

ORGANISATION DE COORDINATION
ET DE COOPERATION POUR LA LUTTE
CONTRE LES GRANDES ENDEMIES



CENTRE MURAZ
LABORATOIRE DES SCHISTOSOMIASES

MISSION O.R.S.T.O.M.
AUPRES DE L'O.C.C.G.E.

N° 23 / PARA.78

N° 6.854 / DOC. TECH. OCCGE.78

ACTION DE TROIS NOUVELLES MOLECULES
(RO-12.3978, RO-13.2818 ET RO-12.9901)
SUR LA BILHARZIOSE EXPERIMENTALE
A SCHISTOSOMA MANSONI (Sambon)
DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS (Schreber)

par

B.SELLIN^{*}, E.SIMONKOVICH^{**} et H.FELIX^{***}

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire
N° : 244 ex 4
Cpte : B

Date 21 MARS 1981

-
- * Parasitologiste de l'O.R.S.T.O.M., Chef du Laboratoire des Schistosomiasés du Centre MURAZ
- ** Technicien de l'O.R.S.T.O.M., Laboratoire des Schistosomiasés du Centre MURAZ
- *** Professeur Agrégé. Parasitologie et Maladies tropicales G.H.U. Pitié Salpêtrière. Paris (Pr. GENTILINI).

RESUME

Parmi les trois molécules testées (RO-13.3978, RO-13.2818 et RO-12.9901) et administrées en dose unique de 100mg/kg:

- le RO-13.3978 a donné de très bons résultats et a été apparemment bien toléré
- le RO-13.2818 s'est montré efficace mais les effets d'intolérance observés peuvent en limiter l'emploi
- le RO-12.9901 a été le moins efficace mais le fait que la ponte soit arrêtée sans qu'il y ait destruction complète de tous les vers est un phénomène intéressant à considérer car il permettra peut-être de conserver l'immunité acquise grâce aux vers adultes tout en éliminant l'action pathogène due aux oeufs.

SUMMARY

Among the three molecules tested (RO-13.3978, RO-13.2818 et RO-12.9901) and administrated in single dose of 100mg/kg:

- RO-13.3978 gave good results and was duly tolerated,
- RO-13.2818 proved to be more effective but the side effects which were observed may reduce its possibilities of use,
- RO-12.9901 was the least effective but it is interesting to note that by stopping the egg-laying without destroying the whole worms load, this product may allow the immunity obtained from adult worms presence to be maintained although suppressing the eggs pathogen action.

1. INTRODUCTION

Dans le cadre des essais thérapeutiques effectués sur la bilharziose expérimentale à Schistosoma mansoni du singe Erythrocebus patas, trois nouveaux produits ont été testés. Il s'agit des RO-13.3978, RO-13.2818 et RO-12.9901. Ces trois molécules font partie de la même famille que le RO-12.4233 et le RO-12.9902 précédemment testés (Sellin et al, 1978a).

Nous avons utilisé l'administration en dose unique (100mg/kg), seul schéma thérapeutique actuellement acceptable si l'utilisation du produit en thérapeutique de masse est l'objectif visé.

2. MATERIEL ET METHODES

Nous avons utilisé 7 singes suivant le schéma expérimental porté au tableau 1.

Les méthodes d'investigations parasitologiques employées au cours de la maladie et à l'autopsie ainsi que la souche de S.mansoni servant à l'infection ont été celles utilisées habituellement dans notre laboratoire (Sellin et al, 1978b).

Un contrôle clinique a été effectué tous les jours.

3. RESULTATS

3.1. Tolérance

Parmi les trois molécules testées seul le RO-13.2818 a provoqué des effets d'intolérance. En effet deux singes ont présenté des troubles neurologiques (ébrioité, fatigue, passivité) de courte durée et un singe très infecté est mort le jour du traitement.

3.2. Cinétique de l'émission des oeufs

3.2.1. Résultats obtenus avec le RO-13.3978 (Tableau 2)

Avec le RO-13.3978 l'arrêt de l'émission des oeufs est apparu rapidement chez l'un des singes (n°89) puisque à partir du 7ème jour après traitement les examens de selles sont restés constamment négatifs. Chez l'autre animal (n°95) l'examen du 10ème jour était encore positif et ce n'est qu'à partir de l'examen suivant, effectué au 14ème jour, que l'absence des oeufs a pu être constatée.

3.2.2. Résultats obtenus avec le RO-13.2818 (Tableau 3)

Chez le singe n°82, il faut attendre le 28ème jour pour avoir des examens définitivement négatifs. Chez le singe n°86 ce phénomène se manifeste plus tôt, à partir du 16ème jour après traitement.

3.2.3. Résultats obtenus avec le RO-12.9901 (Tableau 4)

Chez l'un des deux singes on a pu mettre en évidence des oeufs 74 et 84 jours après traitement. Par contre chez l'autre animal, aucune émission d'oeufs n'a été constatée à partir du 18ème jour.

3.3. Observations à l'autopsie (Tableau 5)

3.3.1. Résultats obtenus avec le RO-13.3978

Aucun vers n'a été recueilli. L'examen microscopique d'un fragment de foie et de la muqueuse intestinale s'est révélé négatif. Aucun oeuf n'a été décelé. Les viscères avaient un aspect normal à l'examen macroscopique.

3.3.2. Résultats obtenus avec le RO-13.2818

Les résultats ont été identiques à ceux obtenus avec le RO-13.3978. Aucun vers n'a été recueilli à l'autopsie et nous n'avons observé aucun oeuf dans les prélèvements de foie et d'intestins. A l'examen macroscopique les viscères avaient un aspect normal excepté dans le cas du singe n°97 où l'on a observé des intestins congestifs.

3.3.3. Résultats obtenus avec le RO-12.9901

Chez le singe n°102, 128 femelles et 14 mâles ont été recueillis, et chez le singe n°72, 8 femelles et 2 mâles. Par contre aucun oeuf n'a été observé dans les prélèvements de foie et d'intestins. A l'examen macroscopique aucune lésion apparente n'a été observée sur les viscères.

4. DISCUSSION

Les résultats ont été excellents avec le RO-13.3978. Des singes bien infectés ont été guéris. Aucun effet d'intolérance n'a été observé.

Des résultats parasitologiques identiques ont été observés avec le 13.2818. Cependant il semble que les singes utilisés aient eu une charge parasitaire assez faible d'après les examens de selles effectués avant traitement. Le décès observé, le jour du traitement, est inquiétant bien qu'on ne puisse l'attribuer de façon certaine à l'action du produit. Chez les deux autres animaux les troubles neurologiques ont été réduits et passagers. Nous ne savons malheureusement pas si ces phénomènes sont liés à une toxicité du médicament.

avec le RO-12.9901

Les résultats obtenus/ont été médiocres en ce qui concerne l'action sur les vers puisque 142 vers ont été recueillis chez l'un des singes traités (n°102). Chez cet animal l'action sur les mâles est très nette puisque 9 fois plus de femelles ont été recueillis. Le phénomène est moins net chez l'autre singe (n°72). Il est important cependant de remarquer que la ponte a cessé presque totalement. Cela peut être dû soit à une action sur les organes^{génétaux}/de la femelle soit à l'insuffisance du nombre de mâles, soit enfin à l'association de ces deux facteurs.

5. CONCLUSION

Parmi ces trois molécules le RO-13.3978 a donné de très bons résultats et a été apparemment bien toléré, le RO-13.2818 s'est montré efficace contre les vers mâles les effets d'intolérance observés peuvent en limiter l'emploi, enfin le RO-12.9901 a été le moins efficace sur les vers mais le fait que la ponte soit arrêtée sans qu'il y ait destruction complète de tous les vers est un phénomène intéressant à considérer car il permet peut-être de conserver l'immunité acquise grâce aux vers adultes tout en éliminant l'action pathogène due aux oeufs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

SELLIN (B.), SIMONKOVICH (E.) et FELIX (H.), 1978a.- Action du RO-12.4233 et du RO-129902 sur la schistosomiase expérimentale à Schistosoma mansoni (Sambon) du singe Erythrocebus patas (Schreber). Doc.tech.OCCGE n°

SELLIN (B.), SIMONKOVICH (E.) et FELIX (H.), 1978b.- Action d'un dérivé dinitro-thiophène sur la schistosomiase expérimentale à Schistosoma mansoni (Sambon) du singe Erythrocebus patas (Schreber). Doc.tech.OCCGE n° 6698.

TABLEAU 1. - Schéma de l'expérimentation.

Numéro d'ordre des singes	Poids des singes au moment du traitement	Molécule employée	Date de l'infection	Date du traite- ment en nombre de jours après l'in- fection	Posologie	Date de l'autopsie en nombre de jours après traitement
95	1 710 g	RO-13.3978	4.1.78	54	100mg/kg x 1	100
89	1 430 g	RO-13.3978	31.10.77	110	100mg/kg x 1	99
86	3 835 g	RO-13.2818	4.8.77	207	100mg/kg x 1	98
82	5 010 g	RO-13.2818	2.8.77	210	100mg/kg x 1	99
97	1 810 g	RO-13.2818	4.1.78	54	100mg/kg x 1	Décédé le jour du traitement
102	2 660 g	RO-12.9901	4.1.78	54	100mg/kg x 1	99
72	4 795 g	RO-12.9901	18.8.77	195	100mg/kg x 1	99

TABEAU 2. - Cinétique de l'émission des oeufs dans les selles chez les singes n°95 et 89 traités par une dose unique de 100mg/kg de RO-13.3978.

Singe n° 95		Singe n° 89	
! Nombre de jours !	! Nombre d'oeufs !	! Moyenne des nombres d'oeufs comptés !	
! avant traitement !	! comptés dans 0,5g !	! dans 0,5g de selles avant !	
	! de selles !	! traitement (20 examens effectués) !	
! 17 !	! 58 !	! 24,05 !	
! 13 !	! 165 !		
! 11 !	! 2 !	! Nombre de jours !	
! 6 !	! 27 !	! après traitement !	
! 4 !	! 12 !	! 1 !	! 0 !
! Nombre de jours !		! 3 !	! 1 !
! après traitement !		! 7 !	! 0 !
! 2 !	! 38 !	! 9 !	! 0 !
! 4 !	! 251 !	! 10 !	! 0 !
! 8 !	! 0 !	! 14 !	! 0 !
! 9 !	! 2 !	! 16 !	! 0 !
! 10 !	! 3 !	! 18 !	! 0 !
! 14 !	! 0 !	! 22 !	! 0 !
! 16 !	! 0 !	! 25 !	! 0 !
! 18 !	! 0 !	! 29 !	! 0 !
! 22 !	! 0 !	! 31 !	! 0 !
! 25 !	! 0 !	! 34 !	! 0 !
! 28 !	! 0 !	! 36 !	! 0 !
! 31 !	! 0 !	! 38 !	! 0 !
! 35 !	! 0 !	! 42 !	! 0 !
! 37 !	! 0 !	! 44 !	! 0 !
! 41 !	! 0 !	! 48 !	! 0 !
! 43 !	! 0 !	! 50 !	! 0 !
! 45 !	! 0 !	! 55 !	! 0 !
! 49 !	! 0 !	! 57 !	! 0 !
! 52 !	! 0 !	! 61 !	! 0 !
! 56 !	! 0 !	! 64 !	! 0 !
! 69 !	! 0 !	! 68 !	! 0 !
! 71 !	! 0 !	! 70 !	! 0 !
! 73 !	! 0 !	! 76 !	! 0 !
! 77 !	! 0 !	! 78 !	! 0 !
! 79 !	! 0 !	! 82 !	! 0 !
! 83 !	! 0 !	! 84 !	! 0 !
! 85 !	! 0 !	! 88 !	! 0 !
! 87 !	! 0 !	! 90 !	! 0 !
! 91 !	! 0 !	! 92 !	! 0 !
! 93 !	! 0 !	! 95 !	! 0 !
! 97 !	! 0 !		

TABLEAU 3.- Cinétique de l'émission des oeufs dans les selles
chez les singes n° 86 et 82 traités par une dose unique
de 100mg/kg de RO-13.2818.

Singe n° 86		Singe n° 82	
Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement (51 examens effectués) 3,50		Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement (53 examens effectués) 1	
Nombre de jours après traitement	Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	Nombre de jours après traitement	Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles
4	5	2	3
8	1	7	1
10	3	9	1
16	0	10	0
18	0	15	0
22	0	17	0
25	0	24	1
29	0	28	0
31	0	30	0
35	0	34	0
37	0	36	0
39	0	38	0
43	0	42	0
45	0	44	0
49	0	48	0
56	0	50	0
58	0	55	0
64	0	57	0
67	0	63	0
71	0	66	0
73	0	70	0
79	0	72	0
81	0	78	0
85	0	80	0
87	0	84	0
91	0	86	0
93	0	90	0
95	0	92	0
98	0	94	0
		97	0

TABLEAU 4.- Cinétique de l'émission des oeufs dans les selles chez les singes n° 102 et 72 traités par une dose unique de 100mg/kg de RO-12.9901.

Singe n° 102		Singe n° 72	
Nombre de jours avant traitement	Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement (45 examens effectués)	
		14,93	
17	80		
14	62		
11	24		
6	53		
3	58		
Nombre de jours après traitement			
1	11	4	17
3	4	8	28
7	9	10	5
9	10	14	2
11	0	18	0
15	1	25	0
17	1	29	0
21	0	31	0
25	0	35	0
29	0	37	0
32	0	39	0
35	0	43	0
38	0	45	0
42	0	49	0
45	0	51	0
50	0	55	0
53	0	57	0
57	0	63	0
65	0	66	0
70	0	70	0
72	0	72	0
74	4	78	0
78	0	80	0
79	0	84	0
80	0	86	0
84	1	90	0
86	0	92	0
88	0	94	0
92	0	97	0
94	0		
98	0		

TABLEAU 5.- Résultats des autopsies.

Numéro des singes	Nombre de vers récoltés										Oeufs comptés dans les organes			Etat macroscopique des viscères
	Veine porte (à la perfusion)		Foie (après perfusion)		Veines mé-sentériques (Niveau in-testin grêle) après perfusion		Veines mé-sentériques (Niveau in-testin gros) après perfusion		Total		foie	gros intestin	Intestin grêle	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀				
95	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Aucune lésion apparente
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	" " "
86	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	" " "
82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	" " "
97	557	487	1	0	5	6	33	24	596	517	-	-	-	Intestins congestifs.
102	14	127	0	1	0	0	0	0	14	128	0	0	0	Aucune lésion apparente
72	2	8	0	0	0	0	0	0	2	8	0	0	0	" " "

1: Les chiffres entre parenthèses indiquent le volume de foie ou la surface d'intestin observés.