

L'immunodépression dans les schistosomiasis humaines

1. Interactions entre schistosomiasis et sensibilité tuberculinique

Christian BOUDIN ⁽¹⁾

Jean-Louis REY ⁽²⁾

Jean DUPOUY-CAMET ⁽³⁾

Résumé

Nous avons recherché, par l'étude de la sensibilité à la tuberculine, l'existence d'une immunodépression globale, chez l'homme atteint de schistosomiasis mansonienne et jugé de son évolution après traitement curatif.

Tous les habitants d'un village méso-endémique ont été soumis à 4 examens de selles, ceci afin de différencier les sujets parasités des sujets sains. Ils ont tous été traités par l'oxamniquine et suivis, sur le plan de l'hypersensibilité retardée, par intra-dermo-réaction à la tuberculine : avant traitement, puis 1 mois, 3 mois et 18 mois après traitement. Nous avons comparé, par la méthode des séries appariées, les diamètres moyens d'induration de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDRT) au cours des différentes périodes, avant et après traitement.

Nous constatons, après traitement spécifique de la parasitose :

(1) augmentation du diamètre moyen des IDRT chez les sujets parasités, traduisant l'existence d'une immunodépression avant traitement et la restitution, à partir du 3^e mois après traitement, d'un état d'hypersensibilité retardée existant antérieurement ;

(2) l'absence d'augmentation de ce diamètre moyen chez les sujets traités non parasités, ne présentant donc pas d'immunodépression avant traitement.

Ces deux groupes vivent dans les mêmes conditions et ne diffèrent que par la présence ou non de *Schistosoma mansoni*. On peut donc admettre que la parasitose est responsable de l'immunodépression constatée et que cette dernière disparaît après traitement curatif. Le statut immunologique, ainsi restauré, demeure stable tant que le sujet ne se réinfecte pas.

Mots-clés : Schistosomiasis — Immunodépression — Test tuberculinique — Expérimentation — Traitement.

Summary

IMMUNODEPRESSION IN HUMAN SCHISTOSOMIASIS. 1. INTERACTION BETWEEN SCHISTOSOMIASIS AND TUBERCULIN SKIN TEST

This study shows that infection with schistosomiasis mansonii depresses the cellular immune system in man, as indicated by the tuberculin skin test reaction before and after treatment.

Four stools were examined for the inhabitants of a meso-endemic village : 140 infected and 84 healthy individuals were identified. All the villagers were treated with a curative dose of oxamniquine. Tuberculin skin

(1) Parasitologist O.R.S.T.O.M., B.P. 153 Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta.

(2) Médecin biologiste des armées, Directeur du CERMES, Niamey, Niger.

(3) Médecin adjoint, section parasitologie, Centre Muraz.

testing was done before treatment and 1,3 and 18 months after treatment. Paired data analysis was used to compare the diameters of induration produced by tuberculin skin testing before and after treatment.

After specific anti-schistosome therapy, we found a significant increase in the induration diameter among previously parasitized subjects. This demonstrates a schistosome-associated immunodepression of the cellular immune system, which was reversed following elimination of the parasite.

There was no increase in the diameter of induration among non-parasitized subjects.

Key words : Schistosomiasis — Immunodepression. — Tuberculin skin test — Experimentation — Treatment.

INTRODUCTION

De nombreux travaux, chez l'animal, ont montré qu'il existait, dans les schistosomiasis expérimentales, une immunodépression non spécifique vis à vis de nombreux antigènes. (Keller *et al.*, 1971) (Capron *et al.*, 1972). Cette immunodépression globale porte à la fois sur la réponse à médiation cellulaire (Araujo *et al.*, 1977) et celle à médiation humorale (Brito *et al.*, 1976).

Nous avons voulu rechercher l'existence d'une immunodépression chez l'homme atteint de schistosomiasis mansonienne par l'étude de la sensibilité à la tuberculine et juger de son évolution après traitement curatif.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

L'hypersensibilité retardée (HSR) à la tuberculine a été testée au cours de l'évolution de la schistosomiasis chez l'homme, en milieu endémique. Nous avons choisi un village où la bilharziose mansonienne sévit à l'état méso-endémique. Tous les habitants du village ont été soumis à 4 examens de selles, hebdomadaires, ceci afin de différencier les sujets parasités des sujets probablement sains. Nous avons considéré comme sujet parasité, tout individu excréant des œufs à au moins un des 4 examens et comme sujet parasitologiquement négatif, tout individu n'ayant excrété aucun œuf lors des 4 examens.

Tous les sujets ont été traités par l'oxamniquine (Vansil[®]) à la dose curative de 15 mg/kg chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant de moins de 30 kg.

Tous les sujets examinés ont été suivis sur le plan de l'HSR à la tuberculine : avant traitement, un mois, 3 mois et 18 mois après traitement. Des intradermo-réactions avec 10 unités internationales de tuberculine (IDRT) ont été pratiquées à la face antérieure de l'avant-bras, avec lecture

du diamètre d'induration à la 72^e heure. La présence de cicatrices de BCG était notée.

Parallèlement, nous avons interrompu la transmission de la schistosomiasis au sein de la population en traitant tous les sujets, parasités ou non, par 3 cures bimestrielles de Vansil[®] au moment de la période de transmission minimale (Boudin *et al.*, 1981). Cet essai a été couronné de succès puisque, dès la deuxième cure, la prévalence passait de 63,1 % à 0 % et se maintenait à ce niveau jusqu'au 18^e mois après traitement. Il n'y a donc pas eu de réinfection des sujets antérieurement traités.

Nous avons séparé les sujets parasités (Sch +) et non parasités (Sch -) en 2 groupes : celui présentant des cicatrices de BCG (BCG +), donc préalablement sensible à la tuberculine ; et celui des sujets sans cicatrice (BCG -) (tabl. I).

Nous constatons après traitement :

- (1) Une augmentation du diamètre moyen des IDRT chez les sujets parasités :
 - à M3 et à M18 pour les sujets BCG +
 - à M18 pour les sujets BCG -
- (2) Une absence d'augmentation de ce diamètre chez les sujets traités non parasités.

Afin de calculer le degré de signification des différences observées dans les diamètres moyens des IDRT, nous avons comparé les différentes périodes 2 à 2 selon la méthode des séries appariées. Les résultats sont résumés dans le tabl. II.

Le calcul statistique confirme :

- qu'il n'y a pas de différence significative entre les diamètres moyens des IDRT aux 4 périodes chez les sujets non parasités, aussi bien BCG + que BCG - ;
- que se manifeste une augmentation significative des diamètres moyens des IDRT aux périodes 3 et 18, par rapport aux périodes 0 et 1 chez les sujets parasités BCG + ;
- que l'augmentation du diamètre moyen des IDRT est plus tardive chez les parasités BCG -.

TABLEAU I

Diamètre moyen des IDRT en fonction du statut parasitologique et immunologique des sujets

Statut parasitologique et immunologique	Mois après traitement				
		M0	M1	M3	M18
Sch + / BCG +	D	7,46	7,78	9,97	9,84
	n	(96)	(70)	(89)	(46)
Sch + / BCG -	D	8,08	7,26	8,12	14,10
	n	(36)	(26)	(32)	(19)
Sch - / BCG +	D	4,16	4,89	4,45	5,03
	n	(31)	(23)	(31)	(19)
Sch - / BCG -	D	10,15	11,41	10,38	11,50
	n	(13)	(12)	(13)	(9)

D = diamètre moyen des IDRT ; n = nombre de sujets

TABLEAU II

Analyse statistique, par la méthode des séries appariées, des variations du diamètre moyen des IDRT aux différentes périodes chez les 4 groupes de sujets

Statut parasitologique et immunologique		Couples de périodes						Conclusion
		M0-M1	M0-M3	M0-M18	M1-M3	M1-M18	M3-M18	
Sch + / BCG +	m	0,09	2,54	1,95	1,92	2,09	0,35	M0 $\hat{>}$ M1 $\hat{<}$ M3 $\hat{>}$ M18
	n	66	88	59	63	33	40	
	s2	36,52	23,99	53,01	53,80	35,27	37,15	
	e t	0,12 (DNS)	4,88 (DS)	2,07 (DS)	2,10 (DS)	2,03 (DS)	0,36 (DNS)	
Sch + / BCG -	m	0,73	1,12	6,50	1,28	8,58	5,37	M0 $\hat{>}$ M1 $\hat{>}$ M3 $\hat{<}$ M18
	n	26	32	18	21	12	16	
	s2	24,92	26,91	33,58	37,11	45,72	47,05	
	e t	0,74 (DNS)	1,10 (DNS)	4,77 (DS)	0,96 (DNS)	4,4 (DS)	3,14 (DS)	
Sch - / BCG +	m	1,33	0,28	1,50	1,20	0,93	2,26	M0 $\hat{>}$ M1 $\hat{>}$ M3 $\hat{>}$ M18
	n	24	32	24	23	16	19	
	s2	25,10	26,91	26,60	25,81	20,46	39,31	
	e t	1,30 (DS)	0,30 (DNS)	1,43 (DNS)	1,13 (DNS)	0,82 (DNS)	1,57 (DNS)	
Sch - / BCG -	m	2,63	0,25	3,18	3,25	0,25	2,20	M0 $\hat{>}$ M1 $\hat{>}$ M3 $\hat{>}$ M18
	n	11	12	11	12	18	9	
	s2	30,85	30,93	71,36	55,84	4,50	52,45	
	e t	1,57 (DNS)	0,15 (DNS)	1,25 (DNS)	1,51 (DNS)	0,33 (DNS)	0,92 (DNS)	

m = moyenne des différences ; n = nombre de sujets ; s2 = variance ; e = (epsilon) écart réduit ; t = écart réduit (n < 30) ; DNS = différence non significative ; DS = significative

DISCUSSION

Le groupe des sujets non parasités, vivant dans les mêmes conditions que le groupe des parasités et ayant reçu aussi l'oxamniquine, peut servir de groupe témoin. Chez ces sujets, il n'y a pas d'augmentation du diamètre moyen des IDRT aux différentes périodes. L'augmentation du diamètre moyen des IDRT, après traitement, chez les sujets parasités, montre qu'il existait une immunodépression portant sur l'HSR à la tuberculine et que cette immunodépression a disparu après traitement curatif. Cette immunodépression portant sur l'immunité à médiation cellulaire semble donc due à la présence de *S. mansoni* chez l'hôte. Cette hypothèse a été vérifiée *in vitro* par Dessaint *et al.*, (1976) qui ont montré l'existence d'un facteur immunodépresseur sécrété par les vers adultes de *S. mansoni*.

La disparition de cette immunodépression avec retard par rapport au traitement de la parasitose, montre qu'il s'agit vraisemblablement de la restitution d'un état d'immunité cellulaire antérieur. Cette restitution semble plus précoce chez les sujets antérieurement sensibilisés (BCG +) que chez les sujets non sensibilisés (BCG -). Cet état d'immunité demeure tant que le sujet ne se réinfecte pas.

Du fait de l'interruption de la transmission dans ce village, nous n'avons pas pu suivre l'évolution de cette immunodépression chez des sujets guéris réinfectés. Il serait intéressant d'étudier la cinétique de l'évolution de cette immunodépression chez les sujets parasités afin de mieux cerner

les périodes pendant lesquelles ceux-ci ont un statut immunologique normal permettant, par exemple, d'améliorer l'efficacité des vaccinations de masse.

CONCLUSION

Nous avons mis en évidence l'existence d'une immunodépression portant sur l'HSR à la tuberculine chez l'homme infecté par *S. mansoni*. Dans notre expérimentation, cette immunodépression disparaît, avec un certain retard, après un traitement curatif de la parasitose; la restitution du statut immunologique antérieur est stable tant que sujet ne se réinfecte pas.

Il est possible que cette immunodépression des réactions cellulaires de défense soit globale, intéressant de nombreux autres antigènes, comme chez l'animal expérimentalement infecté (Attallah *et al.*, 1979).

Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux comprendre l'évolution de cette immunodépression chez les sujets demeurant en zone d'endémie et son retentissement sur des affections intercurrentes très répandues en zone tropicale.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier, ici, les laboratoires Pfizer, qui ont bien voulu financer en grande partie cette étude.

Manuscrit reçu au Service des Éditions de l'O.R.S.T.O.M.
le 28 juillet 1981

BIBLIOGRAPHIE

- ARAÚJO (F. G.), COELHO (P. M. Z.), PEREIRA (L. H.), PELIEGRINO (J.), 1977. — *Schistosoma mansoni*: impairment of the cell-mediated immune response in mice. *Clin. Excep. Immunol.*, 28 : 289-291.
- ATTALLAH (A. M.), SMITH (A. H.), MUREL (K. D.), FLEISCHER (T.), WOODY (J.), VANNIER (W. E.), SCHER (L.), AHMED (A.), SELL (K. W.), 1979. — Characterization of the immunodepressive state during *Schistosoma mansoni* infection. *J. Immunol.*, 122 : 1413-1420.
- BOUDIN (C.), MOREAU (J. P.), DUPOUY-CAMET (J.), 1981. — Tentative d'interruption de la transmission de *Schistosoma mansoni* dans une communauté rurale de Haute-Volta, par chimiothérapie de masse en 3 cures bimestrielles avec l'oxamniquine. *in* : *Rapp. fin. XXI^e. Conf. Techn. O.C.C.G.E.*, Bamako (Mali), 13 Avril 1981.
- BRITO (I. V.), PEEL (M. N.), REE (G. H.), 1976. — Immunological response to tetanus toxoid during schistosomal infection in mice. *J. trop. Med. Hyg.*, 79 : 161-163.
- CAPRON (A.), WATTRE (P.), CAPRON (M.), LEFEBVRE (M. N.), 1972. — Influence du parasitisme à *Dipetalonema vitae* et à *Schistosoma mansoni* sur la croissance des tumeurs. *C.R. Acad. Sci. (série D)*, 275 : 719-722.
- DESSAINT (J. P.), CAMUS (D.), CAPRON (A.), 1976. — Suppression de l'activité lymphocytaire *in vitro* par des facteurs produits par *Schistosoma mansoni*. *Ann. Immunol.*, 127 c : 104-112.
- KELLER (R.), OGILVIE (B. M.), SIMPSON (E.), 1971. — Tumor growth in nematode infected animals. *Lancet*, 1 : 678-680.