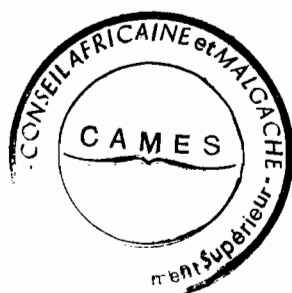


THESE

pour le
Doctorat en pharmacie
(Diplôme de 3e cycle)



Par
MOUSSA KONÉ né le 6/6/53

Présentée et soutenue publiquement le



**ETUDE DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE
CHEZ L'HOMME
DE L'ALBENDAZOLE DANS LES OPISTORCHIASSES**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Charles COMBESCOT

: Monsieur M. GENTILINI Professeur

Membres : Madame N. LEGER Professeur agrégé

: Madame O. FOUSSARD-BLANPIN Professeur

A mon Père,

Pour ses conseils et ses encouragements
Avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

A ma Mère, à toute ma famille,

Avec toute mon affection.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Ch. COMBESCOT

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse. En témoignage de ma respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Professeur M. GENTILINI

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son
service. Que la soutenance de cette thèse soit
pour moi l'occasion de vous témoigner de toute
ma reconnaissance pour l'encadrement et la forma-
tion que j'ai reçus dans votre laboratoire.

A Madame le Docteur A. DATRY

pour son aide précieuse dans la partie expérimentale
de ce travail.

A tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie de
l'Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, et en particulier

A Madame MONTAZAUD

A Madame GUILLAU

A Monsieur Gabriel LECSO

A Monsieur Sylvestre BILIGUI

pour leur gentillesse et leur aide.

A tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie en
Médecine Tropicale, C.H.U de Tours,

pour sa contribution à ma formation.

A Madame le Professeur N. LEGER

qui a su me faire partager son enthousiasme pour
la parasitologie. En témoignage de mon admiration
pour son remarquable enseignement.

A Monsieur le Docteur M. DANIS

qui m'a guidé et conseillé tout au long de
l'élaboration de cette thèse. Avec toute ma
sympathie et mes remerciements.

P L A N

P L A N

Etude de la tolérance et de l'efficacité chez l'homme de l'albendazole dans les opistorchiases.

INTRODUCTION

I - Rappel physico-chimique, pharmacologie, étude chez l'animal.

1) Caractéristiques physico-chimiques.

2) Métabolisme, excrétion , distribution.

3) Pharmacologie

3-1 Mécanisme d'action anthelminthique

3-2 Relations structuro-activité.

3-3 Efficacité chez l'animal.

4) Toxicologie

4-1 Toxicologie orale aiguë

4-2 Toxicologie chronique

4-3 Embryotoxicité, tératogénèse.

II - Conduite des essais thérapeutiques de l'albendazole dans les opistorchiases.

1) Patients

a) nombre, sexe

b) âge

c) origine géographique.

2) Symptomatologie : signes cliniques + autres parasites.

3) Diagnostic des clonorchiasés

4) Méthodes

4-1 Mode d'administration et posologie

4-2 Techniques de contrôle pré et post thérapeutique.

4-3 Critères d'appréciation de la tolérance.

a) cliniques

b) biologiques

4-4 Critères d'estimation de l'efficacité du traitement.

5) Résultats

5-1 Tolérance

a) Tolérance clinique

b) Tolérance biologique

6) Résultats parasitologiques.

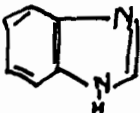
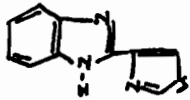
III - Etude clinique de l'albendazole dans les fasciolases.

IV - Essai thérapeutique du SKF 62979 (albendazole) dans les anquilluloses.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les dérivés du benzimidazole () forment une classe d'anthelminthiques à large spectre, largement utilisés en médecine vétérinaire pour le traitement des helminthiases gastro-intestinales et pulmonaires des animaux domestiques. Leur premier représentant : le thiabendazole répondant à la formule suivante  fut introduite par Brown et al. (1), commercialisé en 1965 sous le nom de Mintézol^(R) (pas commercialisé en France, il a été un progrès réel car les résultats sont remarquables dans l'anguillulose qui est une parasitose réfractaire à tous les autres anthelminthiques. Cependant, les effets secondaires sont fréquents.

Il fut suivi par plusieurs benzimidazolés : parbendazole, mébendazole, flubendazole, oxibendazole, cambendazole, oxfendazole, albendazole, lesquels montrent un spectre plus ou moins étendu.

Si certains d'entre eux sont utilisés en médecine vétérinaire et humaine, tel que le mébendazole (Vermox^(R)), d'autres sont jusqu'à présent utilisés uniquement en médecine vétérinaire, c'est le cas de l'albendazole commercialisé sous le nom de Valbazen^(R) que nous allons étudier.

L'albendazole a été synthétisé par les laboratoires Smith Kline and French aux U.S.A. en 1972. La première description a été faite par Theodorides et collaborateurs en 1976 (2). Son spectre d'activité recouvre les nématodes, les trématodes et les cestodes. Son efficacité semble supérieure à celle des composés apparentés, car elle est effective à des doses aussi basses que 2,5 mg/kg. L'apparente absence de toxicité aux doses recommandées par les laboratoires fait de lui l'un des anthelminthiques benzimidazolés prometteurs évalués à ce jour.

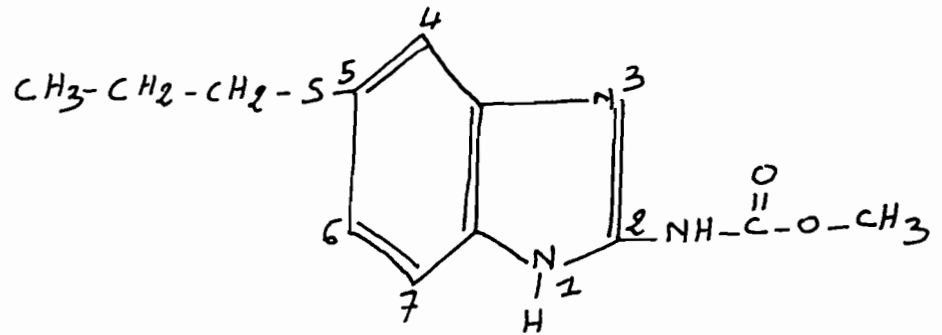
Notre étude a porté essentiellement sur les opistorchiasés, mais accessoirement deux cas de fasciolose et deux cas d'anguillulose ont bénéficié du traitement.

I - Rappel physico-chimique, pharmacologie, étude chez l'animal.

1) Caractéristiques physico-chimiques

Il se présente sous forme de cristaux incolores, stables, inodores. Il fond à 208-210°C avec décomposition. Il est insoluble dans l'eau et légèrement plus soluble dans les solvants organiques comme le diméthylsulphoxide et l'acide acétique. L'albendazole (SKF 62979) est la dénomination commune du méthyl (5-(propylthio)-1H-benzimidazole-2Y1) carbamate.

La formule chimique est la suivante : C₁₂-H₁₅-N₃-O₂-S.



Formule développée

Poids moléculaire : 265,342.

2) Métabolisme, excrétion, distribution

Le métabolisme de l'albendazole marqué au carbone 14 a été étudié chez plusieurs espèces animales.

Après une prise orale de 16 mg/kg, chez le mouton, un taux sérique de 3,7 μ g/ml est atteint au bout de 15 heures.

Chez le veau, un pic plasmatique de 5,5 μ g/ml d'albendazole est obtenu 15 à 24 h après administration de 20 mg/kg.

L'étude des résidus tissulaires montre un épuisement des tissus à des taux inférieurs à 0,1ppm 12 h après l'administration chez le veau et après 10 jours chez le mouton.

Des études plus approfondies ont montré que le métabolite de l'albendazole le plus souvent retrouvé dans les tissus des ruminants est l' amino-2 propylsulfonyl-5 l H-benzimidazole (3).

Le métabolite marqué dans le foie a pu être isolé et identifié (4), confirmant ainsi la diffusion hépatique du médicament. L'excrétion de la drogue se fait par voie urinaire et fécale. Après administration orale de 16 mg/kg, chez le mouton, 51 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines après 120 h. L'excrétion maximale survenant dans les 48 h après l'administration.

Chez le veau, après une prise orale de 20 mg/kg, 47 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines après 120 h, l'excrétion maximale survenant dans les premières 72 h.

3) Pharmacologie

3-1 Mécanisme d'action anthelminthique.

Le mécanisme d'action des anthelminthiques benzimidazolés n'est pas élucidé, bien qu'il ait été démontré que certains d'entre eux, tels que le thia-bendazole et le cambendazole inhibent la fumarate reductase qui est une enzyme clef du métabolisme des nématodes (5, 6).

D'autre part les travaux de Van den Bossche (7) montrent que le mébendazole agit par inhibition de l'absorption du glucose par les nématodes.

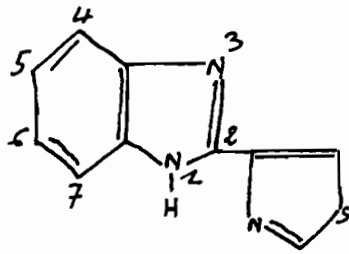
Le mécanisme d'action de l'albendazole n'a pas été étudié. Il a été rapporté que les phénols substi-

tués type bithionol actifs contre les trématodes et les cestodes agissent en inhibant la phosphorylation oxydative qui est couplée au système fumarate reductase (B). L'albendazole qui a des propriétés douvicides agirait-il par ce dernier mécanisme ?

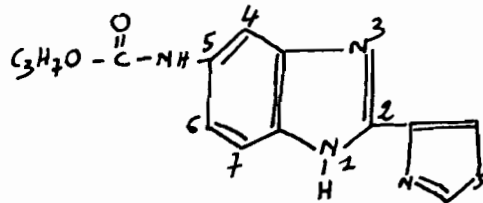
3-2 Relations structure-activité

L'albendazole appartient au grand groupe des dérivés du benzimidazole qui véhiculent des propriétés anthelminthiques. Ces propriétés seront plus ou moins différentes et plus ou moins grandes en fonction des substituants. Ainsi certains dérivés de cette série ont montré une embryotoxicité et une tératogénicité chez les animaux : cas du parbendazole (9), du cambendazole et du mébendazole (10).

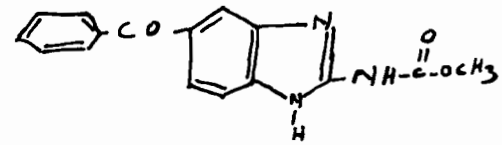
Selon Parish et collaborateurs ces effets toxiques ne sont pas en corrélation avec l'activité nématocide des dérivés benzimidazolés (3). Les dérivés les plus efficaces sont ceux ayant un méthyl carbamate ($-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OCH}_3$) en C2 du benzimidazole (11) : cas du parbendazole, du mébendazole, l'oxibendazole, le flubendazole, l'oxfendazole et l'albendazole.



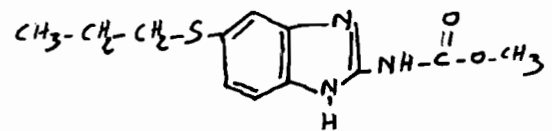
Thiabendazole



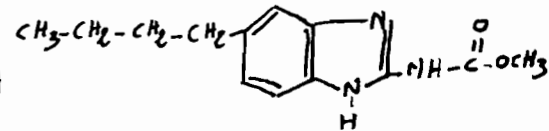
cambendazole



mébendazole



albendazole



parbendazole

Le thiabendazole n'est pas substitué en C5, contrairement au parbendazole, au mébendazole et à l'albendazole. Mc Cracken (12) rapporte que l'augmentation d'efficacité du cambendazole par comparaison au thiabendazole est liée à la substitution d'un groupement aminoacyl ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5$) dans la position C5 de la molécule de benzimidazole. Cette substitution empêche l'inactivation du cambendazole par les réactions métaboliques d'hydroxylation. L'albendazole étant substitué en C5, on peut penser que ce mécanisme intervient dans l'activité de la molécule. En comparant les dérivés benzimidazolés car-

hamatés substitués, on remarque que la nature des constituants de la chaîne située en C5 intervient. Ainsi Colglazier et collaborateurs (13) ont remarqué que l'albendazole qui a un groupe propyl thio en C5 paraît être plus efficace que le mébendazole et le cambendazole qui ont un radical acyl en C5.

Si l'on compare le parbendazole et l'albendazole qui sont étroitement apparentés chimiquement, la différence se situant au niveau de C5, le parbendazole a un groupe butyle (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-) et l'albendazole un groupe propyl thio (CH₃-CH₂-CH₂-S).

Hall C.A. (14) rapporte que l'albendazole est plus actif que le parbendazole à l'encontre des souches de Haemonchus contortus et Trichostrongylus colubriformis sélectionnées par le thiabendazole. Ceci laisse envisager que le soufre qui est bien connu pour son action antiparasitaire joue un rôle important dans l'activité de l'albendazole.

3-3 Efficacité chez l'animal

L'activité anthelminthique de l'albendazole a été évalué à l'aide de tests critiques et de tests de contrôle.

Dans les tests critiques, les jours suivant l'administration de la drogue, les vers expulsés sont comptés, puis on sacrifie les animaux et on compte les vers retrouvés

à l'autopsie. L'efficacité du traitement est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{nombre de vers expulsés} \times 100}{\text{nombre de vers expulsés} + \text{vers retrouvés à l'autopsie}}$$

Dans les tests de contrôle, on compare le nombre de vers expulsés et retrouvés à l'autopsie chez les animaux traités avec le résultat obtenu chez les animaux témoins.

Les résultats sont exprimés selon la relation suivante :

$$\frac{(\text{nombre moyen de vers chez les témoins}) - (\text{nombre de vers chez les traités})}{\text{nombre moyen de vers chez les témoins}} \times 100$$

Dans ce dernier test, on associe quelquefois la numération des oeufs par gramme de fèces.

Activité anthelminthique contre les trématodes.

Action sur les douves adultes (<u>F. hepatica</u>)		
d'après	Doses mg/kg	% d'activité
KNIGHT (15)	10	98
	15	95
	20	100
CAMPBELL (16)	5,7	70
	7,6	91
Action sur les douves immatures : <u>F. hepatica</u>		
KNIGHT (15)	20	24
	30	47
	40	63
	50	76
CAMPBELL (16)	3,8	16
	7,6	7

TABLEAU I - ACTIVITE DOUVICIDE CHEZ LE MOUTON

On remarque que l'activité de l'albendazole contre les douves adultes est grande : efficacité de 70-100 % suivant les doses, au contraire, la drogue est moins efficace à l'encontre des formes immatures de Fasciola hepatica.

L'albendazole s'est également montré actif sur les formes adultes de Fasciola gigantica. A la dose de 5 mg/kg Van Schalkwyk trouve une efficacité de 63,2 % chez le mouton (17).

Action sur les douves du poumon chez le chat.

d'après	doses mg/kg	% d'activité
DUBEY J.P. (18) & (19)	100 mg/kg/j pendant 14 j.	100
	50 mg/kg/j pendant 21 j.	100
	20 mg/kg/j pendant 14 j.	50

TABLEAU II - EFFICACITE DE L'ALBENDAZOLE
SUR PARAGONIMUS KELLICOTTI

On remarque qu'une dose de 50 à 100 mg/kg/j d'albendazole, pendant deux à trois semaines, tue toutes les douves adultes. L'auteur signale qu'à ces mêmes doses l'évolution des oeufs de Paragonimus kellicotti.

Activité anthelminthique contre les nématodes.

Une grande variété de nématodes gastro-intestinaux parasite les animaux domestiques. L'albendazole, comme certains dérivés de cette série, montre une activité dans le traitement des nématodes larvaires et adultes.

A part la trichinose, nous allons envisager successivement les résultats obtenus sur les principaux parasites de la caillette, de l'intestin grêle, du gros intestin et de l'appareil respiratoire.

Trichinose

d'après	Doses mg/kg	% d'efficacité
Mc CRACKEN (12)	6,25 mg/kg 2 h après l' infection	95
	12,5 mg/kg 2 h après l' infection	100
	50 mg/kg 2 h après l'in- fection	100
	6,25 mg/kg 24 h après l' infection	66
	12,5 mg/kg 72 h après l' infection	56
	50 mg/kg 72 h après l' infection	73
		% d'efficaci- té sur les larves
	50 mg/kg/j pendant 5 j. consécutifs durant la pha- se invasive	67

TABLEAU III - ACTIVITE DE L'ALBENDAZOLE SUR
TRICHINELLA SPIRALIS CHEZ LA
SOURIS.

On remarque que l'administration d'une dose de 6,25 à 50 mg/kg, 2 h. après l'infestation, élimine 95-100 % des vers qui sont déterminés à l'autopsie sept jours après l'inoculation. Au-delà de 24 h après l'infestation, on n'a plus qu'une activité de 56 % contre la

phase intestinale. Mais l'albendazole est très actif sur la forme immature, une dose de 50 mg/kg/j. pendant 5 jours consécutifs durant la phase invasive, supprime 67 % des larves.

Action sur les parasites de la caillette.

L'ostertagiose

d'après	Doses en mg/kg par V.O	% d'activité
DOWNEY (20)	7,5	95 - 100
	(EL4) 7,5	90 - 92
THEODORIDES (21)	2,5	97
	5	99
	(EL4)10	99
BENZ (22)	2,5	99
	5	99,8
	7,5	99,7
WESCOTT (23)	7,68-8,18	99,6
	(EL4)7,68-8,18	86,6
WILLIAMS (24)	7,5	99,7
	(EL4) 7,5	83,8

EL4 = Larve du 4ème stade.

TABLEAU IV - EFFICACITE DE L'ALBENDAZOLE SUR OSTERTAGIA OSTERTAGI chez le VEAU.

Les résultats ci-dessus montrent qu'une dose unique d'albendazole de 2,5 à 10 mg/kg, supprime 95-100% des adultes d'ostertagia ostertagi. Des résultats analogues sont retrouvés chez le veau (25, 26, 27) et chez le mouton (28).

Williams (24) rapporte que les ostertagioses de type II, c'est-à-dire provoquées par les larves du 4ème stade d'ostertagia ostertagi sont reconnues aux U.S.A, mais que peu d'anthelminthiques sont efficaces contre ces formes. L'albendazole, à des doses de 7,5 à 10 mg/kg, montre une efficacité de 83,8 à 99 %.

Activité sur les espèces d'*Haemonchus* :

d'après	Doses en mg/kg par V.0	% d'activité
THEODORIDES (21)	2,5	79
	5	96
	10	97
BENZ (22)	2,5	54
	5	99,8
	7,5	83,7
WILLIAMS (26)	5	98,2

TABLEAU V - EFFICACITE DE L'ALBENDAZOLE SUR LES ESPECES D'HAEMONCHUS CHEZ LE VEAU.

On remarque qu'avec des doses de 2,5 à 10 mg/kg, le pourcentage d'efficacité de l'albendazole varie de 54 à 99 %. Cette activité réduite de 54 % est proche des résultats obtenus par des auteurs sur les souches de *Haemonchus* résistantes à certains benzimidazolés.

Ainsi Herlich (27) trouve une efficacité de 74 % chez le veau avec une dose unique de 10 mg/kg/V.0 à l'encontre des souches résistantes au cambendazole. Par contre cette faible activité est en contraste avec les 95 % d'efficacité obtenus par Hall (14) à la dose de 3,6 mg/kg/V.0 à l'encontre des souches d'*Haemonchus contortus* sélectionnés par le thiabendazole chez le mouton et les 97 % d'efficacité obtenus par Colglazier (30) avec une dose de

5 mg/kg/V.0 à l'encontre de ces mêmes souches résistantes au cambendazole chez les agneaux.

Cette différence d'efficacité, 74 et 97 % contre les souches résistantes au cambendazole fait penser à l'existence d'une résistance croisée éventuelle entre les anthelminthiques benzimidazolés.

En comparant les résultats obtenus avec plusieurs anthelminthiques benzimidazolés, Hall (14) signale une résistance croisée entre plusieurs benzimidazolés, et c'est le composé le plus ancien et le plus souvent utilisé qui est vraisemblablement le moins efficace contre ces souches résistantes.

Activité anthelminthique contre Trichostrongylus axei.

L'albendazole, à la dose de 2,5 à 10 mg/kg/V.0 montre une efficacité de 99 à 100 % chez le veau (21, 22, 26).

Résultats obtenus sur les parasites
de l'intestin grêle

Espèces	Parasites	Dose	Efficacité
Veau (21)	<u>Cooperia onco-</u> <u>phora</u>	5 mg/kg	100 %
Veau (21)	<u>Bunostomum</u> <u>phlebotomum</u>	2,5 mg/kg	99 %
Veau (21)	<u>Strongyloïdes</u> <u>papillosus</u>	5 mg/kg	99 %
Agneau (31)	<u>Nematodirus</u> <u>spathiger</u>	10 mg/kg	100 %
Agneau (28)	Souches de Tri- chostrongylus	3,8 mg/kg	99,9 %
Veau (21)	Colubriformis sensibles	2,5 mg/kg	100 %
Chien (2,12)	<u>Toxocara canis</u>	2x50 mg/kg x 5 j.	100 %
Chien (2,12)	<u>Ancylostoma</u> <u>caninum</u>	2x50 mg/kg x 5 j.	100 %

TABLEAU VI - DOSE NECESSAIRE A UNE EFFICACITE DE
99-100 % EN FONCTION DE L'ESPECE ET
DU PARASITE.

En comparant l'activité de certains composés benzimidazolés sur les souches résistantes de Trichostrongylus colubriformis sélectionnées par le thiabendazole chez le mouton, Hall (14) remarque que le parabendazole est peu actif, et que par ordre ascendant d'efficacité on a : le mebendazole, le cambendazole, le fenbendazole, l'oxfendazole et l'albendazole. La dose efficace 95 de l'albendazole à l'encontre de cette souche est 3,9 mg/kg.

Activité anthelminthique contre les
nématodes du gros intestin

Efficacité dans l'oesophagostomose et sur les espèces de capillaria.

Espèces	Parasites	Dose	Efficacité
Veau (22, 26)	<u>Oesophagostomum radiatum</u>	5 mg/kg	99 à 100 %
Veau (33)	Espèces de capillaria.	10 mg/kg	100 %

TABLEAU VII - DOSE NECESSAIRE A UNE EFFICACITE DE 99 A 100 % CHEZ LE VEAU.

Trichocéphalose

d'après	Dose	% d'activité	Espèce
THEODORIDES (12)	10 mg/kg	85	mouton
THEODORIDES (21)	2,5 mg/kg	12	veau
	5 mg/kg	36	
	10 mg/kg	49	
WILLIAM (26)	5 mg/kg	20,7	veau

TABLEAU VIII - ACTIVITE DE L'ALBENDAZOLE SUR LES ESPECES DE TRICHURIS.

On remarque que pour une même dose, les résultats obtenus sont très variables d'une espèce animale à l'autre. On note également la faible efficacité de la drogue à l'encontre des espèces de Trichuris.

Activité anthelminthique contre les
nématodes de l'appareil respiratoire

Action sur les espèces de Dictyocaulus.

d'après	Doses en mg/kg	% d'activité
THEODORIDES (31)	5	83
	10	94
THEODORIDES (2)	5	84 - 100
ROSS (28)	3,8	97,5 - 100

TABLEAU IX - ACTIVITE DE L'ALBENDAZOLE SUR LES ESPECES DE DICTYOCAULUS CHEZ LE MOUTON.

Chez le veau, une dose de 7,5 à 8,18 mg/kg supprime 96,4 à 100 % des vers pulmonaires (20, 34, 23).

Action sur Filaroïdes Hirthe

Filaroïdes Hirthe est un nématode métrastrogylode qui parasite les poumons des chiens. La transmission se fait essentiellement par coprophagie. L'albendazole se révèle utile en prévenant la transmission de l'infection des chiennes à leur progéniture (35). Une dose orale de 25 à 50 mg/kg, deux fois par jour pendant cinq jours, tue la plupart des vers pulmonaires et stérilise les survivants (36).

Activité de l'albendazole contre les cestodes

Espèces	Parasites	Doses	% d'efficacité
Veau (37)	Moniezia	5 mg/kg	100
Mouton (31)	Moniezia	10 mg/kg	100
Mouton (17)	Espèces de Avitelina	2,5 mg/kg	100
Chien (38)	<u>Mesocestoïdes corti</u>	50 mg/kg/j x 2 j. ou 100 mg/kg/j	100

TABLEAU X - DOSE NECESSAIRE A UNE EFFICACITE DE 100 % EN FONCTION DE L'ESPECE ET DU PARASITE.

Action sur Taenia saginata

Chez le veau expérimentalement infesté par le Taenia saginata, LLOYD et collaborateurs (29) ont obtenu les résultats suivants :

- Réduction des métacestodes vivants de 86 % par rapport aux témoins.
- Réduction de 52 % du nombre total de métacestodes dans le groupe traité par rapport aux témoins.

4) Toxicologie

4-1 Toxicologie orale aigüe

La toxicité aigüe (DL50) de l'albendazole a été étudiée chez plusieurs espèces animales.

D'après Théodorides (2) la DL50 chez le rat est de

2,40 g/kg avec 90 % des résultats avec des doses comprises entre 1,55 et 3,25 g/kg.

Chez le mouton, Théodorides (2) ne note aucun effet toxique avec des doses supérieures à 100 mg/kg. Cependant une dose unique de 500 mg/kg n'était pas tolérée.

Les essais de toxicité effectués par les Laboratoires Smith Kline and French (42) ont donné les résultats suivants :

Espèces	DL50 en mg/kg
Hamster	10.000
Souris	3.000
Rat	1.320
Cochon d'Inde	900
Lapin	500

Les doses envisagées en thérapeutiques humaines sont de l'ordre de 2 à 4 mg/kg par 24 h. en deux prises à 12 h. d'intervalle. Le coefficient de sécurité est donc considérable, puisqu'il est compris entre 250 et 125 pour le lapin et supérieur à 2.500 pour le hamster.

4-2 Toxicologie chronique

Plusieurs auteurs (Ciordia (37), Forest (39), Knight (15) , William (24 et 26), signalent que le traitement ne donne lieu à aucun signe d'intoxication chez plusieurs espèces animales. Ainsi Dubey (18 et 19) ne

fait état d'aucun signe d'intolérance après administration de 50 à 100 mg/kg d'albendazole pendant deux à trois semaines chez le chat, l'examen histopathologique de tous les organes majeurs des chats traités ne révélant pas de changements relatifs au traitement. Les données hématologiques sont normales sauf chez les chats ayant reçu la dose de 100 mg/kg, où on observe une leucopénie et une neutropénie passagère. Cette leucopénie a également été observée avec le thiabendazole (40).

Les essais de toxicité subaiguë effectués par les Laboratoires Smith Kline and French (42) ont donné les résultats suivants :

- L'administration, pendant 3 mois aux doses de 2, 10 et 30 mg/kg/jour chez le rat et le chien, de l'albendazole n'a pas mis en évidence, pour les trois doses étudiées, de phénomènes d'intoxication en vue du comportement clinique des animaux, de leur évolution pondérale, de leur appétence, des valeurs de l'hématologie, de la biochimie sanguine et urinaire et de l'étude macro et microscopique (histologie) des principaux organes.

4-3 Embryotoxicité, tératogénèse.

L'analyse de sperme de 6 béliers ayant reçu une dose unique de 15 mg/kg pendant une période d'observation de 56 jours n'a montré aucune anomalie par comparaison à celui des béliers témoins (41).

Les études sur la reproduction ont été menées chez les brebis à différentes périodes de la grossesse. Aucune anomalie n'a pu être décelée pour les agneaux nés de brebis ayant reçu 11 ou 15 mg/kg d'albendazole le 21^e, 24^e et 28^e jour après l'accouplement ; par contre on a relevé certaines anomalies du squelette pour trois agneaux sur 44, nés de brebis ayant reçu 15 mg/kg et 4 agneaux sur 44 nés de brebis ayant reçu 11 mg/kg le 17^e jour après l'accouplement.

Johns (41) signale qu'au Royaume Uni, une étude similaire montre que les agneaux nés de brebis ayant reçu 7,5 mg/kg, 17 jours après l'accouplement, n'a révélé ni modification de l'ossification, ni anomalie quelconque

Espèce	Date de gestation	Dose en mg/kg	Effet sur les progénitures
B R	21 ^e jour	11 ou 15 mg/kg	0
	24 ^e jour		
	28 ^e jour		
E B I	17 ^e jour	15 mg/kg	3 agneaux sur 44 ont présenté une anomalie du squelette
S	17 ^e jour	11 mg/kg	4 agneaux sur 44 ont présenté une anomalie du squelette
	17 ^e jour	7,5 mg/kg	0

TABLEAU XI - DOSE ADMINISTREE CHEZ LE MOUTON EN COURS DE GESTATION.

Des études effectuées par les Laboratoires Smith Kline and French (42) chez la brebis, montrent que l'albendazole peut exercer un effet tératogène lorsqu'il est administré au début de la grossesse (10 à 17^e jour de la gestation) à des doses supérieures à 7,5 mg/kg; à 15 mg/kg l'incidence de la tératoqénèse est de l'ordre de 6 à 12 %.

II - Conduite des essais thérapeutiques de l'albendazole dans les opistorchiasés

Notre étude a été réalisée à partir de 12 observations de clonorchiasés traités par le SKF 62979 (albendazole) dans le service des Maladies tropicales et parasitaires du Professeur M. Gentilini.

Aucune thérapeutique, jusqu'à présent, n'est réellement efficace contre les opistorchiidae : l'émétine, les dérivés antimoniaux (Glucantime^(R), Anthiomaline^(R)), le violet de gentiane, le bithionol (Bitin^(R)) sont peu actifs.

Le niclofolan (5,5' dichloro-3,3'-dinitrobiphényl-2,2' diol) commercialisé en médecine vétérinaire sous le nom de Bilevon^(R) a été essayé en médecine humaine : Wie-Chuan Hsieh (46) à la dose de 2 mg/kg à 2 jours d'intervalle, trouve 66,7 % de guérison et 8,7 % de réduction de l'élimination des oeufs. Avec cette même molécule, Chin-Thack Soh et Kyung-II Im (47) obtiennent une efficacité de 64 % avec une dose de 2 mg/kg x 2 prises à 48 heures d'in-

tervalle, et une réduction des oeufs de 99 %.

A Tours, le Professeur Ch. Combescot et collaborateurs ont obtenu de bons résultats avec le fluoromébandazole (48) : en effet, après une seule cure, quelquefois deux, 80 % des malades ont été déparasités.

Le but de notre travail sera d'évaluer la tolérance et l'efficacité de cette nouvelle molécule sur les clonorchias humaines. Pour cela nous avons utilisé trois protocoles d'administration.

1° Patients

a) Nombre - sexe

Sur les douze patients traités par l'albendazole, il y avait cinq hommes et sept femmes.

b) Age

L'âge des patients varie de 8 à 40 ans, mais 10 des patients se situent dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans.

c) Origine géographique

Tous les malades sont des réfugiés du Sud-Est asiatique. 9 sont originaires du Laos, et les autres du Cambodge. Il faut noter que la plupart d'entre eux (sept patients) ont séjourné dans des camps de réfugiés en Thaïlande. Séjour de quelques mois, voire plusieurs années.

Nombre de sujets traités	Sexe	Age	Pays d'origine
12	Hommes 5	8 à 40 ans dont 10 ont de 20 à 30 ans	Laos 9
	Femmes 7		Cambodge 3

TABLEAU XII - CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR L'ALBENDAZOLE.

2^e Symptomatologie : signes cliniques + autres parasitoses.

Si dans certains cas les oeufs ont été découverts fortuitement lors d'un bilan parasitaire, dans d'autres cas la demande d'examen parasitologique des selles a été motivée soit par une hyperéosinophilie modérée et persistante (un cas), soit par une symptomatologie polymorphe réunissant : nausées, asthénie, troubles du transit associés ou non à des prurits et à des douleurs de l'hypochondre droit (cinq cas).

La clonorchiose était souvent isolée, seuls quatre malades avaient une parasitose mixte. Parmi ceux-ci :

- Trois patients présentaient une parasitose double :
 - . clonorchiose + anguillulose (1 cas)
 - . clonorchiose + distomatose intestinale : Heterophyes heterophyes (1 cas)
 - . clonorchiose + giardiase (1 cas).

- Le quatrième patient avait montré dans ses selles, en plus des oeufs de clonorchis sinensis, des larves d'anguillules et des oeufs d'ankylostomidés.

La douve de Chine occupe le 5^e rang des helminthiases fréquemment rencontrées dans les centres qui accueillent les réfugiés du Sud-Est asiatique : Centres de transit de Créteil, Debrousse, Beaudricourt, Poissy, Sainte-Perrine (3,5 % des selles examinées en 1979 (43)). Avant, viennent

par ordre décroissant d'importance : l'ascaridiase, l'ankylostomiase, l'anguillulose et la trichocéphalose (43, 44)

3° Diagnostic des clonorchiasis

Chez la plupart des malades (11 cas) le diagnostic de certitude a été fait sur la découverte d'oeufs caractéristiques au cours des examens parasitologiques des selles. Un des malades suspect de clonorchiasis, non confirmé par les examens parasitologiques des selles, a été néanmoins traité. Pour ce patient le service de parasitologie du Professeur J. Lapiere à l'Hôpital de Cochin avait trouvé une immunofluorescence positive au 1/10 avec un antigène distomien. Il faut signaler que dans notre étude, l'immunologie ne nous a pas été d'un très grand secours, car malgré la présence d'oeufs de Clonorchis sinensis dans les selles des malades, il n'y avait pas d'arguments immunologiques en faveur d'une distomatose hépatique (Tests utilisés : électrosynérèse et déviation du complément avec comme antigène, Fasciola hepatica).

4° Méthodes

Lors des essais thérapeutiques, nous avons évité dans la mesure du possible d'associer une autre médication à l'albendazole. Cependant dans quelques cas on a dû prescrire un anti-émétique, un anti-histaminique ou un antalgique.

L'albendazole ayant donné de très bons résultats dans

les helminthiases animales, seule la giardiase a bénéficié d'un traitement particulier : Ornidazole (Tibéral^(R)) dérivé nitroimidazolé.

4-1 Mode d'administration et posologie

Le médicament est administré par voie orale sous la forme de comprimés dosés à 50 et à 100 mg d'albendazole. Le traitement a été prescrit au cours d'une hospitalisation dans la majorité des cas (11 cas), dans l'un des cas le traitement commencé en milieu hospitalier a été poursuivi en ambulatoire. Les différents protocoles utilisés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

La posologie de 8 mg/kg en deux prises, au cours des repas, pendant dix jours, a été la plus utilisée.

Pro- toco- le n°	Nom- bre de ma- lades	Présenta- tion de l' albendazole	Dose en mg/kg	Durée de la cure	Répartition des doses
I	4	Comprimés dosés à 50 et à 100 mg.	4 mg/kg	7 jours	La dose journalière est répar- tie en 2 pri- ses, matin et soir au cours des repas
III	2		8 mg/kg	4 jours	
			8 mg/kg	5 jours	
IV	6		8 mg/kg	10 jours	

TABLEAU XIII - POSOLOGIE DES 12 TRAITEMENTS
PAR L'ALBENDAZOLE

4-2 Techniques de contrôle pré et post thérapeutique

Pour l'ensemble des malades, des examens parasitologiques des selles ont été pratiqués avant le traitement, autant que possible pendant l'hospitalisation, et dans la mesure du possible entre le :

- . 15^e et le 30^e jour après le traitement
- . aux environs du 40^e et du 60^e jour après le traitement et quelquefois au-delà.

A cet examen de selles, on a toujours associé des examens biologiques non spécifiques (Hémogramme et SMAC⁺)

⁺Technicon SMAC system : permet le dosage de 24 paramètres sériques à partir d'un seul prélèvement : protides totaux, créatinine, urée, glucose, réserve alcaline, potassium, sodium, chlore, fer, acide urique, balance/électrolytique, albumine/globulines, albumine, bilirubine totale, bilirubine conjuguée, phosphatase alcaline, cholestérol, triglycérides, transaminase S.G.O.T, transaminase S.G.P.T, calcium, phosphore, protides totaux, bilirubine libre.

Les examens de selles, pré et post thérapeutiques, ont toujours comporté en plus de l'examen direct, plusieurs méthodes d'enrichissement (méthode de Ritchie, Baermann pour les larves d'anguillule et la méthode de Kato).

Il faut mentionner que cette dernière technique nous a donné de très bons résultats ; en effet, elle nous a permis, dans un grand nombre de cas, d'améliorer les résultats obtenus avec la méthode de Ritchie. Un autre avantage de cette méthode est son caractère non seulement qualitatif mais aussi quantitatif à condition de respecter certains paramètres tels que la quantité de selle examinée, le temps d'éclaircissement de la préparation, les dimensions de la lamelle de cellophane, etc ... (45).

Dans notre étude, nous avons fait varier ces différents facteurs. Néanmoins cette technique nous a donné une idée grossière de l'intensité de l'infestation, de l'évolution de la ponte d'oeufs par la numération des oeufs.

4-3 Critères d'appréciation de la tolérance

a) Cliniques

Par l'interrogatoire et l'observation des malades pendant le traitement, avec examen clinique, prise de la tension artérielle, etc ...

b) Biologiques

Par l'étude de l'héogramme, de la fonction hépatique, de la fonction rénale avant le traitement, pendant le traitement et lors des contrôles.

4-4 Critères d'estimation de l'efficacité du traitement

L'efficacité du traitement a été principalement évalué sur les résultats des examens parasitologiques des selles effectués à J30 - J60 et quelquefois au delà.

Il nous a été impossible d'apprécier l'efficacité du traitement chez le patient suspect pour une distomatose non confirmée par les examens de selle.

5° Résultats

5-1 Tolérance

a) Tolérance clinique

Sur les 12 malades traités par l'albendazole, trois ont très bien supporté le traitement. Chez les 9 autres

les effets secondaires suivants, isolés ou associés, ont été relevés :

- une légère somnolence dans 3 cas (dans l'une des observations il est difficile de prouver la responsabilité de l'albendazole car le malade prenait en même temps de la Polaramine^(R) pour calmer ses démangeaisons.

- une baisse tensionnelle (1 cas)

- de la diarrhée (1 cas)

- vomissement (1 cas)

- tremblement (1 cas)

- vertige (2 cas)

- nausées (2 cas)

- céphalées (1 cas). Cet effet secondaire ne peut être formellement attribué au médicament car cette patiente présentait des céphalées intermittentes depuis plusieurs années.

- prurit (4 cas) : l'une des patientes ayant été vaccinée par le D.T.polio, on peut penser à une réaction allergique au vaccin.

Protocoles		Doses	Effets secondaires					
n°	Nbre de malades		nau-sées	vomis- sement	somno- lence	pru- rit	ver- tige	cépha- lées
I	4	4 mg/kg/j x 7 j.	0	0	2	3	0	1
II	2	8 mg/kg/j x 4 j. et x 5 j.	0	0	1	0	0	0
III	6	8 mg/kg/j x 10 j.	2	1	0	1	2	0

TABLEAU XIV - PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES RELEVES EN FONCTION DE LA DOSE

Dans l'ensemble, le traitement a été bien supporté, même pour les cures prolongées (8 mg/kg/j x 10 jours), seule une patiente, soumise au protocole III a très mal toléré le traitement : nausées, vomissements, sensations vertigineuses et tremblements ont été observés. Néanmoins, le traitement associé à un anti-émétique n'a pas été interrompu.

Dans l'ensemble la tolérance clinique peut être considérée comme bonne ou acceptable dans 11 cas sur 12.

b) Tolérance biologique

Elle a été excellente pour tous les malades traités par l'albendazole. On n'a noté aucune altération des constantes biologiques. En ce qui concerne le pourcentage des éosinophiles, ce qui ressort de l'ensemble des observations, c'est une élévation modérée du taux d'éosinophiles (2 à 9 %). Ce taux reste sensiblement le même avant et après le traitement, l'albendazole ne semble donc pas agir sur l'éosinophilie sanguine.

6° Résultats parasitologiques

Sur les 12 patients, deux n'ont pu être suivis : l'un pour des raisons d'indiscipline, l'autre parce que les examens coprologiques ont toujours été négatifs (avant le traitement, pendant le traitement et lors des contrôles).

En ce qui concerne les parasitoses associées à la clonorchiose, il faut signaler que les examens de selle de contrôle n'ont pas mis en évidence de larves d'anguillules, d'oeufs d'Heterophyes heterophyes ou d'oeufs d'ankylostomidés.

Dans notre étude nous n'avons considéré comme guéris que les malades dont les examens de contrôle étaient négatifs, sans tenir compte des éventuelles réductions de la ponte.

Protocoles	Observations	E.P.S de contrôle	Conclusions
I 4 mg/kg/j x 7 j.	obs. 1	n'ont pu être pratiqués pour indiscipline du patient	-
	obs. 2	J26 - J73	échec
	obs. 3	J22 - J29- J63	échec
	obs. 4	J17 - J24 - J60 - J102	échec
II 8 mg/kg/j x 4 j. et x 5 j.	obs. 5	J16	échec
	obs. 6	J48	échec
III 8 mg/kg/j x 10 j.	obs. 7	J65	succès
	obs. 8	J22 - J44 - J98	échec
	obs. 9	J13 - J60 - J111	succès
	obs. 10	J25 - J40	échec
	obs. 11	J37	succès
	obs. 12	13 E.P.S ont été négatifs	ininterprétable

E.P.S = Examen parasitologique des selles.

TABLEAU XV - RESULTATS DE L'EFFICACITE DE L'ALBENDAZOLE SUR LES 10 CLONORCHIASES CONTROLEES.

Tous protocoles confondus, l'efficacité de l'albendazole sur les 10 clonorchiasés traités et contrôlés est médiocre. Le taux de guérison obtenu est très insuffisant : sur les 10 sujets traités, seuls 3 semblent déparasités.

La posologie de 8 mg/kg/j pendant 10 jours semble la plus intéressante (3 succès sur 6 patients soumis à ce protocole). Cependant le nombre de malades traités à cette dose étant trop faible, il est bien difficile de porter un jugement de valeur.

Il faut souligner que l'observation des échecs parasitologiques montre une réduction notable de la ponte (1 à 10 oeufs lors des examens de contrôle, alors qu'on avait quelquefois 100 oeufs, voire plus, lors de l'hospitalisation. On peut se demander si une deuxième cure ne donnerait pas de meilleurs résultats.

Observations	Nombre moyen d'oeufs avant le traitement	Nombre moyen d'oeufs après le traitement	% de réduction
obs. 1	patient faiblement parasité		
obs. 2	14 oeufs	1 oeuf	92,86
obs. 3	105 oeufs	3 oeufs	97,15
obs. 4	patient faiblement parasité		
obs. 5	30 oeufs	1 oeuf	96,67
obs. 6	14 oeufs	1 oeuf	92,86
obs. 7	patient faiblement parasité		

Pourcentage de réduction de l'élimination des oeufs dans les échecs parasitologiques.

N.B : Résultats obtenus par la méthode de Kato. Ce sont des résultats approximatifs car nous avons fait varié les différents paramètres tels que la quantité de selles, les dimensions de la lamelle de cellophane.

III - Etude clinique de l'albendazole dans les fasciolases

1^o Patients

a) Nombre - sexe - âge

Un homme de 34 ans et une femme de 40 ans atteints de fasciolase en phase d'invasion ont été traités par l'albendazole.

b) Origine géographique

Les deux patients sont d'origine française. Les premiers signes cliniques sont apparus après un séjour en Grèce pour l'un d'eux, et en Charente Maritime pour l'autre.

2^o Symptomatologie : signes cliniques et parasitoses associées.

Dans les deux cas, la fasciolase était isolée. Les principaux symptômes relevés chez ces deux malades sont les suivants : fièvre, manifestations allergiques (urticaire, crises asthmatiformes) et des douleurs de l'hypochondre droit.

3^o Diagnostic

Les examens de selles sont restés négatifs. Le diagnostic a été orienté par les arguments suivants :

- une hyperleucocytose avec une hyperéosinophilie : respectivement 17.300 G.B avec 65 % d'éosinophiles et 13.230 G.B. avec 50,3 % d'éosinophiles.
- à l'interrogatoire, on retrouve la consommation de cresson sauvage pour l'un d'eux et de salade verte pour l'autre.

Le diagnostic de certitude a été apporté par l'immunologie. Dans les deux cas, l'immunodiagnostic de la distomatose, avec comme antigène Fasciola hepatica était positif : électrosynérèse 1 arc, déviation du complément positive au 1/8è et au 1/16è, présence d'arc 2 spécifique à l'immuno-électrophorèse.

4° Méthodes

4-1 Mode d'administration et posologie.

Le mode d'administration a été le même que dans les clonorchiasés.

La posologie utilisée était la suivante : 8 mg/kg/j x 4 jours.

Nombre de malades. Sexe, âge	Dose en mg/kg/j.	Durée de la cure
1 Homme de 34 ans	8 mg/kg/j	4 jours
1 Femme de 40 ans		

TABLEAU XVI - POSOLOGIE DES 2 TRAITEMENTS PAR L'ALBENDAZOLE.

Le traitement a été associé dans l'un des cas à la polaramine pour calmer les démangeaisons.

Chez l'un des patients l'albendazole a été relayé par la phénanthroline quinone (Entobex^(R)) à J25.

5° Resultats

5-1 Tolérance

a) Tolérance clinique

Elle a été excellente, aucun effet secondaire attribuable au médicament n'a été observé.

b) Tolérance biologique

Elle a été également satisfaisante, aucune modification des constantes biologiques, telles que : urée, glycémie, transaminase, créatininémie, etc ... n'a été notée.

6° Résultats parasitologiques

Les examens de selles pré et post thérapeutiques ont comporté, en plus de l'examen direct, de la méthode de Ritchie, de la méthode de Baermann et celle de Kato, la méthode de Janeckso Urbanqii.

Les examens de selles répétés ont toujours été négatifs.

Les résultats immunologiques, ainsi que l'évolution de l'hyperleucocytose et du taux d'éosinophiles sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Observations	Date de l'examen	Eosinophilie en valeur absolue	% d'éosinophiles - leucocytose	Tests immunologiques	
				Déviatiion du complément	Electro-synérèse
Obs. I	J0	6.654,69	50,3 - 13.230	1/8	1 arc
	J14	1.906,08	26,4 - 7.220	-	-
	J25	657,2	12,4 - 5.300	1/8	1 arc
	J45	616	11 - 5.600	1/8	1 arc
	J90	783	9 - 8.700	-	-
	J113	256	4 - 6.400	1/4	1 arc
Obs. II	J0	11.245	65 - 17.300	1/16	1 arc
	J25	12.810	70 - 18.300	1/64	1 arc
	J40	4.488	51 - 8.800	1/64	1 arc
	J60	1.166,2	14 - 8.330	1/32	1 arc
	J116	552	8 - 6.900	1/4	1 arc

TABLEAU XVII - RESULTATS DES TESTS IMMUNOLOGIQUES ET DE LA MESURE DE L'EOSINOPHILIE SANGUINE.

Le tableau XVII montre une diminution progressive de la leucocytose et de l'éosinophilie sanguine ; à J45 et J60, respectivement, on arrive à des valeurs proches de la normale. A J113 pour la première observation, les valeurs obtenues sont normales ; dans l'observation II, à J116, seule l'éosinophilie est modérément élevée (8 %).

En ce qui concerne l'immunologie, dans l'observation I, le taux d'anticorps distomien est resté modéré pendant le traitement et lors des examens de contrôle jusqu'à J45 (déviatiion du complément positive au 1/8), à J113 on obtient un taux relativement faible (déviatiion du complément positive au 1/4).

Dans l'observation II, le taux d'anticorps est encore assez élevé à J60 (fixation du complément positive au 1/32è), il est néanmoins plus faible qu'à J25 et qu'à J40 (fixation du complément positive au 1/64è). A J116, on assiste à une chute significative de ce taux (fixation du complément positive au 1/4).

Dans les deux observations l'électrosynérèse a été positive pendant les examens de contrôle.

Parallèlement dans les deux cas, on note une amélioration de l'état général.

Au terme de cette étude, la parfaite tolérance et la bonne évolution des deux fasciolases traitées par l'albendazole, apparaissent suffisamment encourageants pour justifier la poursuite des essais thérapeutiques sur un nombre de cas plus élevé.

IV - Essai thérapeutique du SKF 62979 (albendazole) dans les anquilluloses.

1° Patients

a) Sexe - âge - nombre

L'étude a été réalisée sur deux hommes de 23 et 36 ans atteints d'anquillulose.

b) Origine géographique

L'un est originaire d'Afrique de l'Ouest (Haute Volta) et l'autre des Antilles (Martinique).

2° Symptomatologie : signes cliniques et autres parasitoses

Dans l'un des cas la demande d'examen de selles a été motivée lors d'une hospitalisation pour une autre affection par une éosinophilie à 9 % ; dans l'autre cas, ce sont des troubles du transit (diarrhée alternée de constipation) et des douleurs abdominales qui ont fait penser à cette parasitose.

Chez l'un des patients, l'anguillulose était associée à des oeufs d'ankylostomidés.

3° Diagnostic

Le diagnostic a été affirmé par la découverte de larves d'anguillules lors des examens coprologiques.

4° Méthodes

L'un des patients, présentant en même temps une affection cutanée, le traitement a été associé à la Mynocine^(R) et à la Griséfuline^(R).

Comme pour les clonorchiasés et les fasciolases, le traitement a été prescrit au cours d'une hospitalisation.

Le mode d'administration a été le même que dans les parasitoses précédentes.

L'albendazole a été administré à la posologie de 5 mg/kg/j, répartie en deux prises, pendant 5 jours.

Nombre de malades. Sexe, âge	Dose	Durée de la cure
Deux hommes 23 et 36 ans	5 mg/kg/j.	5 jours

TABLEAU XVIII - POSOLOGIE DES 2 TRAITEMENTS PAR L'ALBENDAZOLE

5° Résultats5-1° Tolérancea) Tolérance clinique

Elle a été excellente, aucun effet indésirable n'a été noté.

b) Tolérance biologique

Elle a été bonne, on n'a constaté aucune altération des paramètres biologiques de tolérance.

6° Résultats parasitologiques

Les oeufs d'ankylostomidés présents chez l'un des malades, lors de l'hospitalisation, n'ont pas été retrouvés pendant les examens de contrôle.

Dans le cadre de notre étude nous n'avons retenu comme critère de guérison que l'absence des larves de Strongyloïdes stercoralis lors des examens de contrôle.

Observations	E.P.S de contrôle	
	J7 - J107	J38 - J78
Obs. I	négatif	
Obs. II		Présence de larves d'anguillules

E.P.S : Examen parasitologique des selles.

TABLEAU XIX - RESULTATS OBTENUS DANS L'ANGUILLULOSE.

Dans l'observation I, le patient avait une anguillulose rebelle au Mintézol^(R) (2 cures) et au flubendazole (2 cures). Le dernier traitement par le Mintézol^(R) remon-

te au 16 avril 1980 ; le 10 mai, l'examen de selles effectué était toujours positif. Le traitement par l'albendazole a eu lieu le 22 mai 1980. Il faut noter que durant la cure d'albendazole on n'a jamais retrouvé de larves d'anguillules.

L'observation II met en évidence l'échec de l'albendazole dans cette parasitose.

En ce qui concerne l'éosinophilie sanguine, il ressort des deux observations que l'albendazole n'a aucun effet sur ce paramètre. Le pourcentage d'éosinophiles est resté sensiblement le même avant et après le traitement.

Au terme de cette étude portant sur deux cas, il serait assez hâtif de porter un jugement sur l'efficacité de cette nouvelle molécule dans l'anguillulose. Néanmoins le résultat obtenu dans l'observation II laisse supposer que l'activité de l'albendazole dans cette parasitose est insuffisante.

C O N C L U S I O N

CONCLUSION

Le SKF 62979 (albendazole), dérivé benzimidazolé synthétisé en 1972, a fait l'objet d'études portant sur sa pharmacologie, sa tolérance, son efficacité dans les principales helminthiases des animaux domestiques. Chez l'animal, il s'est révélé très efficace sur la plupart des nématodoses et cestodoses intestinales, mais également sur les trématodoses (Fasciola hepatica et Paragonimus kellicotti) et les parasites tissulaires (Trichinella spiralis).

L'étude de son métabolisme a montré qu'il passe dans la bile, et que son excrétion se fait par voie urinaire et fécale.

Son embryotoxicité a fait l'objet de travaux très approfondis ; il ressort de ces travaux que l'albendazole comme certains dérivés de cette série présente des risques de tératogénèse.

Notre étude portant sur seize patients : douze cas de clonorchiose, deux cas de fasciolose et deux cas d'anguillulose, a montré que la tolérance clinique de l'albendazole est satisfaisante, puisqu'il ne s'est manifesté qu'un seul cas d'intolérance qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. La tolérance biologique a été parfaite.

En ce qui concerne les résultats thérapeutiques, on peut dire que l'albendazole n'a pas donné les résultats escomptés ; ceci semble vrai pour l'anguillulose où les

résultats en médecine vétérinaire sont très brillants. On peut donc se demander quel est le modèle expérimental approprié permettant d'obtenir de bons résultats en thérapeutique humaine.

D'autre part, si l'on regarde de plus près les parasitoses associées aux clonorchiasés, on remarque qu'il y a deux cas d'anguillulose dont l'un a été favorablement influencé par l'albendazole. Ce malade ayant reçu la dose de 8 mg/kg pendant quatre jours, on peut supposer que la dose de 5 mg/kg pendant cinq jours, utilisée dans les anguilluloses est peut être insuffisante. L'autre patient ayant reçu une cure de Mintézol^(R) avant le traitement, l'absence des larves d'anguillules aux examens de contrôle ne peut être formellement imputée à l'albendazole.

Comme autres parasitoses associées, on notait des oeufs d'Heterophyes heterophyes dans un cas, et des oeufs d'ankylostomidés dans deux cas. L'effet de l'albendazole sur ces deux parasitoses semble favorable puisque ces oeufs n'ont pas été retrouvés lors des examens de contrôle.

Les résultats médiocres obtenus dans les clonorchiasés paraissent infirmer la forte élimination du produit par la bile chez l'homme.

Enfin, les résultats encourageants obtenus dans les deux fasciolases demandent à être confirmés par d'autres essais thérapeutiques contrôlés.

Dans les limites de notre travail, compte tenu de l'insuffisance de la médication et compte tenu de son action tératogène, ce médicament ne nous paraît pas intéressant pour être retenu dans le traitement des opisthorchiasés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BROWN H.D et coll. Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic.
J. Am. Chem. Soc. 83, 1961, pp. 1764-1765.
- 2 - THEODORIDES V.J., GYURIK R.J., KINGSBURY W.D. et PARIS R.C. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms.
Experientia, 32 (6), 1976, pp. 702-703.
- 3 - PARISH R.C., CHOW A.W., GYURIK R.J. et CRAMER R.E. Albendazole : chemical structure - activity relationships with anthelmintic benzimidazoles.
Proc. Int. Conf. W.A.A.V.P Sydney, Australia, July 1977.
- 4 - DI CUOLLO C.J., MILLER J.A., COMMAN W.F., KRAEER P.M et WONG M.Y. Albendazole : metabolic and tissue residue studies in sheep and cattle.
Proc. Int. Conf. W.A.A.V.P, Sydney, Australia, July 1977.
- 5 - PRICHARD R.K. The fumarate reductase reaction of Haemonchus contortus and the mode of action of some anthelmintics.
Int. J. for. Parasitol., 3, 1973, pp. 409-417.
- 6 - MALKIN M.F. et CAMACHO R.M. The effect of thiabendazole on fumarate reductase from thiabendazole-sensitive and resistant Haemonchus contortus.
The Journal of Parasitology, 58, 1972, pp. 845-846.
- 7 - VAN DEN BOSSCHE H. Symposium International sur la biochimie comparative des parasites.
Abstract n° 29, page 46 (1971).
- 8 - CORBETT et GOOSE, 1971, PÜTTER, 1970, SAZ et LESCURE 1968, SCHEIBEL et coll., 1968, cités par PRICHARD R.K. (5).
- 9 - LAPRAS M., DELATOUR P., DESCHANEL J.P., LORGNE G., CAMPS S. et REGNIER B. Etude expérimentale de l'activité tératogène du parbendazole SKF 29044 chez la souris et le lapin.
Bull. Soc. Sci. Vet. Med. Comp. Lyon, 75 (5), 1973, pp. 309-323.

10 - DELATOUR P., LORGNE G., LAPRAS M. et DESCHANEL J.P. Propriétés embryotoxiques (rat) et résidus (ovins, bovins) de 3 anthelminthiques dérivés du benzimidazole.
Bull. Soc. Sci. Vet. Med. Comp. Lyon, 76 (2), 1974.

11 - CASTANER J. et BOGAN J.A. Flubendazole.
Drugs future (SP) 3 (10), 1978, pp. 739-741.

12 - MC CRACKEN R.O. Efficacy of mebendazole albendazole against Trichinella spiralis in mice.
J. Parasitol. 64 (2), 1978, pp. 214-219.

13 - GOLGLAZIER M.L., ENZIE F.D. et KATES K.C. Critical anthelmintic trials in ponies with four benzimidazoles, mebendazole, cambendazole, fenbendazole and albendazole.
J. Parasitol. 63 (4), 1977, pp. 724-727.

14 - HALL C.A., KELLY J.D., CAMPBELL N.J., WHITLOCK H.V. et MARTIN I.C. The dose response of several benzimidazole anthelmintics against resistant strains of Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis selected with thiabendazole.
Res. Vet. Sci. 25 (3), 1978, pp. 364-367.

15 - KNIGHT R.A., COLGLAZIER M.L. Albendazole as a fasciolicide in experimentally infected sheep.
Am. J. Vet. Res. 38 (6), 1977, pp. 807-808.

16 - CAMPBELL N.J., HALL C.A. The anthelmintic efficacy of albendazole against Fasciola hepatica and benzimidazole resistant strains of Haemonchus contortus and Trichostrongylus colubriformis in sheep.
Res. Vet. Sci. 26 (1) 1979, pp. 90-93.

17 - VAN SCHALKWYK P.C. et GEYSER Albendazole : a broad spectrum anthelmintic in sheep.
Pro. Int. Conf. W.A.A.V.P. Sydney, Australia, July 1977.

18 - DUBEY J.P., STROMBERG P.C. et TOUSSANT M.J. A new drug against paragonimus infection.
Experientia, 33 (9), 1977, pp. 1154-1155.

19 - DUBEY J.P., HOOVER E.A., STROMBERG P.C. et TOUSSANT M.J. Albendazole therapy for experimentally induced Paragonimus kellicotti infection in cats.
Am. J. Vet. Res. 39, 1978, pp. 1027-1031.

20 - DOWNEYNE Action of albendazole on gastro-intestinal nematodes in naturally infected calves.
Vet. Rec. 103 (19), 1978, pp. 427-428.

- 21 - THEODORIDES V.J., NAWALINSKI T., MURPHY J. et FREEMAN J. Efficacy of albendazole against gastro-intestinal nematodes of cattle.
Amer. J. Veter. Res., 37 (12), 1978, pp. 1517-1520.
- 22 - BENZ G.W. et ERNST J.V. Anthelmintic activity of albendazole against gastro-intestinal nematodes in calves.
Am. J. Vet. Res., 38 (9), 1977, pp. 1425-1426.
- 23 - WESCOTT R.B., FARRELL C.J., GALLINA A.M., et FOREYT W.J. Efficacy of albendazole for treatment of naturally acquired nematode infections in Washington cattle.
Am. J. Vet. Res. 40 (3), 1979, pp. 369-371.
- 24 - WILLIAMS J.C., KNOX J.W., SHEEHAND et FUZELIER R.H. Efficacy of albendazole against inhibited early fourth stage larvae of Ostertagia ostertagi.
Vet. Rec. 101 (24), 1977, pp. 484-486.
- 25 - LE JAMBRE L.F. Effectiveness of anthelmintic treatments against levamisole-resistant ostertagia.
Aust. Vet. J., 55 (2), 1979, pp. 65-67.
- 26 - WILLIAMS J.C., SHEEHAND et FUZELIER R.H. Effect of albendazole on gastro-intestinal parasites of cattle.
Am. J. Vet. Res., 38 (12), 1977, pp. 2037-2038.
- 27 - HERLICH H. Anthelmintic efficacy of albendazole in cattle : comparison of critical and controlled tests.
Am. J. Vet. Res., 38 (8), 1977, pp.1247-1248.
- 28 - ROSS D.B., EICHLER D.A. et CAMERON D. The effect of albendazole on nematode parasites in experimentally infected lambs.
Vet. Rec. 102 (25), 1978, pp. 556-557.
- 29 - LLOYD S., SOULSBY E.J.L., THEODORIDES V.J. Effect of albendazole on the metacestodes of Taenia saginata in calves.
Experientia, 34 (6), 1978, pp. 723-724
- 30 - COLGLAZIER M.L. Response of two ovine isolates of Haemonchus contortus to two benzimidazoles.
Travail non publié communiqué par les Laboratoires Smith Kline, Sucy-en-Brie - 94380 Bonneuil-sur-Marne.
- 31 - THEODORIDES V.J., NAWALINSKI T. et CHANG J. Efficacy of albendazole against Haemonchus, nematodirus, dictyocaulus and moniezia of sheep.
Amer. J. Veter. Res. 37, 1976, pp. 1515-1516.

- 32 - Laboratoires SMITH, KLINE and FRENCH.
Rapport d'expertise clinique.
- 33 - THEODORIDES F.J. Evaluation of a range of albendazole doses in cattle infected by both artificial and natural exposure to a variety of gastro-intestinal nematodes.
Smith Kline and French Laboratories experiment n° A/200/75.
- 34 - BENZ G.W. et ERNST J.V. Anthelmintic efficacy of albendazole against adult Dictyocaulus viviparus in experimentally infected calves.
Am. J. Vet. Res. 39 (7), 1978, pp. 1107-1108.
- 35 - GEORGI J.R., GEORGI M.E., FAHNESTOCK G.R. et THEODORIDES V.J. Transmission and control of filarioïdes lungworm infection in dogs.
Am. J. Vet. Res. 40 (6), 1979, pp. 829-831.
- 36 - GEORGI J.R., SLAUSON D.O., THEODORIDES V.J. Anthelmintic activity of albendazole against Filaroïdes hirthi lungworms in dogs.
Am. J. Vet. Res. 39 (5), 1978, pp. 803-806.
- 37 - CIORDIA H., MC CAMPBELL H.C. et STUEDEMANN J.A. Cestocidal activity of albendazole in calves.
Am. J. Vet. Res., 39 (3), 1978, pp. 517-518.
- 38 - TODD K.S. Jr. Albendazole in treatment of Mesocestoïdes corti (cestoda) infections in dogs.
VM SAC 73 (4), 1978, pp. 453-454.
- 39 - FOREYT W.J. et DRAWE D.L. Anthelmintic activity of albendazole in white-tailed deer.
Am. J. Vet. Res. 39 (12), 1978, pp.1901-1903.
- 40 - LOUIS S., GOODMAN et ALFRED GILMAN. The pharmacological basis of therapeutics. Fifth Edition. New York. Mac Millan Publishing Co, Inc, 1975, pp. 1032-1034.
- 41 - JOHNS D.J. et PHILIP J.R. Albendazole : safety in sheep. Proc. Int. Conf. W.A.A.V.P. Sydney, Australia, July 1977.
- 42 - SMITH KLINE ANIMAL HEALTH PRODUCTS.
Expérimentation clinique de l'albendazole, travail non publié, communiqué par les Laboratoires Smith, Kline and French.

- V
- 43 - Docteur A. DATRY.
Laboratoire Central de Parasitologie, Service du
Professeur M. Gentilini.
 - 44 - GRZESIAK THADDEE :
Eléments d'information sur les réfugiés du Sud-Est
asiatique : aspect médical et médico-social de l'
accueil en centres de transit à Paris.
Th. Méd. : Paris-Ouest, 1978.
 - 45 - PETERS P.A., ELALAMY M., WARREN K.S. and MAHMOUD A.A.F.
Quick kato smear for field quantification of Schisto-
soma mansoni eggs.
 - 46 - WEI-CHUAN HSIEH. Clinical trials of niclofolan and
dehydroemetine in the treatment of Clonorchiasis si-
ensis.
70th Annual Meeting of the Formosan Medical Associa-
tion, Taïpei/China, Nov. 11-13 1977.
 - 47 - CHIN-THACK SOH et KYUNG-II IM. Therapeutic trial of
niclofolan (BAY 9015) against Clonorchis sinensis
infection.
Yonsei reports on Tropical Medicine, 8 (1), 1977,
pp. 72-78.
 - 48 - DUONG T.H., BARRABES A., RENIER M. et COMBESCOT Ch.
Utilisation du fluoromebendazole dans le traitement
de l'opistorchiase.
Nouvelle Presse Médicale, 9, n° 4, 19 janvier 1980,
p. 256.