciens ou onchocercomes. Les femelles gravides émettent, par ovoviviparité, des quantités massives d'embryons (500.000 à un million par an) que l'on désigne sous le nom de microfilaries. Les femelles restent sexuellement actives pendant 8 à 12 ans au moins.

Les microfilaries jouent un rôle essentiel dans les manifestations pathologiques de l'onchocercose ; mesurant un peu moins de 300 microns sur 5 à 8 microns de diamètre, elles sont surtout concentrées dans le derme où il n'est pas rare d'en dénombrer plusieurs centaines par milligramme de peau ! Les microfilaries sont caractérisées par leur extrême mobilité ; elles peuvent notamment envahir tous les segments de l'oeil ; on les rencontre plus rarement dans les organes profonds, le sang et les urines. Leur durée de vie chez l'homme pourrait être supérieure à 3 ans.

Les microfilaries sont asexuées et, pour poursuivre leur cycle, elles doivent obligatoirement passer chez un hôte intermédiaire vecteur : la simulie. Lorsque la simulie femelle prend un repas sanguin, elle ingère en même temps des microfilaries (souvent plusieurs centaines) ; la plupart vont être lysées ; lors de la réplétion sanguine, on note une délamination des cellules épithéliales du tube digestif. Rapidement va s'organiser une membrane péritrophique.

Les éléments figurés (cellules sanguines et microfilaires) emprisonnés dans cette enceinte, seront lysés et excrétés. Seules, les rares microfilaires ayant réussi à franchir la membrane avant sa formation définitive et à se retrouver dans l'espace ectopéritrophique, seront aptes à poursuivre leur cycle. Après avoir traversé la paroi stomacale, gagné l'hémocèle et pénétré dans les muscles thoraciques, les microfilaires se transforment en larves de stade I (corps en saucisse) puis subissent une série de mues qui donneront successivement des larves de stade II et III. Celles-ci, longues, effilées et mobiles, quittent les muscles thoraciques, se concentrent au niveau de la tête où, lors d'un nouveau repas sanguin, elles vont sortir par effraction du proboscis, gagner la peau de l'hôte définitif (Homme) et pénétrer activement par la plaie de piqure.

Le cycle chez la simulie dure environ une semaine. La latence parasitaire, c'est à dire le temps qui sépare la pénétration des larves infestantes dans l'organisme humain et l'apparition des microfilaires dermiques est estimée à environ un an.

### LE VECTEUR

Les simulies se présentent comme des petits diptères de couleur sombre, d'aspect voûté, possédant des pièces buccales courtes et massives (proboscis), des antennes courtes mais composées de nombreux articles (nématocères) et une paire d'ailes membraneuses très développées. En Afrique de l'Ouest, les femelles de Simulium damnosum s.l., malgré leur petite taille, sont d'excellents voiliers capables de se déplacer activement sur une dizaine de kilomètres (dispersion radiaire) et d'accomplir plusieurs centaines de kilomètres, entraînées par les vents de mousson. Leur longévité maximale est estimée à un mois.

Les femelles fécondées, après avoir pris un repas de sang nécessaire à la maturation des ovocytes, vont déposer leur ponte sur des supports végétaux ou des rochers, en plein courant d'eau. Au cours de sa vie imaginaire, une femelle de S. damnosum peut accomplir jusqu'à 5 cycles gonotrophiques.

Les lieux de ponte et de développement préimaginal des simulies doivent répondre à des conditions extrêmement strictes :

- présence de supports libres à bonne profondeur,
- vitesse du courant optimale comprise entre 0,70 et 2,00 mètres par seconde,
- abondantes particules nutritives en suspension permettant le développement des larves dont le mode alimentaire est de type " filtreur passif " (à la manière des vers de terre ou lombrics).

Après avoir subi sept mues, les larves se transforment en nymphes qui, à leur tour, donnent les Imagos . La durée du cycle préimaginal varie selon la température de l'eau, les saisons, les régions et les espèces . En zone de savane, ce cycle peut être très court, de 6 à 9 jours .

Depuis une dizaine d'années, des études cytogénétiques ont montré, notamment en Afrique de l'Ouest que S. damnosum constitue un complexe d'espèces aux modes de vie et capacité vectorielle différentes . Très schématiquement, on peut considérer les espèces purement savaniques avec, en tête de file, Simulium sirbanum qui colonise les cours d'eau temporaires à la limite Nord du foyer Ouest Africain . Cette espèce est responsable de la transmission courte (saison des pluies) mais intense de l'onchocercose de savane, redoutable par ses complications cécitantes .

A l'opposé, existent plusieurs espèces forestières dont S. soubrense et S. sanctipauli qui sont caractéristiques des grandes rivières, alors que S. yahense se rencontre le long des petits cours d'eau . Peu influencées par les variations climatiques très atténuées en forêt, ces simules transmettent toute l'année une onchocercose dite " forestière " caractérisée par de fortes microfilarodermies chez l'homme et une grande rareté des lésions oculaires graves .

Entre ces deux biotopes extrêmes, on trouve une interpénétration très complexe de population de simules avec S. damnosum , S. soubrense , S. sanctipauli et S. squamosum dont les caractéristiques fluctuent sous l'influence des variations saisonnières, des modifications du climat, des transformations du milieu et de la pression insecticide .

#### L'HOTE DEFINITIF-RESERVOIR : L'HOMME

La spécificité parasitaire d'O. volvulus est étroite et seul l'homme est apte à assurer le développement des larves infestantes . Ce point est important à noter car, théoriquement, en stérilisant le réservoir de parasite humain, on pourrait rompre définitivement le cycle de transmission .

En savane d'Afrique de l'Ouest, S. damnosum pique surtout en début de matinée et en fin d'après-midi les parties basses du corps (jambes) . Le temps de réplétion sanguine est long ; après la piqûre apparaît une goutte de sérosité mêlée de sang, puis se développe une pétéchie surtout visible sur peau claire . En zone d'endémie, les dizaines de milliers de points de piqûres, accumulées au cours des saisons de transmission, donnent à la peau des régions tibiales un aspect lisse et luisant qui, ultérieurement, se dépigmentera en tâches pour donner un pseudo-vitiligo onchocerquien .

L'onchocercose représente le type même des parasitoses dites " d'accumulation " ; le plus souvent asymptomatique, lorsqu'il s'agit d'une faible accumulation, elle peut donner des complications redoutables si le sujet est exposé pendant plusieurs années à des infestations massives et répétées .

Il est classique de schématiser l'onchocercose en trois grands syndromes :

- L'onchodermite, dominée par le prurit, souvent cause d'intenses lésions de grattage,
- les onchocercomes, résultant de l'enkystement des filaires adultes,
- les atteintes oculaires, intéressant tous les segments de l'oeil et se traduisant par des kératites, iridocyclites, chorioretinites, atrophies optiques . Ces lésions n'apparaissent qu'après plusieurs années d'infestations massives et répétées ; elles sont souvent concomitantes et peuvent chacune être cause de cécité .

Mais ces seuls trois syndromes sont loin de refléter la réalité . Dans les zones d'endémie onchocerquienne, on meurt plus jeune et les indices de morbidité tels que le retard staturo-pondéral, l'infantilisme génital, la gravité des infections intercurrentes, les troubles neurologiques (épilepsie) et psychiatriques sont plus élevés qu'ailleurs .

Les réponses immunitaires résultant des interactions hôte-parasite sont encore très mal connues . Il a souvent été constaté, dans les populations exposées à l'onchocercose, des index tuberculitiques plus faibles que dans des populations voisines non exposées qui traduirait une dépression de l'immunité à médiation cellulaire .

Par ailleurs, il est bien difficile de fournir une explication au polymorphisme symptomatologique et aux divers degrés de gravité que peut revêtir l'onchocercose selon les localisations géographiques :

- En Amérique latine, les lésions sont surtout localisées dans la partie haute du corps . Les onchocercomes céphaliques sont fréquents, l'érysipèle de la côte se déclare à la face tandis que le " mal morado " est une éruption maculo-papuleuse de la tête, du cou, des membres supérieurs et de la région pectorale .
- Au Yémen, le " Sowda " se localise habituellement à l'un des membres inférieurs : la peau est prurigineuse, sombre, épaisse et couverte de papules .
- En Afrique intertropicale, l'onchocercose de savane est fort différente de l'onchocercose forestière :

L'onchocercose de savane est communément appelée " cécité des rivières " . En effet, à cause des localisations des gîtes larvaires du vecteur, l'endémie se superpose au réseau hydrographique . Etant donné le mode de dispersion des simulies, les foyers d'onchocercose montrent une

stratification parallèle aux cours d'eau, la prévalence, le degré de gravité et la précocité d'apparition des signes cliniques augmentant avec la proximité des rivières colonisées par le vecteur. Dans les villages riverains, les taux de cécité peuvent être très élevés. On a observé que lorsque le dixième de la population totale est aveugle, le site est spontanément abandonné. Ce phénomène est fréquent et lorsqu'on survole les vallées sillonnant la savane, les nombreux vestiges des habitats humains à l'abandon font partie intégrante du paysage.

L'onchocercose de forêt, bien que caractérisée par des charges microfilariennes élevées et des manifestations cutanées prurigineuses de type " Sowda ", ne présente pas les caractères dramatiques de l'onchocercose de savane car elle est une cause tout à fait exceptionnelle de lésions oculaires graves ; les abandons de villages par cause de cécité y sont inconnus.

A l'heure actuelle, plusieurs équipes de chercheurs tentent de mettre au point des méthodes d'identification fines (sonde génétique, électrophorèse des isoenzymes...) qui permettraient de savoir si Onchocerca volvulus constitue une seule et même espèce ou un complexe d'espèces plus ou moins adaptées aux simules vectrices et dont les constituants génétiques détermineraient les degrés divers de pathogénicité.

### STRATEGIES DE LUTTE

Le cycle de transmission de l'onchocercose peut être rompu à deux niveaux par :

- contrôle du vecteur simulidien (lutte anti-vectorielle),
- élimination du réservoir de parasite en instituant une chimiothérapie chez l'homme (effet suppressif vis à vis du vecteur).

Jusqu'à un passé récent, la chimiothérapie de l'onchocercose reposait sur l'utilisation de deux composés : la Diéthyl Carbamazine ou D.E.C. (Notézine<sup>®</sup>) et la Suramine sodique (Moranyl<sup>®</sup>).

La D.E.C., microfilaricide de référence, ne possède pas de toxicité propre mais provoque une lyse brutale des microfilaires qui entraîne de fortes réactions secondaires (réactions de MAZZOTTI) et aggrave parfois les lésions oculaires préexistantes. De plus, elle n'est efficace qu'à doses répétées, ce qui rend son utilisation peu pratique en traitement de masse.

La Suramine sodique possède à la fois une action macro et microfilaricide. Cependant, le mode d'administration par injections intra-veineuses répétées, la forte toxicité rénale et l'intensité des réactions adverses limitent son emploi au milieu hospitalier, sous stricte surveillance médicale.

Devant une telle indigence de l'arsenal thérapeutique, seule la lutte anti-vectorielle s'est avérée réalisable ; c'est ainsi qu'en 1974, a été créé un vaste Programme de Lutte contre l'Onchocercose (O.C.P.)\* dont le but est d'abaisser à un seuil tolérable la transmission de l'onchocercose afin de pouvoir remettre en valeur les vallées fertiles du bassin de la Volta et des bassins adjacents. L'ensemble de la zone représente une superficie de 764.000 Km<sup>2</sup>.

Après dix années d'intervention, le bilan du programme O.C.P est largement positif : on peut mettre à son crédit une interruption totale de la transmission sur une superficie d'environ 600.000 Km<sup>2</sup>, qui a permis la mise en valeur de zones agricoles particulièrement fertiles.

Cependant, cette stratégie se heurte actuellement à deux problèmes majeurs :

- l'apparition de simules résistantes à l'insecticide de référence, le Téméphos,
- et la réinvasion simulidienne des zones traitées, dès l'instant où la pression insecticide est interrompue, suffisante pour réamorcer le cycle de transmission à partir de quelques sujets faiblement parasités.

C'est pourquoi l'O.C.P. a récemment initié un Programme de Chimiothérapie de l'Onchocercose (O.C.T.) pour stimuler la recherche pharmaceutique dans le but d'agir sur le réservoir de parasite par un traitement de masse opérationnel. Ces recherches ont permis d'aboutir à ce jour à deux composés qui font l'objet d'essais cliniques multicentriques :

- L'Ivermectine, composé de type macrolide découvert par les laboratoires MERCK SHARP DOHME, a déjà fait la preuve d'une action microfilaricide rapide et prolongée sur plusieurs mois, en prise unique par voie orale ; sa tolérance oculaire est excellente et les réactions adverses observées, bien moindres que celles provoquées par la D.E.C., permettraient d'envisager un traitement de masse dans les foyers d'onchocercose. Des essais cliniques en phase IY sont actuellement menés au Mali et au Ghana.

- Le CGP-6140, élaboré par les laboratoires CIBA-GEIGY, est d'apparition plus récente. Ce composé, que nous détaillerons dans le chapitre suivant, vise à tuer les vers adultes d'O. volvulus. En tant que macrofilaricide, il représenterait l'alternative moderne de la Suramine sodique.

---

\* Onchocerciasis Control Program in the Volta river basin area, devenu ultérieurement O.C.P. in West Africa - Financé par un fond spécial d'une vingtaine de donateurs et parrainé par 4 agences internationales : la Banque Mondiale, le PNUD, la FAO et l'OMS, cette dernière étant l'agence d'exécution du Programme.

## II. PRESENTATION DU CGP 6140

Produit par les Laboratoires CIBA-GEIGY, le CGP 6140 est un dérivé pipérazinique de l'amoscanate.

Des études antérieures ont porté sur les effets toxicologiques à court terme chez l'animal puis sur la tolérance à faibles doses progressives sur des volontaires et des malades atteints d'onchocercose légère.

Rapportons les principaux résultats :

### 2.1. Etudes pré-cliniques sur modèles animaux

#### 2.1.1. Effets filaricides

La dose curative minimale testée sur des modèles animaux variait de 29 mg/Kg/jour pendant 5 jours sur Litomosoides carinji chez les mérions, à 60 mg/Kg/jour pendant 5 jours sur Dipetalonema viteae chez les Mastomys natalensis.

Chez le bétail naturellement infesté par Onchocerca gibsoni, une action microfilaricide a été obtenue à la dose de 20 mg/Kg/jour pendant 5 jours, tandis qu'à 40 mg/Kg/jour pendant 5 jours, une action macrofilaricide est apparue.

#### 2.1.2. Toxicologie

Des études toxicologiques ont été conduites pendant 8 semaines chez les rats recevant de 25 à 75 mg/Kg/jour; les effets suivants ont été observés :

- Toxicité rénale avec lésions histopathologiques,
- Hypokaliémie,
- Hypermagnésémie.

Toujours chez le rat, d'autres études ont montré des hémolyses discrètes, une nécrosé papillaire rénale, une hémossidérose splénique.

Enfin chez le chien traité à des doses de 3, 10 et 30 mg/Kg/jour pendant un mois une discrète augmentation des transaminases SGPT et de la bilirubine totale a été notée dans le groupe recevant 30 mg/Kg/jour. Cependant, aucune lésion histologique n'a été observée dans le foie.



## 2.2. Essai clinique

L'essai de phase I/IIa effectué à l'Onchocerciasis Chemotherapeutic Research Center (O.C.R.C.) à Tamalé, Ghana, par le Docteur K. AWADZI a donné les résultats suivants :

a) Une dose unique de 80 mg de CGP 6140 a été bien tolérée par les malades atteints d'onchocercose légère . Aucun effet secondaire sérieux n'a été signalé . Aucun effet microfilaricide n'a été obtenu avec cette dose . Aucune anomalie biologique n'a été décelée .

b) Une dose unique de 100 mg de CGP 6140 a été bien tolérée par les volontaires exempts de la maladie . Aucune anomalie biologique n'a été décelée .

Des investigations pharmacocinétiques ont été effectuées sur des échantillons de plasma sanguin . L'analyse par chromatographie des échantillons, effectuée au Centre de Recherches Biologiques des Laboratoires CIBA-GEIGY (France) par le Dr. J. LECAILLON, a montré que le produit non modifié avait une demi-vie d'environ 3 heures . La concentration maximale était atteinte une heure environ après la prise du médicament . Ces résultats ont montré qu'il fallait essayer une dose quotidienne répétée. La simulation par ordinateur basée sur des modèles pharmacocinétiques a montré qu'une accumulation importante dans le sang du médicament non modifié est peu vraisemblable si la répétition des doses a lieu à 8 heures d'intervalle .

### III. METHODOLOGIE

#### 3.1. Sujets étudiés

##### 3.1.1. Présélection

En vue de tester le pouvoir macrofilaricide du CGP 6140, 3 groupes d'onchocerciens (groupe I, II et III) sont présélectionnés en début d'année 1987 pour leur participation aux essais thérapeutiques.

Les patients du groupe I, au nombre de neuf sont présélectionnés dans le village de N'Gakana (arrondissement de Négala, cercle de Kati). Ceux des groupes II et III de dix sujets chacun sont recrutés dans les villages de Dogoron, Kobgani, Komofra, Nana Kéniéba (arrondissement de Siby, cercle de Kati).

Tous ces villages se situent en zone soudanienne, dans des foyers de méso et d'hyperendémie d'onchocercose. Signalons toute fois que les niveaux d'endémicité respectifs des différentes localités n'ont pas été étudiés avec précision dans la mesure où les enquêtes de dépistage effectuées n'ont porté que sur une partie de la population masculine adulte. La présélection des onchocerciens a été effectuée suivant le calendrier ci-dessous :

- 23/01/87 : présélection du 1er groupe
- 23/02/87 : présélection du 2è groupe
- 04/03/87 : présélection du 3è groupe

Sont présélectionnés tous sujets de sexe masculin en bon état général, porteurs d'au moins deux kystes, de charge filarienne dermique positive avec peu ou pas de troubles visuels. Les patients volontaires pour participer à l'essai sont alors transportés à l'Hôpital du Point G où ils sont soumis aux différents examens en vue de leur inclusion définitive.

##### 3.1.2. Examens d'inclusion et d'exclusion

Le bilan d'entrée comportait outre un examen clinique complet, un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, des examens de laboratoire hématologiques, biochimiques, urinaires et coprologiques, des biopsies cutanées exangues et un bilan ophtalmologique avec fond oeil et

examen au biomicroscope . L'ensemble de ces examens sont détaillés dans le paragraphe 3-2 .

### 3.1.3. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'essai, les sujets devaient répondre aux critères suivants :

- a) Hommes âgés de 20 à 50 ans pesant moins de 50 Kg,
- b) Malades hébergeant des microfilaries d'onchocercose à raison de 10 à 40 microfilaries par milligramme de peau sur des biopsies cutanées exsangues effectuées au niveau des crêtes iliaques et des mollets,
- c) Au moins 2 modules onchocerci palpables,
- d) Une charge microfilarienne intracaméculaire inférieure à 40 mg par oeil,
- e) Examen physique normal à l'exception des signes d'onchocercose,
- f) Résultats biologiques normaux concernant les fonctions rénales, hépatiques et médullaires,
- g) Examen urinaire normal,
- h) Examen ophtalmologique normal ou avec lésions mineures d'onchocercose oculaire sans troubles visuels importants .

### 3.1.4. Critères d'exclusion

Tout sujet présentant au moins l'un des critères suivants a été systématiquement exclu :

- a) Antécédents d'allergie ou d'intolérance aux médicaments,
- b) Antécédents de maladie rénale, hépatique ou hématologique,
- c) Malades ayant reçu des médicaments filaricides pendant les deux dernières années,
- d) Patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g%,
- e) Patients ayant une hémoglobine anormale et/ou un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire,
- f) Patients avec des examens habituels d'urine anormaux ou présentant des signes d'infection des voies urinaires,
- g) Patients ayant une densité microfilarienne de plus de 40 microfilaries par mg de peau dans des biopsies cutanées exsangues des crêtes iliaques et des mollets ou avec une numération microfilarienne oculaire de plus de 40 microfilaries par oeil,
- h) Malades ayant moins de 50 Kg .

### 3.1.5. Critères d'interruption de l'étude

L'essai devrait être interrompu en cas de réaction adverse sérieuse ou en cas de perturbation des constantes biologiques .

### 3.1.6. Agencement de l'essai

Nous avons procédé à un essai séquentiel ouvert de posologie progressive comportant un groupe témoin .

Au terme de la sélection clinique et biologique, 21 malades ont été inclus pour recevoir le CGP-6140 et 8 malades exclus ont constitué les témoins . Quatre sujets ont servi de témoins pour la deuxième séquence :

- **Observation n° 16** : M.K., âgé de 26 ans doublement parasité par Schistosoma haematobium et Nécator americanus .
- **Observation n° 17** : T.K., âgé de 37 ans présentant une hépatomégalie douloureuse sans reflux hépato-jugulaire et des extra-systoles ventriculaires à l'électrocardiogramme .
- **Observation n° 18** : T.M.K., 52 ans, exclus en raison de son âge et des séquelles de kératite interstitielle de l'oeil gauche .
- **Observation n° 19** : K.K., âgé de 40 ans exclus en raison de multiples lésions oculaires bilatérales (entropion, atrophie optique et chorio-rétinite onchocercuienne) .

Quatre autres sujets, tous âgés de plus de 50 ans, ont également servi de témoins au cours la troisième séquence :

- **Observation n° 26** : O.K., 55 ans, doublement parasité par Entamoeba histolytica (forme minuta) et Schistosoma haematobium et atteint d'un pterygion bilatéral .
- **Observation n° 27** : N.K., 57 ans, triplement parasité par Entamoeba histolytica, Nécator americanus, Hymenolepis nana, souffrant de lésions oculaires multiples (ptérygion et chorio-rétinite bilatérale) et présentant des ondes T plates à l'électrocardiogramme .
- **Observation n° 28** : B.N.K., 65 ans, présentant des ondes T négatives dans toutes les dérivation précardiales .
- **Observation n° 29** : B.SK., 56 ans, présentant des lésions oculaires multiples (entropion, atrophie optique et chorio-rétinite bilatérale) ainsi qu'un bloc de branche incomplet à l'électrocardiogramme .

Ces 8 sujets ont été hospitalisés en même temps que les malades recevant le CGP -6140 et ont été soumis aux mêmes critères de surveillance (cf infra); leurs affections intercurrentes ont été traitées, hormis l'onchocercose pour laquelle il leur sera alors prescrit à J180 le meilleur traitement spécifique disponible .

Trois groupes de posologies progressives ont été successivement étudiées :

- 200 mg 3 fois par jour pendant 1 jour
- 200 mg 3 fois par jour pendant 3 jours
- 400 mg 3 fois par jour pendant 1 jour

La bonne tolérance clinique et biologique du CGP -6140 a été vérifiée avant chaque augmentation de la posologie .

Enfin, la prise orale du CGP 6140 a été très strictement contrôlée et l'heure soigneusement notée .

Les données qui précèdent sont résumées dans le tableau suivant :

|                    | 1ère séquence       | 2ème séquence       | 3ème séquence       |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Date du traitement | 23 janvier 87       | 21 février 87       | 5 mars 87           |
| Posologies         | 200mg x 3fois x 1j. | 200mg x 3fois x 3j. | 400mg x 3fois x 1j. |
| Effectif traité    | 9                   | 6                   | 6                   |
| Effectif témoins   | -                   | 4                   | 4                   |

Tableau N°1 : Agencement des essais

### 3.2. Modalités de surveillance

Une surveillance multicritère a été réalisée chez les patients sous CGP-6140 et chez les témoins hospitalisés pendant au moins 10 jours consécutifs au traitement, et en ambulatoire à J30, J60 et J180 . Un contrôle à J364 est prévu .

#### 3.2.1. Surveillance clinique

Celle-ci portait sur les éléments suivants :

- Symptomatologie fonctionnelle : ( cf liste en annexe I ) appréciée selon le score suivant :

0 = non

1 = discret

2 = modéré

3 = sévère

- Examen physique général : comportant la diurèse des 24 heures, le poids, la taille, la température buccale, des examens cardio-vasculaires, thoracique, abdominal et neurologique (cf liste en annexe I) codés selon le score suivant :

1 = normal

2 = anormal

en précisant, si besoin, la latéralité droite ou gauche .

- Examen de la peau, des ganglions et des nodules : en appréciant les réactions cutanées selon le même score que pour la symptomatologie fonctionnelle et en précisant, pour les ganglions et les nodules, leur siège, leur caractère douloureux et leur volume (cf annexe I) .

Tous ces éléments cliniques ont été complétés par une surveillance électrocardiographique à J1, J3 et J10 .

### 3.2.2. Surveillance biologique

#### - Examens hématologiques

- Hémogramme,
- Vitesse de sédimentation globulaire,
- Electrophorèse de l'hémoglobine,
- Dépistage d'un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (Méthode de MOTULSKY),
- Recherche de parasites sanguins,

#### - Examens biochimique du sang

- Ionogramme (Na,K),
- Urée,
- Créatinine,
- Transaminases SGOT et SGPT,
- Bilirubine totale,
- LDH,
- Phosphatases alcalines .

- Examen des urines

- Volume des 24 heures,
- Proteinurie,
- Glucose,
- Sédiment (cytologie, cristaux),
- pH,
- Recherche de parasites .

- Examen des selles

- Examen macroscopique,
- Recherche de leucocytes et d'hématies,
- Recherche de parasites .

3.2.3. Surveillance ophtalmologique

- Inspection des yeux,
- Acuité visuelle,
- Champ visuel,
- Examen à la lampe à fente et numération des microfilaries dans la cornée et dans la chambre antérieure,
- Examen du fond d'oeil après dilatation pupillaire .

3.3. Critères d'efficacité

3.3.1. L'action microfilaricide du CGP-6140 a été évaluée par un suivi de la microfilarodermie à J0, J3, J10, J30, J60 et J180 .

A chaque contrôle, 4 biopsies cutanées exsangues à la pince de HOLTZ ont été prélevées sur les crêtes iliaques et les mollets droit et gauche . Après pesage (balance à torsion), les snips sont déposés pendant 24 heures dans 0,10 ml d'eau physiologique à la température du laboratoire . Les résultats ont été exprimés en nombre de microfilaries par mg de peau (moyenne géométrique de William) .

L'évolution du nombre de microfilarie dans la chambre antérieure de l'oeil a également été relevée à J0, J4, J8 et J60 .

3.3.2. L'action macrofilaricide doit faire l'objet d'une étude histopathologique des nodules prélevés à J60 .

## 3.4. Chronogramme des interventions

L'échelonnement dans le temps des différentes interventions est récapitulé dans le tableau n°2 :

| Jour  | Examen avant traitement | Malade hospitalisé |          |          |          |   |   |   |    | Malade ambulatoire (suivi) |     |     |
|---|-------------------------|--------------------|----------|----------|----------|---|---|---|----|----------------------------|-----|-----|
|   |                         | T<br>1             | (T)<br>2 | (T)<br>3 | (T)<br>4 |   | 6 | 8 | 10 | 30                         | 60* | 180 |
| Anamèse   | X                       |                    |          |          |          |   |   |   |    |                            |     |     |
| Symptomatologie   | 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   |
| Administration du médicament                            |                         | X                  | (X)      | (X)      |          |   |   |   |    |                            |     |     |
| Effets secondaires                                      |                         | X                  | X        | X        | X        | X | X | X |    |                            |     |     |
| Examens de laboratoire Hématologie                      | X                       |                    |          | X        |          | X |   | X | X  | X                          |     |     |
| Biochimie   | X                       |                    | X        | X        |          | X |   | X |    |                            |     |     |
| Biopsies cutanées exsangues                             | X                       |                    |          | X        |          |   |   | X | X  | X                          | X   |     |
| Examen des urines                                       | X                       | X                  |          | X        |          | X |   | X | X  | X                          |     |     |
| Examen des selles                                       | X                       |                    |          | X        |          |   |   | X |    | X                          |     |     |
| Recherche des nodules                                   | X                       |                    |          |          |          |   |   |   |    | X                          |     |     |
| Nodulectomie(s)   |                         |                    | X        |          | X        |   | X |   |    | X                          |     |     |
| Examen des yeux Inspection des yeux acuité/champ visuel | X                       |                    | X        |          | X        |   | X |   |    | X                          | X   |     |
| Lampe à fente   | X                       |                    | X        |          | X        |   | X |   |    | X                          | X   |     |
| Fond oeil   | X                       | X                  |          | X        |          |   |   | X |    |                            |     |     |
| Electrocardiogramme                                     | X                       |                    |          |          |          |   |   |   |    |                            |     |     |
| Radiographie thoracique                                 | X                       |                    |          |          |          |   |   |   |    |                            |     |     |

T = traitement

(T) = traitement suivant le plan de l'essai

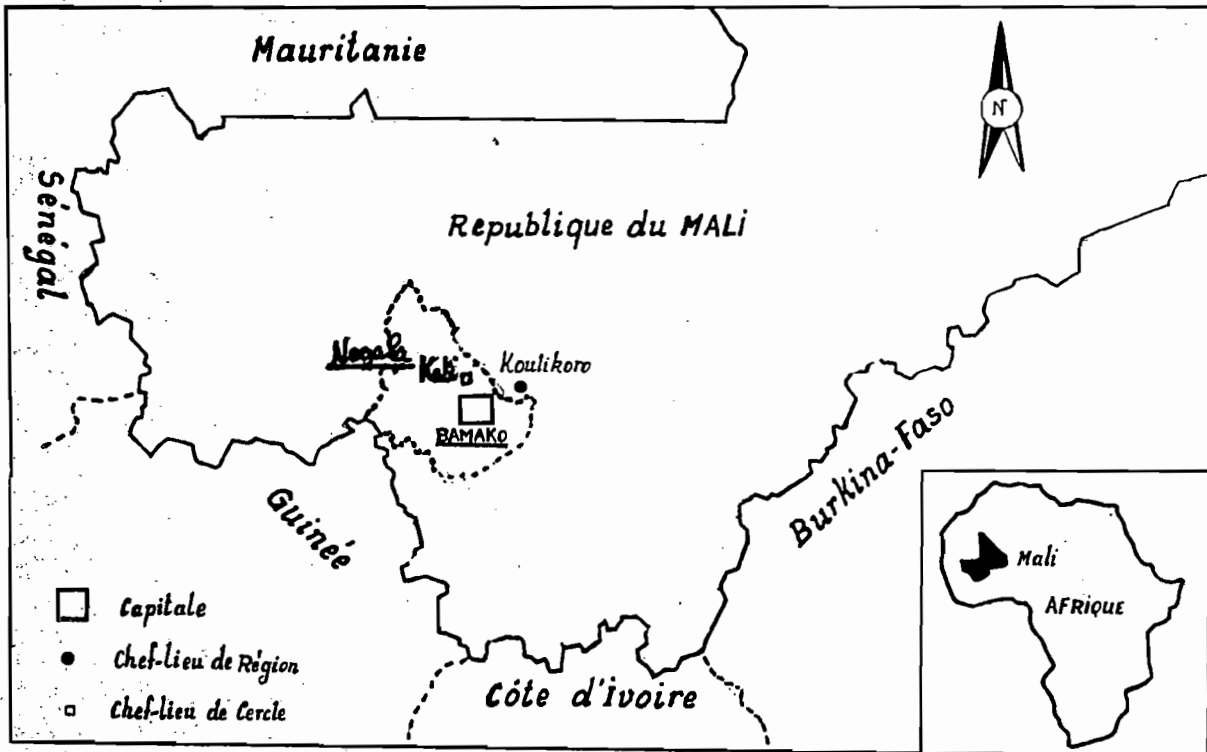
(x) = voir plan de l'essai

(O) = si apparition de nouveaux nodules

\* = avec inspection après 24 heures

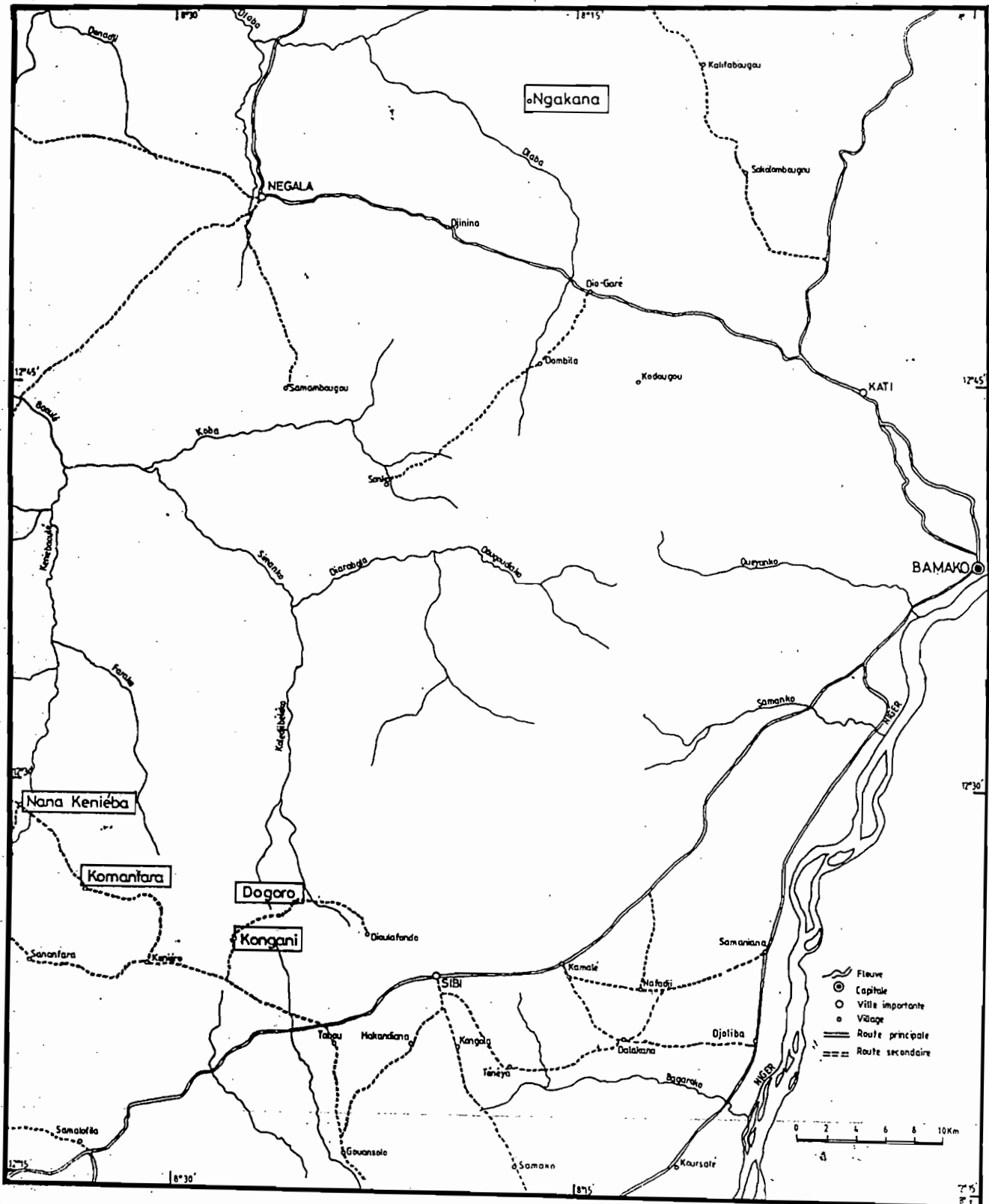


Carte n°10 : Situation géographique de la zone



- Fig. 1 -

# SITUATION DES VILLAGES DANS LESQUELS SONT SELECTIONNES LES ONCHOCERQUIENS POUR LE TRAITEMENT AU "C.G.P. - 6140"



#### IV. TOLERANCE CLINIQUE

Les 29 sujets répartis en 3 groupes ont été numérotés de la façon suivante :

- Groupe I : 9 sujets traités portant les numéros de 1 à 9 (pas de sujets témoins)
- Groupe II : 10 sujets dont 6 traités numérotés de 10 à 15 et 4 témoins numérotés de 16 à 19,
- Groupe III : 10 sujets dont 6 traités numérotés de 20 à 25 et 4 témoins numérotés de 26 à 29

##### 4.1. Données avant traitement

L'état général des 29 patients était caractérisé par un poids moyen de 61,5 Kg (mini : 42 Kg, maxi : 73 Kg) , des chiffres tensionnels correspondant aux normes physiologiques et des températures buccales normales (cf. annexe II) .

Sur le plan fonctionnel , 9 types de symptômes d'intensité légère ou modérée ont été relevés chez 14 patients répartis dans les différents groupes :

- Céphalées..... 7 cas
- Toux..... 4 cas
- Douleurs abdominales..... 4 cas
- Douleurs thoraciques..... 3 cas
- Prurit..... 2 cas
- Douleurs articulaires..... 2 cas
- Palpitations..... 2 cas
- Phosphènes..... 2 cas
- Etourdissement..... 1 cas

A l'examen physique, on notait une hernie inguinale droite non douloureuse (sujet n°12), un goître euthyroïdien (sujet n°13) et des caries dentaires ( sujets n°18 et 28) .

4 patients présentaient des lésions cutanées diverses :

**Sujet n°6** : T.D. porteur de signes cutanés d'onchocercose avec excoriations et urticaire des membres supérieurs, du thorax et de l'abdomen , pseudo-vitiligo de la jambe gauche et lésions lichénoïdes couvrant le thorax et l'abdomen .

**Sujet n°18** : excoriations mineures disséminées, pseudo-vitiligo des 2 jambes, hyperkératose modérée des 2 pieds .

**Sujet n°20** : pityriasis versicolor couvrant le cou et le thorax .

**Sujet n°24** : eczéma préombilical (régressant au 6ème jour sous traitement antifongique)

7 sujets avaient des adénopathies indolores, inguinales, fémorales ou axillaires.

Tous les sujets étaient porteurs d'au moins deux nodules indolores ( cf. critères d'inclusion), siégeant pour la plupart en regard des trochanters, mais également du sacrum et du grill costal .

Les électrocardiogrammes pratiqués avant traitement ont permis de dépister les anomalies électriques suivantes :

- Sujet n° 7 : bloc de branche droite incomplet
- Sujet n° 10 : tachycardie sinusale ( 100 pulsations/mn)
- Sujet n° 13 : bradycardie sinusale ( 55 pulsations/mn)
- Sujet n° 17 : ( témoin) extrasystolie ventriculaire polymorphe
- Sujet n° 20 : onde T diphasique de V1 à V5 et présence d'onde U
- Sujet n° 21 : présence d'onde-U en V2, V3 et V4
- Sujet n° 22 : présence d'onde U de V1 à V4
- Sujet n° 23 : bloc de branche droite incomplet
- Sujet n° 25 : bloc de branche droite incomplet
- Sujet n° 26 : présence d'onde U en V1 et V6 ( témoin)
- Sujet n° 27 : ondes T plates en précordiales ( témoin)
- Sujet n° 28 : ondes T négatives en AVR ,AVL et en précordiales ( témoin)
- Sujet n° 29 : bloc de branche droite incomplet ( témoin)

Notons cependant que les cardiologues n'attribuent aucun caractère pathologique à la présence d'onde U .

Enfin, tous les sujets présentaient un cliché thoracique normal .

#### 4.2. Surveillance en cours de traitement

4.2.1. L'état général n'a pas été sensiblement modifié (cf. annexe II), hormis quelques réactions fébriles sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement en 4.2.2.

Une prise de poids se remarque dans les 3 groupes et dans le groupe témoin . Il faut très probablement la mettre sur le compte des menus copieux servis en cours d'hospitalisation .

Aucune modification tensionnelle pathologique n'a été constatée .

4.2.2. L'ensemble des réactions adverses observées sont rapportées en annexe III.

En terme de fréquence et d'intensité, les céphalées, les troubles respiratoires et digestifs se distribuent de façon aléatoire et ne paraissent pas liés à la prise de CGP-6140 .

Par contre, il semble être directement responsable de réactions cutanées prurigineuses, urticariennes, à type de rash, et de réactions à type d'étourdissement et/ou de vertiges. En effet pour ces symptômes, on retrouve une fréquence et une intensité qui différencient nettement le groupe témoin des groupes traités, avec un gradient proportionnel à la posologie (cf. tableau n°3) :

Si quelques rares sujets du groupe témoin se sont plaint de prurit ( 1 à 2 sujets sur 8), la quasi totalité des sujets traités ont présentés ce symptôme avec un score d'intensité croissante du groupe I au groupe III .

La seule éruption cutanée rapportée dans le groupe témoin (sujet n°19) correspond à une pyodermite de la fesse, apparue à J3 et ayant régressé sous traitement local à J10 . Dans le groupe I on trouve une dermatose diffuse d'origine onchocerquienne déjà présente avant le traitement (sujet n°6) .

Deux rash cutané sont apparus dans le groupe II et 5 dans le groupe III , le 6ème patient (sujet n°24) ayant quant à lui développé une mycose péri-ombilicale eczématisée régressant sous traitement antifongique .

Les étourdissements se retrouvent exclusivement dans les 3 groupes traités, hormis un cas observé avant traitement dans le groupe témoin . Là encore, on a noté un gradient d'intensité croissante du groupe I au groupe III .

Les vertiges vrais, avec signe de Romberg positif, ont été observés uniquement aux 2ème et 3ème jours dans le groupe III, chez 3 sujets .

Si seulement un sujet de groupe témoin et un sujet du groupe I ont présentés de la fièvre entre J3 et J4, il est frappant de noter que 3 sujets sur 6 du groupe III, soit la moitié, ont fait une poussée fébrile pendant 48 heures .

Enfin 3 cas d'oedème des membres inférieurs, tous observés dans les groupes traités, méritent d'être rapportés dans le détail :

**Sujet n°5** : D.K., inclu dans le premier groupe, reçoit 3 doses de 200 mg de CGP-6140 à 8 heures d'intervalle le 21 janvier 1987 .

son bilan d'inclusion révèle des arthralgies et des douleurs thoraciques discrètes, une

Tableau N°3 : Principales réactions adverses observées de J0 à J10 dans les 4 groupes

| JOURS | PRURIT |         | ERUPT. CUT. |         | ETOURDIS. |         | VERTIGES |         | FIEVRE |         | Oed. Mb. Inf. |         |
|-------|--------|---------|-------------|---------|-----------|---------|----------|---------|--------|---------|---------------|---------|
|       | Cas    | Intens. | Cas         | Intens. | Cas       | Intens. | Cas      | Intens. | Cas    | Intens. | Cas           | Intens. |
| 0     | 1      | 2       | -           | -       | 1         | 1       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 1     | 2      | 3       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 2     | 2      | 2       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 3     | 2      | 2       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | 1      | 1       | -             | -       |
| 4     | 2      | 2       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | 1      | 1       | -             | -       |
| 6     | 1      | 1       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 8     | 1      | 1       | 1           | 1       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 10    | -      | -       | 1           | 1       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |

**GRUPE TEMOIN (N = 8)**

| JOURS | PRURIT |         | ERUPT. CUT. |         | ETOURDIS. |         | VERTIGES |         | FIEVRE |         | Oed. Mb. Inf. |         |
|-------|--------|---------|-------------|---------|-----------|---------|----------|---------|--------|---------|---------------|---------|
|       | Cas    | Intens. | Cas         | Intens. | Cas       | Intens. | Cas      | Intens. | Cas    | Intens. | Cas           | Intens. |
| 0     | 1      | 3       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 1     | 1      | 2       | -           | -       | 1         | 2       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 2     | 2      | 3       | -           | -       | 9         | 16      | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 3     | 3      | 3       | -           | -       | 8         | 9       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 4     | 5      | 6       | -           | -       | 2         | 2       | -        | -       | 1      | 2       | 1             | 1       |
| 6     | 4      | 4       | -           | -       | 1         | 1       | -        | -       | -      | -       | 1             | 1       |
| 8     | 3      | 3       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | 1             | 1       |
| 10    | 3      | 3       | 1           | 3       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |

**GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)**

| JOURS | PRURIT |         | ERUPT. CUT. |         | ETOURDIS. |         | VERTIGES |         | FIEVRE |         | Oed. Mb. Inf. |         |
|-------|--------|---------|-------------|---------|-----------|---------|----------|---------|--------|---------|---------------|---------|
|       | Cas    | Intens. | Cas         | Intens. | Cas       | Intens. | Cas      | Intens. | Cas    | Intens. | Cas           | Intens. |
| 0     | -      | -       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 1     | 1      | 1       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 2     | -      | -       | -           | -       | 5         | 10      | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 3     | 6      | 11      | 1           | 1       | 6         | 12      | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 4     | 6      | 11      | 2           | 3       | 6         | 9       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 6     | 6      | 8       | 1           | 1       | 2         | 2       | -        | -       | -      | -       | 1             | 1       |
| 8     | 5      | 7       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | 1             | 1       |
| 10    | 4      | 5       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | 1             | 1       |

**GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)**

| JOURS | PRURIT |         | ERUPT. CUT. |         | ETOURDIS. |         | VERTIGES |         | FIEVRE |         | Oed. Mb. Inf. |         |
|-------|--------|---------|-------------|---------|-----------|---------|----------|---------|--------|---------|---------------|---------|
|       | Cas    | Intens. | Cas         | Intens. | Cas       | Intens. | Cas      | Intens. | Cas    | Intens. | Cas           | Intens. |
| 0     | -      | -       | 1           | 2       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 1     | 1      | 1       | 1           | 2       | 5         | 10      | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 2     | 6      | 12      | 6           | 10      | 6         | 15      | 3        | 6       | 3      | 6       | -             | -       |
| 3     | 6      | 13      | 6           | 12      | 5         | 12      | 2        | 4       | 3      | 6       | -             | -       |
| 4     | 6      | 12      | 5           | 8       | 6         | 6       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 6     | 5      | 6       | 2           | 3       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | -             | -       |
| 8     | 5      | 5       | 1           | 1       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | 1             | 2       |
| 10    | 2      | 2       | -           | -       | -         | -       | -        | -       | -      | -       | 1             | 2       |

**GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)**

adénopathie axillaire droite , des kystes onchocerquiens en regard des trochanters droit et gauche ; l'examen physique est normal ; il est apyrétique et pèse 62 Kg . Son ECG montre des ondes T négatives en AVR . Le cliché thoracique est normal .

Sur le plan biologique , les bilans hématologique, hépatique et rénal sont normaux, si ce n'est une hémoglobinoase hétérozygote AC . On note seulement dans ses urines la présence de microfilaires d'O. volvulus et de kystes d'Entamoeba coli dans ses selles . Il est faiblement parasité avec 3,25 microfilaires /mg de peau .

Après traitement , D.K. présente :

- des étourdissements sans vertige vrai à J2 et J3,
- Une crise d'épilepsie à J4 qui se renouvèlera à J60 ( affection préexistante méconnue ou dissimulée lors de l'inclusion),
- un rash urticarien prurigineux de J8 à J10,
- des oedèmes des membres inférieurs discrets et transitoires, de J4 à J8 .

A l'examen, on note une prise de poids de 2 Kg à J10 et l'absence d'anomalies cardio-vasculaires, tant sur le plan clinique qu'électrique . Sa diurèse est normale .

L'évolution des constantes biologiques montre une discrète augmentation des transaminases le 10ème jour (SGOT=59 , SGPT=64), et une protéinurie à l'é tat de traces à J6, mais confirmée à J10 . Au delà, si les transaminases n'ont pû être contrôlées, la protéinurie a disparue .

**Sujet n° 13** ; A.K. , inclu dans l'essai, reçoit 3 doses de 200 mg de CGP-6140 à 8 heures d'intervalle pendant 3 jours consécutifs, le 16 janvier 1987 .

A l'entrée, il présente de discrètes douleurs en ceinture sur le plan fonctionnel et un examen clinique normal, à l'exception d'un goître de stade II euthyroïdien .

Sa charge microfilarienne dermique est de 25/mg de peau et il est porteur de kystes onchocerquiens en regard des crêtes iliaques et du trochanter droit .

Des adénopathies axillaires bilatérales sont retrouvées .

L' ECG et la radiographie thoracique ne montrent aucune anomalie .

Au plan biologique, le seul élément saillant est la présence d'oeufs vivants de Schistosoma haematobium .

Après traitement, on note sur le plan clinique :

- des étourdissements sans vertige de J2 à J4 ,
- un rash prurigineux discret de J3 à J8,
- des oedèmes des membres inférieurs discrets et fugaces de J6 à J10,
- une prise de poids de 3 Kg à J10 ,
- une diurèse normale de J0 à J10,
- aucune poussée tensionnelle .

et sur le plan biologique :

- une hypokaliémie à J2 et J3,
- une augmentation régulière de la créatininémie de 104 à 198 micromol/l de J0 à J10,
- une augmentation des lactico-déshydrogénases à J2 (816 UI/l),
- une protéinurie à l'état de trace à J3 et J10 mais confirmée à J8,
- une hématurie microscopique à J3,
- la persistance d'œufs de S. haematobium dans les urines à tous les contrôles.

L'évolution à J30 montre une disparition de la symptomatologie clinique et une normalisation des données biologiques.

**Sujet n°24** : M.K. , inclu dans le groupe III, reçoit le 4 mars 1987 3 doses de 400 mg de CGP-6140 à 8 heures d'intervalle.

A l'entrée, le sujet tousse et se plaint de phosphènes. Les examens clinique, électrique et radiologique sont normaux, hormis une mycose péri-ombilicale eczématisée.

Son acuité visuelle est de 5/10ème à chaque oeil ; il est atteint d'une atrophie optique gauche de stade I et des microfilaires sont retrouvées dans la chambre antérieure de ses 2 yeux.

Sa charge dermique est de 13,8 microfilaires /mg de peau et il présente 2 onchocercoses, l'un thoracique et l'autre en regard de la crête iliaque gauche.

La créatinine sanguine est à J0 de 175 micromol/l.

Après traitement, on note sur le plan clinique :

- des palpitations de J4 à J6, sans traduction électrique,
- la guérison de sa mycose à J8, grâce à un traitement antifongique,
- un prurit généralisé de J2 à J10,
- des étourdissements, sans vertige vrai, en J2 et J4,
- des œdèmes modérés des membres inférieurs à J8 et J10,
- une prise de poids de 3,5 Kg à J10,
- une diurèse normale,
- pas de poussée tensionnelle.

et au plan biologique :

- une créatinine sanguine élevée, mais proche de celle dosée à J0 (189, 170, 174, 154 respectivement à J2, J3, J6 et J10)
- une protéinurie à l'état de trace, retrouvée de J1 jusqu'à J60.

Au total, nous avons voulu examiner " à la loupe " ces 3 dossiers pouvant faire évoquer une néphropathie iatrogène sur l'association d'œdèmes et de protéinurie.



En fait, ces deux signes d'appel sont à discuter :

- les œdèmes ont été dans les 3 cas discrets et transitoires ; la prise de poids constatée s'observe également chez les autres patients et s'explique par une alimentation enrichie .
- Les traces de protéinurie n'ont aucune signification pathologique et nous verrons plus loin en abordant la tolérance biologique que tous les 29 sujets étudiés, traités ou témoins, avaient des traces de protéines dans leurs urines à un moment donné . Cependant, la protéinurie a été confirmée pour les deux premières observations ; elle peut s'expliquer par une bilharziose urinaire concomitante avec hématurie microscopique chez le sujet n° 13 .
- Les tableaux cliniques évoquent fortement par leur caractère discret et transitoire les œdèmes déjà décrits au cours des traitements microfilaricides par l'ivermectine .
- Les tableaux biologiques ne sont pas convaincants et nous ferons ultérieurement des réserves argumentées sur la fiabilité de certains dosages, notamment de la créatininémie et des enzymes sériques .

Enfin, sur le plan électrocardiographique (cf. tableau N°4) :

On note des sujets dont les tracés sont restés normaux ou non modifiés :

- 12 sujets avaient un tracé normal pendant toute l'expérimentation,
- il n'y a pas eu d'aggravation iatrogène chez les patients présentant des anomalies antérieures au traitement (bloc de branche droite incomplet, extrasystoles ventriculaires) et les sujets 21 et 23 ont vu leur onde U disparaître dès le premier jour . La tachycardie enregistrée à l'entrée chez le sujet N°10 a persisté pendant 24 heures puis son rythme cardiaque s'est normalisé . Elle est à mettre très vraisemblablement sur le compte d'une neurotonie . Chez les sujets 27 et 28, appartenant au groupe témoin, l'inversion de l'onde T dans les dérives précordiales a été retrouvée jusqu'au 10ème jour .

et des sujets qui ont présenté les modifications électrocardiographiques suivantes :

- des troubles mineurs du rythme cardiaque au 3ème jour, chez le sujet N°21 (tachycardie sinusale à 100 pulsations/mn) et chez le sujet N°13 (bradycardie sinusale modérée à 55 pulsations/mn),
- des ondes T plates ou négatives dans les dérives précordiales chez les sujets 2, 5 et 15,
- un sus-décalage du segment ST en V2 et V3 enregistré aux 1er et au 10ème jour, chez le sujet

N° 16, appartenant au groupe témoin .

On peut retenir de cette analyse que la seule modification électrocardiographique imputable au CGP-6140 est l'inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales observée chez 2 sujets du groupe I et 1 sujet du groupe II (les troubles du rythmes étant considérés comme non significatifs, compte tenu de leur discrétion) .

TABLEAU N° 4 : RESUME DES ELECTROCARDIOGRAMMES DE J0 A J10

| N° DOSSIER | J0            | J1                       | J3                          | J10                              |
|------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 1          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |
| 2          | tracé normal  | <b>T négat. en V5 V6</b> | <b>T négat. en V4 V5 V6</b> | <b>T négat. en V5 V6</b>         |
| 3          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |
| 4          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |
| 5          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | <b>T négat. V1 aplatie en V2</b> |
| 6          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |
| 7          | BBD incomplet | BBD incomplet            | BBD incomplet               | BBD incomplet                    |
| 8          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |
| 9          | tracé normal  | tracé normal             | tracé normal                | tracé normal                     |

GROUPE I

|    |                      |                                  |                                  |                                  |
|----|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 10 | tachycardie sinusale | tachycardie sinusale             | tracé normal                     | tracé normal                     |
| 11 | tracé normal         | tracé normal                     | tracé normal                     | tracé normal                     |
| 12 | tracé normal         | tracé normal                     | tracé normal                     | tracé normal                     |
| 13 | tracé normal         | tracé normal                     | <b>bradycardie sinusale</b>      | tracé normal                     |
| 14 | tracé normal         | tracé normal                     | tracé normal                     | tracé normal                     |
| 15 | tracé normal         | <b>onde T négat. en précord.</b> | <b>onde T négat. en précord.</b> | <b>onde T négat. en précord.</b> |

GROUPE II

|    |                    |               |                             |               |
|----|--------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| 20 | tracé normal       | tracé normal  | tracé normal                | tracé normal  |
| 21 | tracé normal       | tracé normal  | <b>tachycardie sinusale</b> | tracé normal  |
| 22 | onde U de V1 à V4  | tracé normal  | tracé normal                | tracé normal  |
| 23 | BBD incomplet      | BBD incomplet | BBD incomplet               | BBD incomplet |
| 24 | onde U en V1 et V6 | tracé normal  | tracé normal                | tracé normal  |
| 25 | BBD incomplet      | BBD incomplet | BBD incomplet               | BBD incomplet |

GROUPE III

|    |                           |                               |                           |                                 |
|----|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 16 | tracé normal              | <b>ST sus-décalé en V2 V3</b> | tracé normal              | <b>ST sus-décalé de V3 à V5</b> |
| 17 | ESV polymorphes           | ESV polymorphes               | ESV polymorphes           | ESV polymorphes                 |
| 18 | tracé normal              | tracé normal                  | tracé normal              | tracé normal                    |
| 19 | tracé normal              | tracé normal                  | tracé normal              | tracé normal                    |
| 26 | onde U en V1 et V6        | tracé normal                  | tracé normal              | tracé normal                    |
| 27 | onde T négat. en précord. | onde T négat. en précord.     | onde T négat. en précord. | onde T négat. en précord.       |
| 28 | onde T négat. en précord. | onde T négat. en précord.     | onde T négat. en précord. | onde T négat. en précord.       |
| 29 | BBD incomplet             | BBD incomplet                 | BBD incomplet             | BBD incomplet                   |

TEMOINS

BBD = Bloc de branche droite    ESV = Extrasystole ventriculaire

## V. TOLERANCE BIOLOGIQUE

### 5.1. Surveillance hématologique :

Six contrôles des constantes hématologiques se sont échelonnés à J0, J3, J6, J10, J30 et J60. En annexes IV sont rapportées pour chaque groupe les valeurs minimales et maximales, les moyennes et les médianes observées aux différents contrôles.

La lignée érythrocytaire n'a subi aucune modification précoce ni tardive, deux mois après le traitement, comme en témoigne les numérations globulaires, les dosages de l'hémoglobine pondérale et de l'hématocrite.

La numération des réticulocytes sur frottis mince coloré au bleu de crésyl brillant est entachée d'une grande variabilité qui rend l'interprétation des résultats délicate : On constate dans tout les groupes des valeurs très basses (en particulier dans les groupes I et II) ou au contraire très élevées dans le groupe III. Ces modifications sont toutes isolées, sans chute concomitante des autres paramètres érythrocytaires ni signes pouvant faire évoquer une hémolyse ou une hémorragie aigue.

Dans la lignée leucocytaire, aucune leuconéutropénie n'a été dépistée ; par ailleurs, il n'est pas surprenant de noter une hyperéosinophilie très nette dans les trois groupes traités, à rapprocher de l'action microfilaricide du CGP-6140 (cf. infra).

Dans la lignée thrombocytaire, on note une seule anomalie dans le groupe témoin : Le sujet N°27 présente une thrombopénie à 44.000/mm<sup>3</sup> isolée, à J10. Sa numération des plaquettes étant normale à tout les autres contrôles, il s'agit très probablement d'une erreur de laboratoire.

### 5.2 Surveillance des paramètres biochimiques :

Cinq contrôles se sont échelonnés à J0, J2, J3, J6, J10 et se sont poursuivis en cas d'anomalies. L'ensemble des résultats figure sous forme synthétique en annexes V.

Le dosage des transaminases met en évidence un cas de cytolyse discrète :

Dossier N° 15 : Après un bilan d'inclusion normal hormis des céphalées banales et 75 oeufs de Necator americanus par gramme de selles, M. D., âgé de 26 ans, reçoit 3 fois 200 mg de CGP-6140 à huit heures d'intervalle pendant 3 jours consécutifs.

Il présente alors pendant toute la durée de son hospitalisation des selles diarrhéiques avec des douleurs abdominales discrètes . Une rémission est notée le 4ème jour mais ces symptômes digestifs reprennent le lendemain et sont retrouvés en consultation externe 30 jours après le traitement où du Secnidazole lui est prescrit . A côté de ces symptômes digestifs, il présente des étourdissements fugaces entre J2 et J4 et du prurit, plus durable, de J3 à J10 .

Il grossit de 4 kg en 10 jours, reste apyrétique et son examen clinique est normal .

Il est modérément parasité avec 6,6 microfilaires par mg de peau ; cependant, l'examen ophtalmologique révèle une chorioretinite temporale (stade II) de l'oeil droit, des opacités ponctuées bilatérales et des microfilaires dans la chambre antérieure .

Au plan biologique on note :

- une ascension modérée des transaminases SGOT et SGPT :

| Jours | SGOT | SGPT |
|-------|------|------|
| 0     | 26   | 22   |
| 2     | 90   | 87   |
| 3     | 78   | 103  |
| 6     | 104  | 142  |
| 10    | 39   | 66   |
| 30    | 36   | 36   |
| 60    | 21   | 17   |

- une augmentation des LDH à J6 et J10

- une augmentation de la créatinine sanguine de J2 à J10, normalisée à J30

- une hyperéosinophilie à J30 .

Au total, si les signes digestifs peuvent avoir pour origine la nématodose intestinale et si le dosage de la créatinine est sujet à caution (cf. infra) le mouvement ascendant des transaminases est en faveur d'une cytolyse hépatique discrète .

L'étude des Lactico-Déshydrogénases montre quelques ascensions modérées, transitoires et isolées, aussi bien dans le groupe témoin que dans les groupes traités ; en l'absence d'autres signes en faveur d'une ischémie myocardique ou pulmonaire, on peut considérer ces modifications comme non significatives .

Le dosage de la bilirubine totale et des phosphatases alcalines ne révèle aucun cas de rétention biliaire .

Enfin, la fonction rénale a été mal explorée dans cette étude : Si les dosages de l'urée se maintiennent dans la fourchette des valeurs normales, les créatinines doublent dans tous les groupes . Par ailleurs, les électrolytes étudiés atteignent des valeurs très basses ou, au contraire, très élevées qui font remettre en doute la fiabilité des résultats . Enfin, la recherche d'une protéinurie avec des bandelettes réactives manque de spécificité : tous les sujets, traités ou témoins, ont présenté à un moment donné une protéinurie à l'état de traces pour la plupart d'entre eux et en quantité anormale pour 5 d'entre eux .

## VI. EFFICACITE

### 6.1 Effet microfilaricide :

Celui-ci est très net aux doses de 200 mg x 3 x 3j. (groupe II) et 400 mg x 3 x 1j. (groupe III) d'apparition rapide, dès le 3ème jour et durable avec un taux de réduction supérieur à 90% de la charge initiale dans ces 2 groupes, six mois après le traitement (cf. tableau N°5 et graphique)

Dans le groupe I, la dose de 200 mg x 3 x 1j. ne provoque qu'une réduction modérée d'environ 40% de la charge initiale.

dans le groupe témoin, les charges microfilariennes dermiques ont tendance à augmenter pendant la même période de contrôle.

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Taux réduct<br>(%J0) |
|-------|-------|-------|---------|----------------------|
| 0     | 0,15  | 81,8  | 20,3    | -                    |
| 3     | 0,06  | 33,0  | 10,2    | 41,7                 |
| 10    | 0,03  | 33,8  | 6,7     | 34,5                 |
| 30    | 0,00  | 45,4  | 8,1     | 46,1                 |
| 60    | 0,00  | 53,6  | 10,5    | 44,8                 |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Taux réduct<br>(%J0) |
|-------|-------|-------|---------|----------------------|
| 0     | 4,14  | 26,60 | 20,30   | -                    |
| 3     | 0,05  | 3,40  | 0,93    | 89,5                 |
| 6     | 0,00  | 0,42  | 0,17    | 98,1                 |
| 10    | 0,00  | 0,32  | 0,11    | 99,3                 |
| 30    | 0,00  | 0,95  | 0,34    | 97,8                 |
| 60    | 0,00  | 2,79  | 0,62    | 96,6                 |
| 180   | 0,09  | 2,15  | 0,91    | 91,8                 |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Taux réduct<br>(%J0) |
|-------|-------|-------|---------|----------------------|
| 0     | 11,13 | 67,20 | 28,70   | -                    |
| 3     | 0,00  | 1,38  | 0,39    | 97,6                 |
| 6     | 0,00  | 0,58  | 0,25    | 98,7                 |
| 10    | 0,00  | 1,30  | 0,60    | 96,6                 |
| 30    | 0,00  | 2,84  | 0,68    | 96,1                 |
| 60    | 0,00  | 1,98  | 1,35    | 93,9                 |
| 180   | 0,04  | 2,65  | 1,46    | 92,5                 |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Taux réduct<br>(%J0) |
|-------|-------|-------|---------|----------------------|
| 0     | 1,21  | 22,70 | 9,40    | -                    |
| 3     | 0,34  | 49,26 | 12,73   | -12,6                |
| 6     | 0,66  | 59,17 | 14,60   | -38,6                |
| 10    | 1,23  | 30,25 | 9,08    | -4,7                 |
| 30    | 0,28  | 43,50 | 11,16   | -26,7                |
| 60    | 0,20  | 53,70 | 11,96   | 10,7                 |
| 180   | 1,34  | 19,53 | 9,64    | -22,6                |

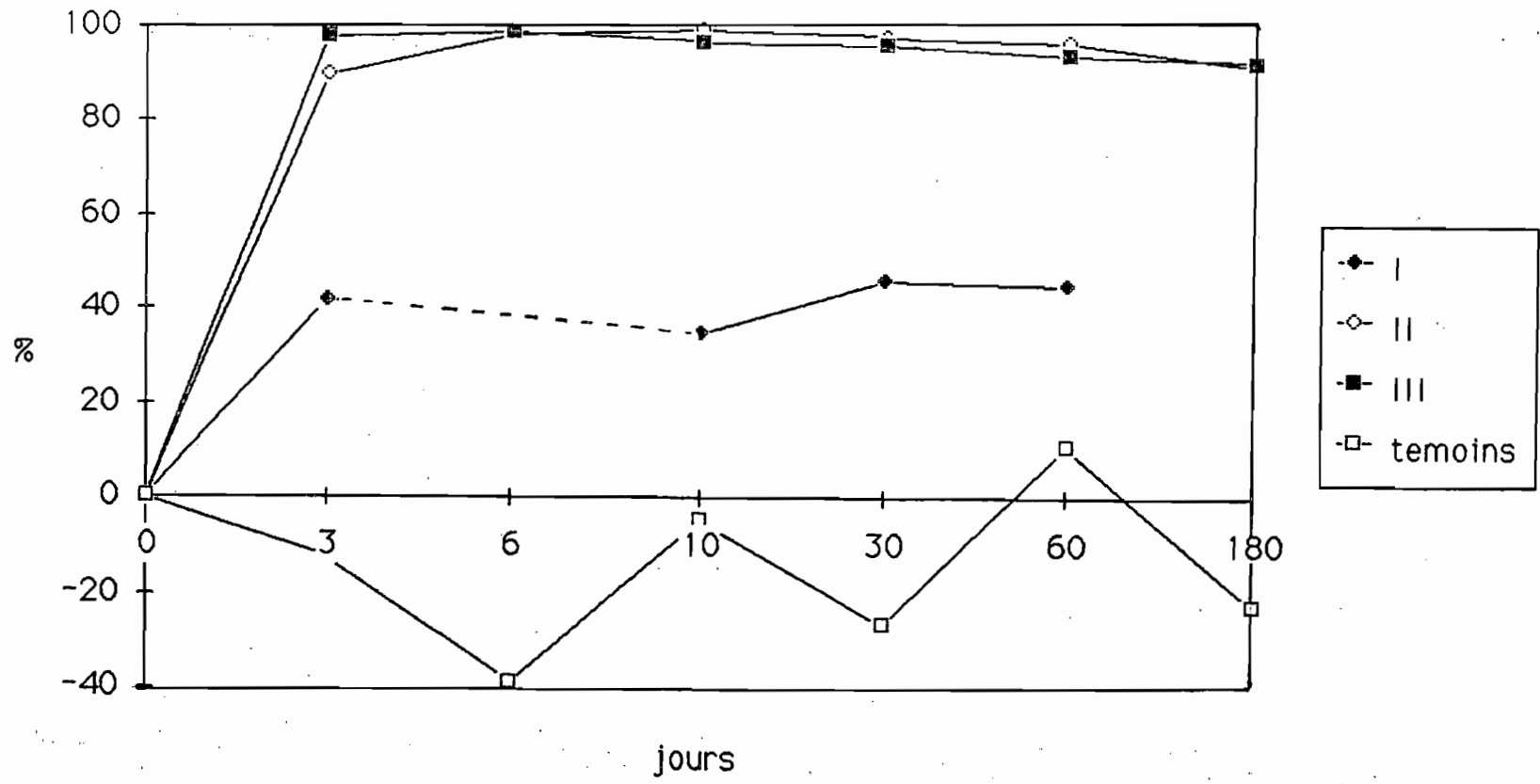
GRUPE TEMOIN (N = 8)

Evolution des charges microfilariennes dermiques selon les groupes .



32

GRAPHIQUE III /- Evolution des Charges microfilariennes  
 dermiques après traitement par C G P-6140  
 selon les groupes :  
 Taux de réduction  $(J_0 - J_x) / J_0 \times 100$ .



## 6.2 Effet macrofilaricide :

112 nodules, prélevés 2 mois après traitement chez les 29 patients, ont été adressés au Dr. F. ZAK (Laboratoires CIBA-GEIGY S.A. BALE) pour leurs analyses histopathologiques effectuées sur des coupes de 3 à 5 microns colorées à l'hématoxyline-éosine et selon la méthode de PERL .

Les résultats qui figurent dans le tableau N°6 ne permettent pas de conclure formellement à l'effet macrofilaricide du CGP-6140 :

- Une seule observation (dossier N°1) fait état de lésions histopathologiques sévères touchant les vers adultes vivants d'Onchocerca volvulus ;
- Dans les autres dossiers, les effets notés sont douteux, minimes ou modérés ;
- Dans le groupe témoin, la persistance de la vitalité des parasites n'est retrouvée que dans la moitié des cas environ . En l'absence de critères histopathologiques spécifiques de l'action du CGP-6140 sur les vers adultes d'Onchocerca volvulus, l'interprétation comparative entre les sujets traités et les sujets contrôles devient très difficile dans cet essai (cf. tableau N°6 au verso).

Enfin, selon l'avis des spécialistes consultés, le composé agirait de façon progressive sur les vers adultes et le prélèvement, effectué 2 mois après le traitement, serait trop précoce pour pouvoir mettre en évidence son action macrofilaricide .

## CONCLUSIONS

Nous rapportons les résultats d'un essai thérapeutique en phase II d'un nouveau composé à potentialité macrofilaricide : Le CGP-6140 .

Après avoir dépisté, sur le terrain, des sujets onchocerquiens porteurs de nodules, nous avons réalisé trois essais successifs :

- Groupe I de 9 patients traités par une dose de 600 mg ( 3 prises de 200 mg à huit heures d'intervalle,
- Groupe II de 10 patients dont 4 témoins et 6 traités par une dose de 1800 mg ( 3 prises de 200 mg toutes les huit heures pendant 3 jours),
- Groupe III de 10 patients dont 4 témoins et 6 traités par une dose de 1200 mg ( 3 prises de 400 mg toutes les huit heures) .

Après un bilan d'inclusion portant sur des critères cliniques, électrocardiographiques, radiologique, ophtalmologiques, parasitologiques et biologiques, tous les sujets ont été soumis à une surveillance étroite dans le service de médecine interne de l'hôpital national du point G pendant dix jours consécutifs au traitement ; ils ont été revus en consultation externe au 1er, 2ème et 6ème mois . Un contrôle un an après est prévu .

1. Les principales réactions adverses observées peuvent être attribuées à une lyse microfilarienne : Il s'agit essentiellement de prurits, d'urticaire et de rash cutanés apparaissant 24 à 48 heures après la première prise et durant jusqu'aux 5ème, 6ème jours . Mais ce sont des étourdissements qui gênent le plus les malades . Ces étourdissements peuvent se transformer en vertiges vrais avec signe de Romberg positif lorsque la dose journalière augmente ( 4 cas sur 6 patients traités dans le groupe III) .

2. Sur le plan électrocardiographique , la seule modification imputable au CGP-6140 est une inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales chez trois sujets .

3. La surveillance biologique a mis en évidence une cytolyse hépatique discrète et transitoire chez un sujet ayant reçu la dose cumulative la plus élevée ( 1800mg) .

4. L'effet microfilaricide est très net aux doses de 1200 mg et de 1800 mg, d'apparition rapide dès le 3ème jour et durable après un recul de 6 mois .

5. L'effet macrofilaricide qui constitue l'objectif principal du composé n'a pas été clairement démontré dans notre étude, sans doute en raison de la précocité des nodulectomies effectuées au 2ème mois : Le délai écoulé entre l'administration du traitement et le prélèvement biopsique serait à posteriori trop court pour voir apparaître un effet toxique sur les vers adultes d'O. volvulus . De plus, dans le groupe témoin, la persistance de la vitalité des parasites n'est retrouvée que dans la moitié des cas environ . En l'absence de critères histopathologiques spécifiques de l'action du CGP-6140 sur les vers adultes, l'interprétation comparative entre les sujets traités et les sujets contrôles devient très difficile dans cet essai .

6. Dans l'avenir , de nouveaux essais devront préciser :

- la posologie minimale efficace et la mieux tolérée,
- l'effet macrofilaricide en reportant la nodulectomie au moins quatre mois après le traitement,
- la pharmacocinétique du composé formulé en dragées et le rôle joué par l'ingestion alimentaire pendant la phase d'absorption du CGP-6140 .

## **ANNEXES I : TABLEAUX SYNOPTIQUES**

- SYMPTOMATOLOGIE**
- EXAMEN PHYSIQUE GENERAL**
- NUMERATION DES MICROFILAIRES DERMiques**
- NODULES**
- PEAU , GANGLIONS , NODULES**
- INSPECTION DES YEUX**
- FONCTION VISUELLE**
- FOND D'OEIL**
- EXAMEN A LA LAMPE A FENTE**
- EXAMENS HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES**
- ELECTROCARDIOGRAMME**



\* Score: 1 = Normal  
 2 = Anormal  
 D = Droit } si nécessaire  
 G = Gauche }

N° du malade

Remplissez la case voulue!

**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 |   |
|-------------------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|----|---|----|---|-----|---|-----|---|-----------|---|
|                               | 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 |           |   |
| 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 | D | G | D | G | 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.

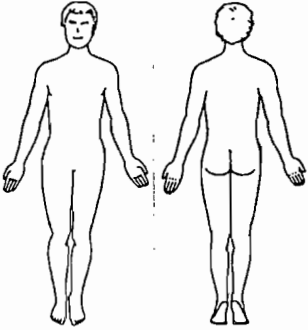
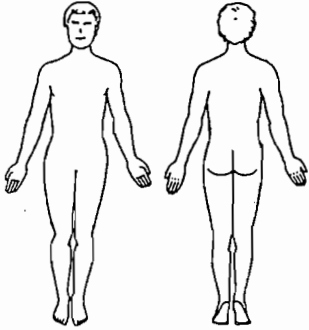
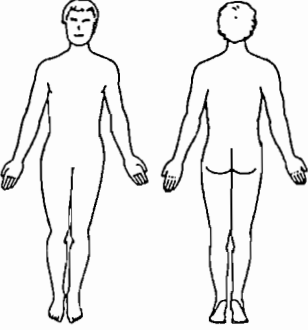
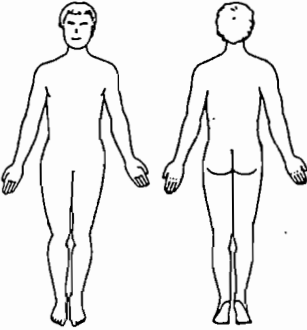
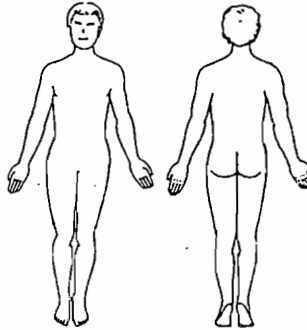
● Matin et soir, du jour 0 au jour 10.





**D: Tableau synoptique pour les nodules, les nodulectomies et leurs contrôles**

**CGP 6140-2**

| Jour 0   | Jour 60  | Jour 67  | Jour 364  | Jour 371  |
|--|--|--|---|---|
| <p>Indiquer tous les nodules palpables (onchocercomes). Une croix (x) pour chaque sur le dessin.</p> | <p>Indiquer tous les nodules excisés. Une croix (x) pour chaque sur le dessin.</p> | <p>Indiquer la guérison des nodulectomies par une croix (x) sur le dessin.</p>     | <p>Indiquer tout nodule nouveau par une croix (x) sur le dessin.</p>                | <p>Indiquer la guérison des secondes nodulectomies par une croix (x) sur le dessin.</p> |
|                     |   |  |  |      |
| <p>Indiquer le nodule du plus grand diamètre par un point (●) = _____ mm</p>                         | <p>Indiquer le nodule du plus grand diamètre par un point (●) = _____ mm</p>       | <p>Indiquer toute nodulectomie non cicatrisée par un point (●) = _____ mm</p>      | <p>Indiquer le nodule du plus grand diamètre par un point (●) = _____ mm</p>        | <p>Indiquer toute nodulectomie non guérie par un point (●) = _____ mm</p>               |

\* Score pour la peau:  
 0 = Absence  
 1 = Discret  
 2 = Modéré  
 3 = Sévère

\* Score gangl. lymph. + nodule: D = Droit  
 G = Gauche  
 0 = Non dou.  
 1 = Dou.  
 2 = Augm. volume  
 3 = Doul. + augm. volume

N° du malade

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

CGP 6140-2

| 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 |
| <b>Peau: *</b> (indiquer le siège) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Excoriation                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Papules                            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Œdème                              |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Urticaire                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Autres, spécifier                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Remarques                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Ganglions lymphatiques *</b>    | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     | D     | G     |
| Cervicaux                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Sous-maxillaire                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Axillaire                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Epitrochléen                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Inguinaux                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Fémoraux                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Autres, spécifier                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Remarques                          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Nodules *</b>                   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 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







Score: 0 = Absence  
 1 = Discret  
 2 = Modéré  
 3 = Sévère

D = Œil droit  
 G = Œil gauche

N° du malade

Remplir la case correspondante

**I: Tableau synoptique pour l'examen à la lampe à fente**

CGP 6140-2

|                             |                                   | Jours → |   | 0  |   | 2 |   | 4 |   | 8 |   | 60 |   | 180 |   | 364 |   |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------|---|--|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-----|---|-----|---|
|                             |                                   | D       | G | D  | G | D | G | D | G | D | G | D  | G | D   | G |     |   |
| <b>CORNÉE</b>               | <b>Microfilaires</b>              |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | vivantes (numération)             |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | mortes (numération)               |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | siège                             | ⊗       | ⊗ | ⊗  | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗  | ⊗ | ⊗   | ⊗ | ⊗   | ⊗ |
| <b>Opacités ponctuées</b>   | numération                        |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | siège                             | ⊗       | ⊗ | ⊗  | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗ | ⊗  | ⊗ | ⊗   | ⊗ | ⊗   | ⊗ |
| <b>Limbite</b>              |                                   |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
| <b>Kératite sclérosante</b> |                                   |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | siège                             | ⊗       | ⊗ | Ne mettre aucune indication pour ces jours |   |   |   |   |   | ⊗ | ⊗ | ⊗  | ⊗ | ⊗   | ⊗ | ⊗   | ⊗ |
| <b>CRISTALLIN</b>           | opacité                           |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
| <b>CHAMBRE ANTÉRIEURE</b>   | Tête en bas pendant 5 minutes     |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | <b>Microfilaires</b> (numération) |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | <b>Flammèche</b> ?                |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | <b>Cellules</b>                   |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             | <b>Remarques</b>                  |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             |                                   |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |
|                             |                                   |         |   |  |   |   |   |   |   |   |   |    |   |     |   |     |   |

**L: Tableau synoptique pour les résultats de l'hématologie et de la biochimie**

|                    |                       | Jours →                     |                       | 0 | 2 | 3 | 6 | 10 | 30 | 60 | 364 |  |  |
|--------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|---|---|---|---|----|----|----|-----|--|--|
| <b>HÉMATOLOGIE</b> | Résultats en U.I.     |                             |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    |                       | Si autres unités, spécifier |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | VSG:                  | mm 1 <sup>re</sup> h.       |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Hémoglobine:          | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Hématocrite:          | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Numér. réticulocytes: | ‰                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Numér. leucocytes:    | 10 <sup>9</sup> /l          |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Formule               |                             |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Neutrophiles:         | %                           | Pas<br>d'ana-<br>lyse |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Neutrophiles jeunes   | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Lymphocytes           | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Eosinophiles          | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Monocytes             | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Basophiles            | %                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Plaquettes            | 10 <sup>11</sup> /l         |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Parasites du sang:    | nom                         | 1                     |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    |                       |                             | 2                     |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    |                       | stade                       | 1                     |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    |                       | 2                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | numér./ml             | 1                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    |                       | 2                           |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
| <b>BIOCHIMIE</b>   | Sodium                | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Potassium             | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Chlorures             | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Urée sanguine         | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Créatinine sérique    | μmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | SGOT                  | U/l                         |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | SGPT                  | U/l                         |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Bilirubine:           | mmol/l                      |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | LDH                   | U/l                         |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
|                    | Phosphatase alcaline  | U/l                         |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
| Tout autre:        |                       |                             |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |
| Remarques          |                       |                             |                       |   |   |   |   |    |    |    |     |  |  |

Pas  
d'analyse  
aux jours  
30 et 60

Score: 0 = normal  
1 = anormal

N° du malade

### N: Tableau synoptique pour les ECG

CGP 6140-2

| Jours →                | 0 | 1 | 3 | 10 |
|------------------------|---|---|---|----|
| Fréquence (puls./min.) |   |   |   |    |
| Rythme                 |   |   |   |    |
| Conduction             |   |   |   |    |
| QRS                    |   |   |   |    |
| ST                     |   |   |   |    |
| Onde T                 |   |   |   |    |
| Autres                 |   |   |   |    |
| Remarques              |   |   |   |    |
|                        |   |   |   |    |
|                        |   |   |   |    |
|                        |   |   |   |    |
|                        |   |   |   |    |



## TEMPERATURES

| N°DOSSIER | J0   | J1   | J2        | J3        | J4        | J6   | J8        | J10  | J30  | J60  | J180 |
|-----------|------|------|-----------|-----------|-----------|------|-----------|------|------|------|------|
| 1         | 36°5 | 37°  | 36°1      | 36°7      | 36°       | 36°5 | 36°7      | 36°2 | 36°7 | 36°2 | ?    |
| 2         | 36°5 | 37°1 | 37°2      | 37°1      | 39°       | 37°9 | 36°5      | 36°  | 36°5 | 37°1 | ?    |
| 3         | 36°5 | 37°1 | 36°2      | 37°2      | 37°2      | 36°6 | 36°6      | 35°  | 36°1 | 37°  | ?    |
| 4         | 37°7 | 37°1 | 36°2      | 37°1      | 36°6      | 36°5 | 36°8      | 36°5 | 36°6 | 36°1 | ?    |
| 5         | 36°  | 36°4 | 37°       | 37°1      | 37°       | 36°  | 36°5      | 35°7 | 37°3 | 36°5 | ?    |
| 6         | 36°5 | 37°  | 36°7      | 36°8      | 37°4      | 36°8 | 36°2      | 37°  | 36°4 | 36°1 | ?    |
| 7         | 37°  | 36°8 | 36°2      | 37°2      | 36°6      | 35°8 | 35°7      | 35°5 | 36°1 | 36°7 | ?    |
| 8         | 37°  | 36°2 | 36°       | 36°5      | 36°5      | 36°  | 36°       | 35°7 | 37°  | 36°  | ?    |
| 9         | 36°  | 36°6 | 36°5      | 37°6      | 37°       | 37°  | 36°       | 36°  | 36°5 | 37°  | ?    |
| 10        | 37°8 | 37°2 | 37°3      | 36°9      | 36°2      | 36°9 | 36°1      | 36°1 | 36°1 | 36°6 | 37°4 |
| 11        | 37°1 | 36°7 | 36°7      | 37°2      | 36°3      | 37°  | 36°4      | 36°4 | 36°3 | 37°  | 36°6 |
| 12        | 37°5 | 36°6 | 37°2      | 37°3      | 36°8      | 36°5 | 35°3      | 35°7 | 36°5 | 36°5 | 36°5 |
| 13        | 37°7 | 36°5 | 37°       | 36°8      | 37°3      | 36°9 | 35°3      | 36°5 | 36°7 | 37°  | 36°4 |
| 14        | 37°5 | 36°7 | 36°5      | 36°8      | 36°8      | 36°1 | 35°       | 36°1 | 37°1 | 36°1 | 36°4 |
| 15        | 37°  | 36°5 | 36°5      | 36°8      | 36°       | 37°1 | 35°7      | 36°7 | 37°2 | 36°8 | 36°1 |
| 20        | 37°1 | 36°4 | 37°8      | 35°9-38°6 | 37°       | 36°8 | 36°5      | 36°5 | 36°5 | 36°4 | 36°5 |
| 21        | 37°  | 36°2 | 37°1      | 36°8-38°6 | 36°4      | 37°  | 36°7      | 36°8 | 36°  | 35°9 | 36°9 |
| 22        | 36°7 | 36°4 | 37°       | 36°4      | 36°4      | 37°1 | 36°       | 37°  | 37°  | 36°2 | 37°  |
| 23        | 35°1 | 36°5 | 38°4-36°2 | 37°4-38°8 | 36°7      | 36°8 | 36°7      | 36°4 | 36°1 | 36°5 | 36°3 |
| 24        | 36°  | 37°6 | 37°       | 37°2      | 36°7      | 36°7 | 36°8      | 36°6 | 37°  | 36°6 | 36°5 |
| 25        | 36°4 | 36°6 | 37°3      | 37°-38°5  | 36°4      | 36°5 | 38°3-38°8 | 36°3 | 36°5 | 35°9 | ?    |
| 16        | 37°2 | 36°5 | 36°       | 36°5      | 36°7      | 36°  | 36°1      | 35°8 | ?    | 36°1 | 37°2 |
| 17        | 37°5 | 36°5 | 37°       | 36°4      | 36°2      | 36°1 | 36°5      | 36°  | 36°3 | 36°7 | 36°6 |
| 18        | 36°8 | 37°  | 36°6      | 37°       | 36°5      | 36°8 | 35°9      | 36°1 | 37°  | 36°3 | 36°8 |
| 19        | 37°5 | 36°5 | 36°7      | 36°7      | 35°5-38°3 | 37°2 | 37°2      | 36°  | 36°3 | 36°5 | 36°7 |
| 26        | 36°4 | 37°  | 37°       | 36°8      | 36°8      | 36°8 | 36°8      | 36°5 | 37°  | 36°4 | 36°  |
| 27        | 36°1 | 36°3 | 36°5      | 36°4      | 36°1      | 36°3 | 36°5      | 36°5 | 36°7 | 36°5 | 36°5 |
| 28        | 36°  | 37°1 | 36°5      | 36°2-37°9 | 36°9      | 36°7 | 37°1      | 36°8 | 36°4 | 37°  | 37°  |
| 29        | 36°7 | 36°8 | 36°6      | 36°4      | 36°7      | 35°6 | 36°5      | 36°5 | 36°5 | 36°1 | 36°7 |

## ANNEXES II : POIDS CORPOREL

| N°DOSSIER | J0   | J1   | J2   | J3   | J4   | J6   | J8   | J10  | J30  | J60  | J180 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1         | 64,0 | 64,0 | 64,5 | 64,5 | 64,5 | 65,0 | 65,0 | 65,5 | 64,5 | 65,0 | ?    |
| 2         | 60,0 | 60,0 | 60,0 | 60,8 | 60,8 | 60,0 | 60,0 | 58,5 | 58,0 | 58,0 | ?    |
| 3         | 66,0 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 67,0 | 68,0 | 67,0 | 66,5 | ?    |
| 4         | 42,0 | 42,0 | 42,3 | 42,3 | 42,3 | 42,3 | 42,3 | 44,0 | 41,5 | 45,0 | ?    |
| 5         | 62,0 | 62,0 | 62,0 | 62,5 | 62,5 | 62,8 | 63,0 | 64,0 | 62,5 | 63,0 | ?    |
| 6         | 71,0 | 71,2 | 71,2 | 71,2 | 71,2 | 72,0 | 72,0 | 72,0 | 67,5 | 71,5 | ?    |
| 7         | 51,0 | 51,0 | 51,0 | 51,0 | 51,0 | 51,1 | 51,1 | 51,2 | 50,0 | 52,0 | ?    |
| 8         | 68,0 | 68,0 | 68,0 | 68,5 | 68,5 | 68,8 | 69,0 | 69,0 | 68,0 | 68,0 | ?    |
| 9         | 65,0 | 65,0 | 66,0 | 66,0 | 66,0 | 66,5 | 66,7 | 66,7 | 63,0 | 67,0 | ?    |

|    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 10 | 65,5 | 68,0 | 67,0 | 67,5 | 68,0 | 69,0 | 70,0 | 70,0 | 55,0 | 67,0 | 64,0 |
| 11 | 60,0 | 65,0 | 65,0 | 64,5 | 64,5 | 62,0 | 63,0 | 63,0 | 61,0 | 63,0 | 60,0 |
| 12 | 58,0 | 60,0 | 58,0 | 59,5 | 60,0 | 60,0 | 60,5 | 61,0 | 60,0 | 60,0 | 60,0 |
| 13 | 65,0 | 66,0 | 66,0 | 65,0 | 65,0 | 66,0 | 67,0 | 68,0 | 65,0 | 64,0 | 61,0 |
| 14 | 58,0 | 61,0 | 61,0 | 60,0 | 61,0 | 62,0 | 64,0 | 63,0 | 61,0 | 61,0 | 65,0 |
| 15 | 62,0 | 64,0 | 64,5 | 64,5 | 64,7 | 63,0 | 66,0 | 66,0 | 65,0 | 63,0 | 58,5 |

|    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |        |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| 20 | 62,0 | 62,0 | 63,0 | 64,0 | 63,0 | 64,0 | 64,0 | 64,0 | 62,0 | 66,0 | 63,0   |
| 21 | 54,0 | 54,0 | 54,5 | 54,0 | 56,0 | 55,0 | 56,0 | 56,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0   |
| 22 | 54,0 | 54,0 | 54,5 | 56,0 | 53,0 | 55,0 | 56,5 | 55,5 | 55,0 | 56,0 | 53,0   |
| 23 | 55,0 | 55,0 | 56,0 | 56,0 | 57,0 | 57,0 | 57,5 | 57,5 | 57,0 | 58,0 | 54,0   |
| 24 | 60,0 | 60,0 | 60,0 | 61,0 | 62,0 | 61,0 | 63,0 | 63,5 | 60,0 | 61,0 | 58,0   |
| 25 | 60,0 | 60,0 | 60,0 | 61,0 | 60,0 | 61,0 | 60,0 | 60,0 | 58,0 | 61,5 | absent |

|    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 16 | 61,0 | 65,0 | 64,5 | 65,0 | 65,5 | 65,0 | 66,5 | 65,0 | ?    | 65,0 | 62,0 |
| 17 | 59,0 | 60,0 | 60,0 | 61,5 | 62,0 | 62,0 | 64,0 | 64,0 | 62,0 | 62,0 | 60,0 |
| 18 | 61,0 | 65,0 | 65,0 | 66,0 | 66,5 | 65,0 | 67,0 | 66,5 | 65,0 | 65,0 | 60,0 |
| 19 | 57,0 | 61,5 | 61,5 | 60,0 | 61,5 | 61,0 | 61,0 | 62,0 | 59,0 | 59,0 | 55,0 |
| 26 | 71,0 | 71,0 | 71,5 | 69,0 | 69,0 | 70,0 | 70,0 | 70,0 | 67,0 | 62,5 | 63,0 |
| 27 | 73,0 | 73,0 | 73,5 | 74,0 | 75,0 | 73,0 | 73,0 | 73,0 | 72,0 | 73,0 | 70,0 |
| 28 | 73,0 | 73,0 | 73,5 | 74,0 | 76,0 | 78,5 | 79,0 | 77,0 | 73,5 | 72,5 | 72,0 |
| 29 | 66,0 | 66,0 | 66,0 | 68,0 | 78,0 | 70,0 | 70,0 | 71,0 | 68,0 | 70,0 | 68,0 |

## TENSIONS ARTERIELLES

| N°DOSSIER | J0   | J1   | J2   | J3   | J4   | J6   | J8   | J10  | J30  | J60  | J180 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1         | 11/7 | 12/7 | 12/7 | 11/7 | 12/7 | 11/8 | 11/8 | 14/8 | 14/7 | 13/7 | ?    |
| 2         | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 11/7 | 12/7 | 11/8 | 12/6 | 11/8 | 10/6 | 11/7 | ?    |
| 3         | 12/8 | 11/7 | 11/7 | 11/8 | 11/8 | 11/8 | 12/8 | 12/6 | 12/7 | 14/7 | ?    |
| 4         | 12/7 | 11/7 | 11/7 | 11/7 | 11/7 | 11/6 | 12/7 | 11/6 | 10/6 | 10/6 | ?    |
| 5         | 10/5 | 10/5 | 11/7 | 11/7 | 12/7 | 11/7 | 12/7 | 12/8 | 12/8 | 11/7 | ?    |
| 6         | 10/5 | 10/5 | 10/5 | 10/5 | 11/5 | 11/6 | 12/7 | 12/7 | 11/7 | 10/6 | ?    |
| 7         | 10/5 | 10/5 | 10/5 | 10/5 | 11/7 | 10/6 | 12/6 | 10/4 | 10/4 | 10/5 | ?    |
| 8         | 11/7 | 11/7 | 12/8 | 11/7 | 11/7 | 11/7 | 13/8 | 12/6 | 12/6 | 11/8 | ?    |
| 9         | 11/7 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 11/8 | 13/8 | 13/8 | 13/8 | 12/7 | ?    |

|    |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 10 | 16/10 | 14/8 | 13/9 | 12/7 | 11/9 | 12/8 | 12/8 | 12/8 | 11/8 | 12/7 | 11/7 |
| 11 | 14/8  | 14/8 | 13/7 | 11/7 | 13/7 | 11/6 | 12/8 | 12/8 | 11/7 | 12/6 | 12/6 |
| 12 | 10/8  | 12/8 | 12/9 | 11/7 | 11/5 | 11/8 | 11/8 | 11/7 | 11/8 | 11/7 | 11/8 |
| 13 | 13/7  | 12/8 | 12/8 | 14/7 | 13/7 | 12/6 | 12/8 | 12/8 | 11/7 | 12/7 | 11/6 |
| 14 | 11/7  | 11/7 | 11/7 | 13/7 | 12/6 | 13/7 | 12/7 | 11/7 | 11/7 | 10/7 | 13/6 |
| 15 | 13/8  | 11/8 | 11/8 | 12/8 | 12/7 | 11/8 | 11/8 | 11/8 | 12/7 | 13/7 | 12/6 |

|    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |        |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| 20 | 10/6 | 11/6 | 11/6 | 11/6 | 11/6 | 12/8 | 11/7 | 11/7 | 11/6 | 12/8 | 10/6   |
| 21 | 13/7 | 12/8 | 14/7 | 11/7 | 12/6 | 12/6 | 11/6 | 11/6 | 11/6 | 11/5 | 11/6   |
| 22 | 11/7 | 11/7 | 10/5 | 11/6 | 11/6 | 11/6 | 11/6 | 10/6 | 13/5 | 12/6 | 12/6   |
| 23 | 11/7 | 11/7 | 11/6 | 11/7 | 12/7 | 12/7 | 11/7 | 12/7 | 11/8 | 10/6 | 10/6   |
| 24 | 10/7 | 10/6 | 11/6 | 12/8 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 12/6 | 11/7 | 12/8 | 11/6   |
| 25 | 12/7 | 11/7 | 11/6 | 11/7 | 11/6 | 11/6 | 12/7 | 12/7 | 12/8 | 12/7 | absent |

|    |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 16 | 11/6 | 13/7 | 13/7  | 11/5 | 12/7 | 12/6 | 11/6 | 11/6 | ?    | 11/7 | 13/7 |
| 17 | 12/7 | 11/6 | 12/7  | 12/7 | 12/7 | 11/6 | 11/8 | 12/6 | 13/8 | 13/7 | 11/6 |
| 18 | 11/7 | 12/8 | 11/7  | 14/6 | 15/7 | 11/8 | 15/9 | 12/7 | 11/6 | 11/6 | 11/7 |
| 19 | 12/6 | 12/8 | 11/7  | 11/6 | 13/7 | 11/6 | 11/7 | 11/7 | 12/6 | 11/6 | 12/6 |
| 26 | 11/6 | 13/7 | 12:06 | 11/7 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 12/7 | 13/7 | 11/6 |
| 27 | 11/7 | 12/7 | 11/6  | 10/7 | 11/6 | 11/6 | 11/7 | 13/8 | 13/7 | 12/7 | 11/6 |
| 28 | 14/6 | 14/6 | 14/6  | 14/7 | 14/7 | 14/6 | 14/7 | 15/7 | 12/8 | 14/9 | 12/6 |
| 29 | 10/7 | 10/6 | 11/6  | 11/6 | 12/6 | 13/7 | 12/8 | 12/7 | 11/6 | 14/8 | 12/6 |

**ANNEXES III : REACTIONS ADYERSES**



**ANNEXE III : SYMPTOMATOLOGIE - GROUPE I : 200 mg x 3 x 1jour - ( N = 9 )**

| SIGNES          | J0         | J1         | J2         | J3         | J4         | J6         | J8         | J10        | J30        | J60        | J180       |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens |
| Céphalées       | 5/6        | 2/4        | 2/2        | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Fièvre          | -          | -          | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Toux            | 2/4        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Di. thoracique  | 2/2        | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Nausées         | -          | -          | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Di. abdominale  | 4/4        | -          | -          | -          | 1/1        | 1/2        | -          | -          | -          | 1/1        | ?          |
| Di. articulaire | 1/1        | 1/2        | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Prurit          | 1/3        | 1/2        | 2/3        | 3/3        | 5/6        | 4/4        | 3/3        | 3/3        | 1/2        | 1/2        | ?          |
| Urticaire       | 1/3        | 1/3        | 1/2        | 1/2        | 1/2        | 1/2        | 3/3        | 3/3        | 1/2        | 1/3        | ?          |
| Erup. cutanée   | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | 1/2        | 1/3        | -          | -          | ?          |
| Convulsion      | -          | -          | -          | -          | 1/3        | -          | -          | -          | -          | 1/3        | ?          |
| Etourdissemt.   | -          | 1/2        | 9/16       | 8/9        | 2/2        | 1/1        | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Hypersialorrh.  | -          | 1/1        | 2/2        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | ?          |
| Oed. mb. inf.   | -          | -          | -          | -          | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | -          | -          | ?          |

**ANNEXE III : SYMPTOMATOLOGIE - GROUPE II : 200 mg x 3 x 3jours - ( N = 6 )**

| SIGNES         | J0         | J1         | J2         | J3         | J4         | J6         | J8         | J10        | J30        | J60        | J180       |
|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens |
| Céphalées      | 2/2        | -          | 1/2        | 1/2        | -          | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          |
| Toux           | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Nausées        | -          | 1/1        | 1/2        | 1/3        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Vomissement    | -          | -          | 1/2        | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| DI. abdominale | -          | 1/1        | 1/1        | 2/3        | -          | 1/1        | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | 1/1        |
| Diarrhée       | -          | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | 1/1        | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | 1/1        |
| DI. ceinture   | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Prurit         | -          | 1/1        | -          | 6/11       | 6/11       | 6/8        | 5/7        | 4/5        | -          | -          | 1/1        |
| Erupt.cutanée  | -          | -          | -          | 1/1        | 2/3        | 1/1        | -          | -          | 1/2        | -          | -          |
| Insomnie       | -          | -          | -          | 3/3        | 2/2        | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          |
| Etourdissemt   | -          | -          | 5/6        | 6/12       | 6/11       | 2/2        | -          | -          | -          | -          | -          |
| Oed. mb. inf.  | -          | -          | -          | -          | -          | 1/1        | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | -          |

**ANNEXE III : SYMPTOMATOLOGIE - GROUPE III : 400 mg x 3 x 1jour - ( N = 6 )**

| SIGNES          | J0         | J1         | J2         | J3         | J4         | J6         | J8         | J10        | J30        | J60        | J180       |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                 | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens | cas/intens |
| Céphalées       | -          | -          | 1/2        | 2/2        | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | absent     |
| Fièvre          | -          | -          | 3/6        | 3/6        | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | -          |
| Toux            | 1/1        | 1/1        | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Palpitations    | -          | -          | -          | -          | 1/2        | 1/2        | -          | -          | -          | -          | 2/2        |
| Nausées         | -          | -          | 1/2        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Vomissement     | -          | -          | 3/6        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| DI. abdominale  | -          | 1/2        | -          | 1/1        | 1/1        | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          |
| Diarrhée        | -          | 1/2        | -          | -          | 1/2        | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          |
| DI. articulaire | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Prurit          | -          | 1/1        | 6/12       | 6/13       | 6/12       | 5/6        | 5/5        | 2/2        | -          | -          | -          |
| Erupt.cutanée   | 1/2        | 1/2        | 6/10       | 6/12       | 5/8        | 2/3        | 1/1        | -          | -          | -          | -          |
| S. oculaire     | 2/3        | 2/3        | 2/3        | 1/2        | 1/2        | -          | -          | -          | 1/2        | 1/1        | 3/4        |
| Insomnie        | -          | 1/1        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Vertiges        | -          | -          | 3/6        | 2/4        | -          | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Etourdissemnt   | -          | 5/10       | 6/15       | 5/12       | 6/6        | -          | -          | -          | -          | -          | -          |
| Oed. mb. inf.   | -          | -          | -          | -          | -          | -          | 1/2        | 1/2        | -          | -          | -          |



## ANNEXES IV : HEMATOLOGIE

- NUMERATION GLOBULAIRE
- HEMOGLOBINE PONDERALE
- HEMATOCRITE
- RETICULOCYTES
- NUMERATION LEUCOCYTAIRE
- POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES
- POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES
- LYMPHOCYTES
- NUMERATION PLAQUETTAIRE

ANNEXE IV : Numérations globulaires en millions/mm<sup>3</sup>

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 3.570 | 5.650 | 4.437   | 698        | 4.200   |
| 3     | 3.600 | 5.610 | 4.322   | 715        | 4.120   |
| 6     | 3.250 | 5.460 | 4.136   | 706        | 4.160   |
| 10    | 3.160 | 5.430 | 4.151   | 733        | 4.120   |
| 30    | 3.600 | 5.780 | 4.491   | 687        | 4.400   |
| 60    | 3.800 | 5.430 | 4.383   | 463        | 4.360   |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4.280 | 5.130 | 4.770   | 294        | 4.680   |
| 3     | 4.090 | 4.990 | 4.590   | 310        | 4.600   |
| 6     | 4.370 | 5.200 | 4.750   | 286        | 4.680   |
| 10    | 4.530 | 5.330 | 4.500   | 268        | 5.000   |
| 30    | 4.080 | 4.950 | 4.671   | 262        | 4.640   |
| 60    | 4.290 | 5.300 | 4.885   | 338        | 4.960   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4.500 | 6.300 | 5.286   | 676        | 5.200   |
| 3     | 4.100 | 5.920 | 5.006   | 811        | 5.280   |
| 6     | 3.920 | 5.560 | 4.835   | 636        | 4.960   |
| 10    | 3.970 | 5.870 | 4.960   | 726        | 5.160   |
| 30    | 4.480 | 5.320 | 4.865   | 352        | 4.920   |
| 60    | 4.190 | 5.680 | 4.926   | 502        | 5.000   |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4.450 | 5.130 | 4.838   | 265        | 4.840   |
| 3     | 3.930 | 4.600 | 4.356   | 263        | 4.400   |
| 6     | 4.140 | 4.890 | 4.442   | 318        | 4.240   |
| 10    | 4.220 | 4.970 | 4.698   | 299        | 4.680   |
| 30    | 4.330 | 5.370 | 4.986   | 391        | 5.080   |
| 60    | 4.300 | 5.190 | 4.778   | 324        | 4.760   |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 4.500 à 5.900

ANNEXE IV : Hemoglobine pondérale en g/100 ml

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 9,8   | 14,8  | 12,2    | 1,5        | 12,1    |
| 3     | 9,3   | 15,6  | 12,5    | 1,9        | 12,3    |
| 6     | 9,3   | 15,1  | 12,3    | 1,8        | 12,3    |
| 10    | 9,1   | 13,7  | 11,6    | 1,5        | 11,8    |
| 30    | 9,9   | 13,9  | 12,4    | 1,3        | 12,4    |
| 60    | 10,3  | 15,0  | 12,7    | 1,4        | 13,0    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 12,7  | 16,4  | 14,5    | 1,3        | 14,2    |
| 3     | 12,8  | 16,3  | 14,4    | 1,3        | 14,2    |
| 6     | 12,5  | 16,2  | 14,3    | 1,2        | 14,2    |
| 10    | 13,0  | 16,5  | 14,7    | 1,2        | 15,1    |
| 30    | 12,2  | 15,5  | 13,7    | 1,1        | 13,6    |
| 60    | 12,2  | 16,3  | 14,5    | 1,2        | 14,7    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 13,2  | 15,6  | 14,1    | 0,9        | 14,1    |
| 3     | 12,6  | 16,5  | 14,1    | 1,3        | 13,9    |
| 6     | 12,2  | 15,5  | 13,6    | 1,1        | 13,5    |
| 10    | 11,9  | 15,7  | 13,7    | 1,2        | 13,8    |
| 30    | 13,2  | 15,6  | 13,9    | 0,9        | 13,8    |
| 60    | 13,2  | 15,8  | 14,5    | 1,1        | 14,8    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 12,5  | 15,4  | 13,8    | 1,1        | 13,5    |
| 3     | 12,1  | 14,9  | 13,6    | 1,1        | 13,6    |
| 6     | 12,4  | 14,9  | 13,3    | 1,1        | 12,9    |
| 10    | 12,6  | 16,1  | 14,2    | 1,3        | 14,1    |
| 30    | 12,4  | 16,6  | 14,3    | 1,5        | 13,8    |
| 60    | 12,2  | 16,1  | 13,7    | 1,4        | 13,3    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales de 13 à 18

ANNEXE IV : Hematocrite en %

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 32    | 47    | 39,9    | 4,9        | 39,8    |
| 3     | 29    | 45    | 38,6    | 5,4        | 39,0    |
| 6     | 29    | 46    | 37,5    | 5,5        | 37,0    |
| 10    | 29    | 46    | 37,5    | 5,4        | 37,8    |
| 30    | 33    | 46    | 41,1    | 4,5        | 41,8    |
| 60    | 33    | 44    | 40,0    | 3,5        | 39,8    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 36    | 47    | 41,9    | 3,7        | 41,8    |
| 3     | 38    | 48    | 42,4    | 3,4        | 41,0    |
| 6     | 36    | 48    | 41,8    | 3,9        | 41,0    |
| 10    | 38    | 49    | 43,9    | 3,8        | 45,0    |
| 30    | 38    | 47    | 42,9    | 3,5        | 43,0    |
| 60    | 39    | 49    | 44,2    | 3,7        | 45,0    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 41    | 48    | 44,8    | 2,6        | 45,0    |
| 3     | 38    | 47    | 43,2    | 3,9        | 45,8    |
| 6     | 35    | 44    | 40,8    | 3,4        | 41,8    |
| 10    | 37    | 49    | 44,0    | 4,1        | 45,0    |
| 30    | 42    | 47    | 44,0    | 1,8        | 43,8    |
| 60    | 40    | 47    | 44,3    | 2,6        | 45,0    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 40    | 48    | 44,4    | 3,0        | 44,6    |
| 3     | 36    | 43    | 40,0    | 2,7        | 39,8    |
| 6     | 37    | 43    | 40,4    | 2,6        | 39,8    |
| 10    | 37    | 46    | 41,8    | 3,3        | 41,8    |
| 30    | 40    | 51    | 45,8    | 4,1        | 44,6    |
| 60    | 39    | 49    | 43,4    | 3,6        | 42,6    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales de 40 à 54%

ANNEXE IV : Réticulocytes

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 8,1   | 124,9 | 33,7    | 37,8       | 23,8    |
| 3     | 24,9  | 60,3  | 41,6    | 12,1       | 35,8    |
| 6     | 9,1   | 104,0 | 50,6    | 30,6       | 51,7    |
| 10    | 7,1   | 60,0  | 34,7    | 16,5       | 37,8    |
| 30    | 17,3  | 48,0  | 33,7    | 10,0       | 35,8    |
| 60    | 14,0  | 47,3  | 33,5    | 18,4       | 39,8    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 5,0   | 50,9  | 30,4    | 14,5       | 27,8    |
| 3     | 9,6   | 65,1  | 38,2    | 18,0       | 39,8    |
| 6     | 17,5  | 91,3  | 51,4    | 25,8       | 47,7    |
| 10    | ?     | ?     | ?       | ?          | ?       |
| 30    | 4,9   | 78,9  | 37,0    | 24,1       | 33,8    |
| 60    | 3,1   | 8,8   | 4,5     | 1,8        | 2,0     |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 17,5  | 63,0  | 48,3    | 16,4       | 57,7    |
| 3     | 35,1  | 177,2 | 80,7    | 50,3       | 65,6    |
| 6     | 23,5  | 89,3  | 55,8    | 26,2       | 65,6    |
| 10    | 20,7  | 108,3 | 54,1    | 29,7       | 53,7    |
| 30    | 10,4  | 59,2  | 36,6    | 19,4       | 35,8    |
| 60    | 2,8   | 11,0  | 5,7     | 3,1        | 6,0     |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 10,3  | 90,2  | 39,6    | 31,4       | 29,8    |
| 3     | 31,4  | 99,4  | 51,9    | 27,8       | 39,8    |
| 6     | 8,5   | 69,9  | 49,6    | 25,0       | 57,7    |
| 10    | 14,9  | 99,9  | 58,6    | 35,0       | 43,7    |
| 30    | 20,5  | 85,9  | 39,6    | 26,4       | 27,8    |
| 60    | 8,6   | 72,7  |         | 27,3       | 11,9    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 50

ANNEXE IV : Leucocytes/mm<sup>3</sup> en valeur absolue

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4200  | 8200  | 5562    | 1322       | 5205    |
| 3     | 4300  | 7500  | 5725    | 1122       | 5495    |
| 6     | 4200  | 7900  | 5887    | 1326       | 5495    |
| 10    | 4800  | 7600  | 5787    | 993        | 5495    |
| 30    | 4300  | 8800  | 6085    | 1454       | 6075    |
| 60    | 4500  | 6400  | 5562    | 688        | 5785    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4800  | 11700 | 6900    | 1943       | 6075    |
| 3     | 3800  | 10900 | 6066    | 1991       | 5495    |
| 6     | 4700  | 12300 | 7033    | 2134       | 6075    |
| 10    | 6400  | 11200 | 8088    | 1525       | 7235    |
| 30    | 5500  | 9800  | 7022    | 1368       | 6655    |
| 60    | 6200  | 8700  | 6900    | 788        | 6365    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 6100  | 8300  | 7033    | 747        | 7234    |
| 3     | 5300  | 9000  | 6533    | 1379       | 6075    |
| 6     | 5700  | 7800  | 6516    | 716        | 6365    |
| 10    | 5400  | 7800  | 6516    | 888        | 6655    |
| 30    | 5700  | 11100 | 7000    | 2064       | 6655    |
| 60    | 5900  | 8700  | 6816    | 996        | 6655    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4200  | 7600  | 6240    | 1647       | 6945    |
| 3     | 5000  | 8700  | 6780    | 1544       | 6945    |
| 6     | 5300  | 10300 | 7680    | 2191       | 8105    |
| 10    | 5900  | 11200 | 8220    | 2040       | 7235    |
| 30    | 5100  | 15000 | 9880    | 3765       | 8685    |
| 60    | 4200  | 8000  | 6100    | 1457       | 5785    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 4000 à 10 000/mm<sup>3</sup>

Polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup> en valeur absolue

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 1200  | 3444  | 2031    | 829        | 1962    |
| 3     | 1739  | 2952  | 2394    | 415        | 2558    |
| 6     | 1134  | 3248  | 2271    | 809        | 2409    |
| 10    | 1242  | 3780  | 2545    | 716        | 2707    |
| 30    | 1290  | 3276  | 2612    | 721        | 2856    |
| 60    | 945   | 3120  | 2061    | 634        | 2111    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 780   | 4352  | 2530    | 1100       | 2558    |
| 3     | 1635  | 3477  | 2146    | 590        | 1813    |
| 6     | 984   | 5016  | 2401    | 1179       | 2409    |
| 10    | 1365  | 5727  | 2709    | 1351       | 2558    |
| 30    | 330   | 7546  | 3073    | 2188       | 2558    |
| 60    | 1518  | 4032  | 2835    | 978        | 2409    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 1314  | 4980  | 3234    | 1179       | 3452    |
| 3     | 1798  | 4410  | 2823    | 915        | 3005    |
| 6     | 2074  | 5070  | 3674    | 1027       | 3750    |
| 10    | 1920  | 4680  | 3156    | 982        | 3154    |
| 30    | 1242  | 3828  | 2316    | 906        | 2409    |
| 60    | 1764  | 5742  | 3805    | 1447       | 3601    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 882   | 4560  | 2179    | 1436       | 1813    |
| 3     | 1500  | 4437  | 3036    | 1077       | 3303    |
| 6     | 1485  | 5368  | 3461    | 1821       | 4048    |
| 10    | 1140  | 5244  | 3373    | 1865       | 3601    |
| 30    | 1512  | 3240  | 2377    | 850        | 2409    |
| 60    | 1272  | 3477  | 2414    | 977        | 2707    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 1800 à 7000/mm<sup>3</sup>

ANNEXE IV : Polynucléaires éosinophiles/mm<sup>3</sup> en valeur absolue

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 576   | 1587  | 1036    | 377        | 1050    |
| 3     | 583   | 1872  | 1020    | 461        | 950     |
| 6     | 561   | 1422  | 984     | 271        | 1050    |
| 10    | 336   | 1863  | 1027    | 490        | 1050    |
| 30    | 416   | 2048  | 1013    | 602        | 752     |
| 60    | 49    | 1219  | 786     | 343        | 850     |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 186   | 8190  | 1484    | 2584       | 350     |
| 3     | 183   | 7412  | 1429    | 2263       | 750     |
| 6     | 237   | 8610  | 1717    | 2644       | 950     |
| 10    | 192   | 7392  | 1827    | 2220       | 1150    |
| 30    | 98    | 4293  | 1523    | 1248       | 1250    |
| 60    | 315   | 1480  | 901     | 331        | 950     |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 61    | 949   | 519     | 348        | 750     |
| 3     | 165   | 1350  | 638     | 415        | 550     |
| 6     | 57    | 1326  | 742     | 425        | 850     |
| 10    | 201   | 2485  | 1067    | 783        | 1050    |
| 30    | 348   | 5439  | 1865    | 1861       | 1750    |
| 60    | 0     | 1071  | 332     | 381        | 250     |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 799   | 3108  | 1359    | 989        | 950     |
| 3     | 1134  | 2847  | 1983    | 804        | 2150    |
| 6     | 935   | 2678  | 1615    | 697        | 1550    |
| 10    | 736   | 4028  | 2295    | 1332       | 2450    |
| 30    | 1071  | 6000  | 3660    | 2154       | 4650    |
| 60    | 366   | 1518  | 937     | 446        | 1050    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales inférieures à 500/mm<sup>3</sup>



ANNEXE IV : lymphocytes/mm<sup>3</sup> en valeur absolue

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 252   | 3312  | 1995    | 1109       | 2587    |
| 3     | 1075  | 2925  | 1792    | 698        | 1791    |
| 6     | 1377  | 3713  | 2323    | 927        | 1990    |
| 10    | 900   | 3312  | 1728    | 789        | 1592    |
| 30    | 1352  | 3960  | 1959    | 919        | 1592    |
| 60    | 1911  | 2880  | 2345    | 390        | 2288    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 1281  | 3770  | 2639    | 910        | 2686    |
| 3     | 912   | 3432  | 2065    | 792        | 1691    |
| 6     | 1188  | 4029  | 2432    | 930        | 2288    |
| 10    | 1577  | 5187  | 3400    | 1252       | 3084    |
| 30    | 1296  | 3135  | 2168    | 626        | 2089    |
| 60    | 1344  | 5655  | 2633    | 1325       | 2388    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 1464  | 4818  | 2811    | 1103       | 2786    |
| 3     | 2160  | 3534  | 2788    | 638        | 3283    |
| 6     | 936   | 3111  | 1906    | 785        | 2189    |
| 10    | 781   | 2345  | 1529    | 658        | 1592    |
| 30    | 1044  | 3312  | 2191    | 867        | 2388    |
| 60    | 1260  | 2646  | 2109    | 500        | 2288    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 1386  | 3723  | 2049    | 950        | 1691    |
| 3     | 972   | 1800  | 1242    | 324        | 1094    |
| 6     | 1980  | 2884  | 2330    | 356        | 2189    |
| 10    | 1080  | 2760  | 2128    | 649        | 2388    |
| 30    | 1785  | 5850  | 3325    | 1630       | 3283    |
| 60    | 1386  | 3840  | 2427    | 888        | 2288    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 1500 à 4000/mm<sup>3</sup>

ANNEXE IV : Thrombocytes/mm<sup>3</sup> (divisés par 1000)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 177   | 218   | 200     | 15,9       | 207     |
| 3     | 164   | 351   | 260     | 57,6       | 275     |
| 6     | 205   | 314   | 266     | 34,6       | 280     |
| 10    | 44    | 298   | 223     | 81,6       | 244     |
| 30    | 163   | 271   | 204     | 37,6       | 202     |
| 60    | 132   | 343   | 254     | 63,7       | 275     |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 236   | 484   | 325     | 78,1       | 332     |
| 3     | 150   | 332   | 231     | 64,6       | 207     |
| 6     | 122   | 345   | 219     | 63,6       | 207     |
| 10    | 150   | 369   | 276     | 72,3       | 265     |
| 30    | 124   | 343   | 252     | 69,5       | 244     |
| 60    | 155   | 319   | 216     | 55,1       | 213     |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 186   | 248   | 224     | 26,1       | 239     |
| 3     | 232   | 356   | 284     | 44,1       | 291     |
| 6     | 255   | 395   | 309     | 46,6       | 306     |
| 10    | 207   | 350   | 285     | 62,6       | 327     |
| 30    | 204   | 327   | 273     | 45,6       | 265     |
| 60    | 259   | 419   | 333     | 55,3       | 337     |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 167   | 227   | 192     | 22,2       | 187     |
| 3     | 166   | 302   | 216     | 51,2       | 202     |
| 6     | 162   | 326   | 231     | 59,9       | 218     |
| 10    | 148   | 295   | 218     | 59,8       | 214     |
| 30    | 167   | 272   | 215     | 50,6       | 192     |
| 60    | 214   | 360   | 284     | 53,1       | 280     |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : 160.000 à 400.000/mm<sup>3</sup>

## ANNEXES V : BIOCHIMIE ET URINES

- TRANSAMINASES SGOT
- TRANSAMINASES SGPT
- LACTICO-DESHYDROGENASE
- BILIRUBINE TOTALE
- PHOSPHATASES ALCALINES
- UREE
- CREATININE
- NATREMIE
- KALIEMIE
- PROTEINURIE ET PARASITES URINAIRES

ANNEXE V : Transaminase Glutamique-Oxalacétique en UI/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 12    | 32    | 22,12   | 8,00       | 25,97   |
| 2     | 19    | 29    | 22,75   | 4,50       | 25,97   |
| 3     | 17    | 78    | 36,37   | 20,26      | 35,96   |
| 6     | 18    | 45    | 32,00   | 10,47      | 35,96   |
| 10    | 16    | 39    | 29,87   | 9,65       | 35,96   |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 22    | 35    | 28,22   | 4,57       | 25,97   |
| 2     | 14    | 26    | 18,00   | 3,57       | 15,98   |
| 3     | 9     | 22    | 16,11   | 4,10       | 15,98   |
| 6     | 15    | 39    | 21,55   | 7,73       | 15,98   |
| 10    | 22    | 59    | 33,50   | 12,79      | 25,97   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 24    | 36    | 28,16   | 4,49       | 25,97   |
| 2     | 30    | 90    | 50,66   | 21,51      | 45,95   |
| 3     | 17    | 78    | 38,16   | 20,74      | 35,96   |
| 6     | 22    | 104   | 46,16   | 29,80      | 35,96   |
| 10    | 23    | 51    | 33,16   | 10,49      | 35,96   |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 13    | 22    | 17,00   | 3,31       | 15,98   |
| 2     | 17    | 30    | 23,60   | 4,72       | 25,97   |
| 3     | 20    | 46    | 34,59   | 10,38      | 35,96   |
| 6     | 17    | 31    | 25,00   | 5,83       | 25,97   |
| 10    | 23    | 33    | 27,40   | 3,84       | 25,97   |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales inférieures à 46 UI/l

ANNEXE V : Transaminase Glutamique-Pyruvique en UI/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 11    | 36    | 21,00   | 9,03       | 15,98   |
| 2     | 15    | 28    | 19,75   | 5,90       | 15,98   |
| 3     | 15    | 82    | 35,50   | 23,36      | 35,96   |
| 6     | 16    | 77    | 35,87   | 22,85      | 35,96   |
| 10    | 14    | 60    | 33,50   | 18,54      | 35,96   |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 18    | 31    | 23,66   | 4,89       | 25,87   |
| 2     | 14    | 27    | 18,11   | 4,67       | 15,98   |
| 3     | 12    | 29    | 18,11   | 5,81       | 15,98   |
| 6     | 17    | 30    | 24,00   | 5,04       | 25,97   |
| 10    | 25    | 64    | 41,37   | 14,74      | 45,95   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 17    | 30    | 24,83   | 4,87       | 25,97   |
| 2     | 25    | 87    | 39,50   | 23,92      | 35,96   |
| 3     | 22    | 103   | 41,50   | 30,50      | 35,96   |
| 6     | 21    | 142   | 56,00   | 43,66      | 45,95   |
| 10    | 19    | 66    | 36,00   | 16,28      | 35,96   |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 11    | 19    | 15,20   | 2,86       | 15,98   |
| 2     | 14    | 26    | 21,80   | 4,60       | 25,97   |
| 3     | 27    | 43    | 37,00   | 6,32       | 35,96   |
| 6     | 25    | 39    | 32,79   | 6,09       | 35,96   |
| 10    | 26    | 38    | 31,20   | 4,86       | 35,96   |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales : inférieures à 60 UI/l

ANNEXE V : Lactico-Déshydrogénase en UI/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 226   | 480   | 356     | 88,4       | 410,5   |
| 2     | 315   | 370   | 332     | 25,9       | 329,5   |
| 3     | 239   | 447   | 357     | 73,9       | 401,5   |
| 6     | 282   | 610   | 464     | 145,7      | 545,5   |
| 10    | 256   | 585   | 431     | 115,7      | 509,5   |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 201   | 329   | 268     | 45,2       | 284,5   |
| 2     | 198   | 300   | 256     | 32,3       | 257,5   |
| 3     | 104   | 260   | 184     | 55,3       | 194,5   |
| 6     | 200   | 300   | 246     | 34,9       | 239,5   |
| 10    | 280   | 500   | 395     | 77,7       | 419,5   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 329   | 490   | 412     | 56,1       | 428,5   |
| 2     | 400   | 816   | 584     | 136,2      | 572,5   |
| 3     | 291   | 477   | 368     | 67,3       | 365,5   |
| 6     | 443   | 667   | 545     | 85,7       | 572,5   |
| 10    | 301   | 703   | 480     | 158,9      | 491,5   |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 219   | 341   | 260     | 54,2       | 230,5   |
| 2     | 211   | 383   | 340     | 72,9       | 374,5   |
| 3     | 326   | 534   | 433     | 79,8       | 437,5   |
| 6     | 407   | 562   | 461     | 59,2       | 437,5   |
| 10    | 285   | 647   | 419     | 136,1      | 383,5   |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 200 et 480 UI/l

ANNEXE V : Bilirubine totale en micromol/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 2     | 15    | 6,50    | 4,10       | 7,12    |
| 2     | 4     | 16    | 10,50   | 5,50       | 13,98   |
| 3     | 2     | 24    | 11,50   | 6,43       | 12,02   |
| 6     | 3     | 10    | 6,12    | 2,85       | 6,14    |
| 10    | 4     | 19    | 8,37    | 4,56       | 8,10    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 5     | 12    | 7,00    | 2,39       | 7,12    |
| 2     | 5     | 18    | 10,66   | 3,93       | 9,08    |
| 3     | 5     | 14    | 8,11    | 3,21       | 7,12    |
| 6     | 7     | 23    | 12,33   | 4,69       | 11,04   |
| 10    | 4     | 10    | 6,88    | 2,26       | 7,12    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4     | 13    | 6,66    | 3,26       | 6,14    |
| 2     | 1     | 12    | 5,33    | 3,82       | 5,16    |
| 3     | 2     | 14    | 6,33    | 4,13       | 6,14    |
| 6     | 3     | 19    | 8,83    | 5,63       | 8,10    |
| 10    | 2     | 16    | 6,66    | 5,00       | 7,12    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 3     | 18    | 9,80    | 5,76       | 10,06   |
| 2     | 4     | 19    | 10,40   | 5,68       | 10,06   |
| 3     | 11    | 26    | 17,60   | 6,65       | 17,90   |
| 6     | 3     | 16    | 10,00   | 5,24       | 10,06   |
| 10    | 4     | 10    | 6,40    | 2,30       | 6,14    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales inférieures à 21 micromol/l

ANNEXE V : Phosphatases alcalines en UI/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 17    | 173   | 94,00   | 66,47      | 133,75  |
| 2     | 142   | 203   | 177,50  | 25,56      | 183,25  |
| 3     | 143   | 270   | 195,12  | 41,06      | 193,14  |
| 6     | 124   | 252   | 164,62  | 41,23      | 153,54  |
| 10    | 146   | 305   | 196,75  | 53,01      | 183,25  |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 41    | 208   | 85,33   | 54,16      | 54,54   |
| 2     | 38    | 200   | 81,55   | 52,24      | 54,54   |
| 3     | 20    | 88    | 37,11   | 21,57      | 34,75   |
| 6     | 23    | 89    | 39,44   | 21,03      | 34,75   |
| 10    | 16    | 67    | 32,88   | 17,94      | 24,84   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 24    | 50    | 33,33   | 11,51      | 24,84   |
| 2     | 136   | 202   | 165,16  | 22,20      | 163,44  |
| 3     | 153   | 221   | 185,50  | 24,08      | 193,14  |
| 6     | 136   | 196   | 171,16  | 20,16      | 173,34  |
| 10    | 149   | 186   | 165,33  | 15,21      | 163,44  |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 112   | 178   | 147,80  | 31,03      | 153,54  |
| 2     | 189   | 219   | 201,00  | 13,54      | 193,14  |
| 3     | 178   | 211   | 195,80  | 12,09      | 193,14  |
| 6     | 125   | 172   | 157,40  | 19,29      | 163,44  |
| 10    | 200   | 230   | 216,60  | 12,62      | 222,84  |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 100 et 290 UI/l



ANNEXE V : Urée en mmol/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4,16  | 6,75  | 5,58    | 1,14       | 6,25    |
| 2     | 3,34  | 5,72  | 4,53    | 1,21       | 5,41    |
| 3     | 2,45  | 8,70  | 4,98    | 2,32       | 4,43    |
| 6     | 3,60  | 4,32  | 3,92    | 0,29       | 4,01    |
| 10    | 2,91  | 6,61  | 4,59    | 1,27       | 4,85    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 2,30  | 4,20  | 2,96    | 0,61       | 3,03    |
| 2     | 1,60  | 3,50  | 2,64    | 0,63       | 2,61    |
| 3     | 2,00  | 3,60  | 2,91    | 0,56       | 3,17    |
| 6     | 1,40  | 3,40  | 2,42    | 0,54       | 2,47    |
| 10    | 3,10  | 5,50  | 4,16    | 0,63       | 4,15    |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4,00  | 6,70  | 5,04    | 0,96       | 4,99    |
| 2     | 2,97  | 4,41  | 3,70    | 0,46       | 3,73    |
| 3     | 4,20  | 6,00  | 5,23    | 0,71       | 5,55    |
| 6     | 3,17  | 4,64  | 3,90    | 0,49       | 4,01    |
| 10    | 3,51  | 5,65  | 4,26    | 0,76       | 4,29    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 2,63  | 5,70  | 3,82    | 1,16       | 3,73    |
| 2     | 3,05  | 4,12  | 3,77    | 0,42       | 3,87    |
| 3     | 2,92  | 4,62  | 3,72    | 0,61       | 3,59    |
| 6     | 3,20  | 7,80  | 5,68    | 1,72       | 6,11    |
| 10    | 3,89  | 5,13  | 4,59    | 0,57       | 4,99    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 2,5 et 6,6 mmol/l

ANNEXE V : Créatinine sanguine en micromole/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 88    | 180   | 136,87  | 40,10      | 171,30  |
| 2     | 177   | 240   | 203,25  | 27,03      | 205,10  |
| 3     | 156   | 183   | 168,50  | 9,02       | 168,70  |
| 6     | 154   | 256   | 191,12  | 31,36      | 184,30  |
| 10    | 153   | 214   | 182,37  | 23,27      | 186,90  |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 76    | 101   | 90,25   | 8,63       | 93,29   |
| 2     | 76    | 109   | 92,33   | 10,21      | 93,29   |
| 3     | 82    | 115   | 155,00  | 9,97       | 98,50   |
| 6     | 67    | 101   | 86,11   | 10,27      | 82,90   |
| 10    | 75    | 107   | 85,77   | 10,62      | 85,50   |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 88    | 104   | 100,00  | 6,69       | 103,69  |
| 2     | 142   | 166   | 152,33  | 7,76       | 153,09  |
| 3     | 170   | 218   | 191,50  | 17,00      | 192,09  |
| 6     | 175   | 192   | 184,16  | 5,84       | 184,29  |
| 10    | 180   | 209   | 191,16  | 11,86      | 197,29  |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 171   | 186   | 176,60  | 5,59       | 173,89  |
| 2     | 181   | 196   | 189,80  | 5,54       | 192,09  |
| 3     | 169   | 175   | 171,80  | 2,38       | 171,29  |
| 6     | 163   | 182   | 175,80  | 7,75       | 179,09  |
| 10    | 154   | 195   | 174,19  | 16,72      | 171,29  |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 60 et 120 micromoles/l

ANNEXE V : Natrémie en mEq/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 142   | 147   | 144,25  | 2,21       | 145,55  |
| 2     | 141   | 152   | 148,50  | 5,06       | 151,35  |
| 3     | 136   | 148   | 142,12  | 4,18       | 142,65  |
| 6     | 133   | 146   | 138,12  | 4,25       | 139,75  |
| 10    | 136   | 149   | 142,50  | 5,68       | 146,92  |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     |       |       |         |            |         |
| 2     |       |       |         |            |         |
| 3     |       |       |         |            |         |
| 6     |       |       |         |            |         |
| 10    |       |       |         |            |         |

NON DOSE

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | ?     | ?     | ?       | ?          | ?       |
| 2     | 119   | 151   | 139,50  | 10,82      | 142,65  |
| 3     | 141   | 149   | 145,83  | 2,85       | 145,55  |
| 6     | 136   | 142   | 138,16  | 2,40       | 136,85  |
| 10    | 135   | 148   | 142,66  | 4,27       | 143,92  |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 138   | 147   | 143,19  | 3,56       | 142,65  |
| 2     | 139   | 151   | 146,39  | 4,77       | 145,55  |
| 3     | 137   | 144   | 141,39  | 2,96       | 142,65  |
| 6     | 138   | 145   | 142,80  | 2,86       | 142,65  |
| 10    | 143   | 150   | 146,39  | 2,88       | 146,92  |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 135 et 145 mEq/l

ANNEXE V : Kaliémie en mEq/l

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 3,6   | 4,4   | 4,05    | 0,34       | 4,21    |
| 2     | 3,8   | 4,4   | 4,10    | 0,26       | 4,21    |
| 3     | 3,3   | 4,8   | 3,79    | 0,45       | 3,71    |
| 6     | 3,0   | 5,2   | 4,25    | 0,68       | 4,50    |
| 10    | 3,8   | 4,8   | 4,10    | 0,33       | 4,01    |

GRUPE TEMOIN (N = 8)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     |       |       |         |            |         |
| 2     |       |       |         |            |         |
| 3     |       |       |         |            |         |
| 6     |       |       |         |            |         |
| 10    |       |       |         |            |         |

GRUPE I : 200mg x 3 x 1jour (N = 9)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | ?     | ?     | ?       | ?          | ?       |
| 2     | 2,6   | 3,5   | 3,03    | 0,31       | 3,12    |
| 3     | 3,4   | 5,3   | 4,08    | 0,85       | 3,91    |
| 6     | 3,6   | 5,5   | 4,21    | 0,70       | 4,11    |
| 10    | 4,0   | 5,5   | 4,60    | 0,64       | 4,50    |

GRUPE II : 200mg x 3 x 3jours (N = 6)

| Jours | Mini. | Maxi. | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|-------|-------|-------|---------|------------|---------|
| 0     | 4,1   | 4,4   | 4,22    | 0,13       | 4,21    |
| 2     | 3,6   | 4,2   | 3,80    | 0,25       | 3,71    |
| 3     | 3,5   | 4,2   | 3,96    | 0,30       | 4,11    |
| 6     | 3,9   | 5,2   | 4,58    | 0,50       | 4,60    |
| 10    | 4,2   | 4,6   | 4,36    | 0,15       | 4,30    |

GRUPE III : 400mg x 3 x 1jour (N = 6)

Valeurs normales comprises entre 3,5 et 5,0 mEq/l

## ANNEXE V : PROTEINURIES ET PARASITES URINAIRES

| N°DOSSIER | J0 | J1 | J3 | J6 | J10 | J30 | J60 | PARASITES URINAIRES        |
|-----------|----|----|----|----|-----|-----|-----|----------------------------|
| 1         | 0  | 0  | 1  | 0  | 1   | 1   | 1   | S. hæmatobium              |
| 2         | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 3         | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   | 0   | 1   |                            |
| 4         | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1   |                            |
| 5         | 0  | 0  | 0  | 1  | 2   | 0   | 0   | O. volvulus                |
| 6         | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 7         | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   | 0   | 1   | O. volvulus                |
| 8         | 0  | 0  | 0  | 0  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 9         | 0  | 0  | 1  | 0  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 10        | 0  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | -   |                            |
| 11        | 1  | 0  | 1  | 1  | 1   | 0   | -   |                            |
| 12        | 0  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | -1  |                            |
| 13        | 0  | 0  | 1  | 2  | 1   | 0   | 0   | S. hæmatobium              |
| 14        | 0  | 0  | 1  | 1  | 0   | 1   | 2   |                            |
| 15        | 0  | 0  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1   | O. volvulus                |
| 20        | 0  | 1  | 1  | 1  | 1   | 0   | 0   | S. hæmatobium              |
| 21        | 1  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 22        | 0  | 1  | 0  | 1  | 1   | 0   | 0   |                            |
| 23        | 0  | 1  | 1  | 1  | 1   | 0   | 1   | O. volvulus                |
| 24        | 0  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 25        | 0  | 1  | 1  | 1  | 2   | 1   | 0   | O. volvulus + T. vaginalis |
| 16        | 1  | 0  | 1  | 1  | 1   | -   | 2   | S. hæmatobium              |
| 17        | 1  | 0  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1   |                            |
| 18        | 0  | 0  | 0  | 1  | 0   | 0   | 0   |                            |
| 19        | 0  | 0  | 1  | 1  | 1   | 0   | 0   |                            |
| 26        | 1  | 1  | 1  | 1  | 1   | 0   | 1   |                            |
| 27        | 1  | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 0   | T. vaginalis               |
| 28        | 0  | 0  | 1  | 1  | 0   | 0   | 1   | O. volvulus + T. vaginalis |
| 29        | 0  | 0  | 1  | 1  | 1   | 0   | 0   | T. vaginalis               |

0=absence 1=traces 2=quantité anormale

## Serment d'Hyphocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condiscipules et devant l'effigie d'Hyphocrate, 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.

Stérilis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à compromettre les cœurs 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 condiscipules si j'y manque.