

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



CENTRE MURAZ
SECTION PARASITOLOGIE
LABORATOIRE DES SCHISTOSOMIASES

MISSION O.R.S.T.O.M.
auprès de l'O.C.C.G.E.

N° 7.303 /DOC.TECHN.OCCGE .

N° 15 /PARA.79

LA SCHISTOSOMIASE EXPERIMENTALE A SCHISTOSOMA
MANSONI CHEZ LE SINGE ERYTHROCEBUS PATAS (1)

par

B. SELLIN *, E. SIMONKOVICH **, et L. OVAZZA **

* Parasitologiste de l'ORSTOM, chef du Laboratoire des Schistosomiasés du Centre Muraz .-

** Techniciens de l'ORSTOM, Laboratoire des Schistosomiasés .

(1) Ce rapport présente les résultats des recherches effectuées par le Laboratoire des Schistosomiasés Section Parasitologie du Centre Muraz OCCGE, dans le cadre d'accords conclus entre l'OCCGE et l'ORSTOM .

O.R.S.T.O.M.
O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 903 ex 1

Cpte : B

Date : 22/02/82

RESUME.

Des singes Erythrocebus patas ont été infectés par la souche locale de Schistosoma mansoni. Les animaux n'ont été soumis qu'à une seule infection. Les diverses observations parasitologiques, biologiques immunologiques montrent que E.patas est un excellent hôte pour Schistosoma mansoni, qu'il développe une schistosomiase intestinale parasitologiquement voisine de celle de l'homme, que dans le cas d'une seule infection il réagit de façon analogue aux autres espèces de singes habituellement employées dans les études expérimentales sur S.mansoni.

SUMMARY.

A number of Erythrocebus patas have been experimentally infected once only, with Schistosoma mansoni local strain. The various parasitological, biological and immunological observations show that E.patas is a very adequate host to Schistosoma mansoni and that it develops an intestinal schistosomiasis parasitologically close to human schistosomiasis. It is noted that in this case of single infection E.patas reactions are the same as the other species generally used in the experiments on S.mansoni.

1. INTRODUCTION.

Différentes espèces de singes ont été utilisées pour des études sur Schistosoma mansoni, Erythrocebus patas (SCHREBER, 1775) n'a servi à notre connaissance que pour des recherches sur Schistosoma haematobium et Schistosoma intercalatum (KUNTZ et al. 1975, 1978).

Ces auteurs notent :

- dans le cas d'infection à S. haematobium, une susceptibilité moyenne de ce singe à l'infection et un potentiel modéré pour les complications pathologiques du système uro-génital ;
- dans le cas d'infection à S. intercalatum l'absence de pathologie extensive contrairement aux autres primates non-humains.

La seule observation sur S. mansoni chez ce singe est celle de KUNTZ (1977) sur un E. patas naturellement infecté provenant de Kano (Nigeria).

Dans nos recherches E. patas est utilisé essentiellement pour des essais thérapeutiques sur la schistosomiase à S. mansoni. Au cours de ces essais quelques observations parasitologiques, biologiques, immunologiques, et cliniques ont pu être effectuées sur des singes n'ayant subi qu'une seule infection.

2. MATERIEL ET METHODES

136 singes capturés dans la région de Bobo-Dioulasso ont été infectés expérimentalement par la souche locale de S. mansoni. Cette dernière est entretenue au laboratoire sur E. patas et Biomphalaria pfeifferi.

Un contrôle parasitologique et immunologique (immunofluorescence) des animaux est effectué avant l'infection expérimentale pour vérifier l'absence d'infection naturelle.

L'infection est réalisée par une application de 45 minutes, sur la peau rasée de l'abdomen, d'un cylindre de 7 cm² de section, empli d'eau contenant les cercaires (250 à 2 000 suivant les expériences).

Un contrôle de l'émission des oeufs dans les selles est effectué tous les deux jours à partir du 30^{ème} jour d'infection. Les selles sont enrichies par la méthode de HAWGOOD et RIDLEY (1956).

A l'autopsie, une exsanguino-perfusion est réalisée provoquant le drainage d'une partie des vers du foie. Les vers restant dans cet organe ainsi que ceux situés dans les veines mésentériques sont ensuite récupérés par dissection.

Les oeufs sont recherchés au microscope dans les tissus préalablement écrasés entre deux lames de verre.

Les anticorps dirigés contre Simansoni sont détectés par la technique d'immuno-fluorescence indirecte sur broyat de Schistosoma mansoni.

Des prises de sang sont effectuées tous les quinze jours par ponction veineuse au niveau de la cuisse. Le serum recueilli est conservé au congélateur puis lyophilisé en vue de divers contrôles sérologiques ultérieurs.

Deux examens biologiques sont effectués : recherche du taux des transaminases et l'hémogramme.

Le contrôle clinique est quotidien.

3. RESULTATS.

3.1. Observations parasitologiques.

Tous les sujets se sont montrés réceptifs et chaque tentative d'infection a été suivie du développement de vers adultes qui ont ensuite émis des oeufs. Il apparaît que le rapport entre le nombre d'oeufs émis par gramme de selles est plus élevé chez les jeunes singes d'un poids inférieur à 3 500g que chez les singes adultes d'un poids moyen de 5 000g. C'est ainsi que pour 15 singes de poids moyen $2600g \pm 270$ la moyenne des cercaires appliquées étant de 447 ± 157 , la moyenne des oeufs émis par gramme de selles est de 157 ± 79 . Par contre pour 7 singes de poids moyen $5180 \pm 344g$ avec une moyenne de cercaires appliquées de 700 ± 90 , la moyenne des oeufs émis n'est que de $25,05 \pm 19,54$.

Le rendement moyen pour 15 singes, exprimé par le pourcentage de cercaires appliquées sur l'hôte et devenant adulte est 61,4 %.

Le sex-ratio des vers adultes calculé chez 23 singes est égal à λ : 1,36 (57,71 % pour les mâles et 42,28 % pour les femelles) ($X^2 = 224,54,54$, d.d.l. = 1, $\alpha = 0,05$, H.S.).

Un contrôle effectué chez 20 singes a montré que les premiers oeufs apparaissent dans les selles entre le 35ème et le 50ème jour d'infection (cette dernière valeur se rencontre chez les singes peu infectés).

Après l'apparition des premiers oeufs l'émission augmente pour atteindre son maximum entre le 3ème et le 6ème mois d'infection puis elle diminue et reste à un niveau constant (Fig.1). Des singes observés pendant 17 mois n'ont montré aucun arrêt spontané de la ponte.

Les vers adultes recherchés au cours de l'autopsie sont localisés au niveau du foie, de la veine porte et des veines mésentériques (Tableau 1). Dans le cas d'infection massive, ils sont mis en évidence en faible quantité dans les poumons, les ganglions mésentériques, la rate et au niveau de l'estomac.

Les oeufs sont répartis principalement au niveau du tractus intestinal (2335/g \pm 1103 au niveau de l'intestin grêles, 3350/g \pm 2140 au niveau du gros intestin), et du foie (298/g \pm 165). Ces moyennes ont été établis chez 8 singes.

3.2. Observations biologiques.

3.2.1. Hémogrammes (Tableau 2).

Les hémogrammes montrent que les valeurs trouvées chez les singes sains sont comparables à celles que l'on rencontre chez l'homme.

Chez les singes infectés on note :

- une baisse significative du nombre des globules rouges à partir du 40ème jour d'infection. Chez 46 singes sains la moyenne de ces globules par mm^3 de sang est de $4.695.000 \pm 145.222$.

Elle tombe à $3.732.000 \pm 486.483$ au 40ème jour après l'infection ($t = 3,49$, d.d.l. = 56, $\alpha = 0,05$, S.). Au delà de 90 jours elle descend à $3.108.000 \pm 409.082$. Le chiffre extrême de 1.160.000 a été relevé.

Une augmentation significative des éosinophiles entre le 16ème et le 40ème jour de l'infection ($t = 2,10$, d.d.l. = 53, $\alpha = 0,05$). Cette différence s'accroît au delà de 40 jours (entre 40 et 90 jours, $t = 6,13$, d.d.l. = 67, $\alpha = 0,05$ et au delà de 90 jours, $t = 6,07$, d.d.l. = 62, $\alpha = 0,05$).

Que les nombres absolus des autres polynucléaires, des lymphocytes et des monocytes ne varient pas dans des proportions importantes. Si l'on compare ces nombres à ceux que l'on rencontre chez l'homme, ils s'inscrivent tous dans la normale.

Cependant par rapport à ce que l'on observe chez le singe sain des différences significatives apparaissent - au niveau des neutrophiles dans le sens d'une augmentation au delà des 40 premiers jours d'infection (entre 40 et 90 jours, $t=3,77$, d.d.l. = 67, $\alpha = 0,05$, au delà de 90 jours, $t=2,44$, d.d.l. = 61, $\alpha = 0,05$) - au niveau des monocytes dans le sens d'une baisse chez les singes infectés depuis plus de 90 jours ($t = 2,34$, d.d.l. = 61, $\alpha = 0,05$).

3.2.2. Transaminases.

Aucune augmentation des transaminases (S.G.P.T. et S.G.O.T.) n'est constatée. Chez les singes sains des moyennes de 118 ± 18 unités Frankel-Reitman pour les S.G.O.T. et 52 ± 6 pour les S.G.P.T. sont trouvées contre respectivement 106 ± 19 et 40 ± 10 chez les singes infectés.

3.3. Observations immunologiques.

L'étude par immunofluorescence indirecte montre l'apparition d'anticorps entre le 45ème et le 60ème jour après l'infection. A partir du 60ème jour les anticorps peuvent être encore décelés à la dilution du 1/1260ème

3.4. Observations cliniques

Les symptômes cliniques sont d'autant plus accusés que l'infection est forte. Ils se traduisent par des selles glaireuses et fréquemment sanglantes et une détérioration de l'état général (amaigrissement, perte de l'appétit, somnolence, baisse de l'activité).

4. DISCUSSION.

De la comparaison des résultats obtenus chez le singe E.patas d'une part et chez les autres singes d'autre part (Macaca mulatta, Cercopithecus aethiops, Cercopithecus sabaeus, Papio anubis, Pan troglodytes et Cebus appella) se dégagent les faits suivants.

Si l'on se réfère à l'étude de la cinétique de l'émission des oeufs alors que les singes n'ont été soumis qu'à une seule infection le singe E.patas paraît répondre à l'infection d'une manière analogue à celle du singe rhesus, M.mulatta (MEISENHELDER et THOMPSON, 1963). Nos travaux en cours montrent cependant que E.patas ne développe pas de résistance à la réinfection comme le fait le singe rhesus. Nous n'avons pas vérifié si le singe E.patas rejète une partie des vers lors de grosses infections comme le rhesus (CHEEVER et POWERS, 1972).

Ces auteurs considèrent le nombre de 600 furcocercaires comme une grosse infection.

- E.patas montre de grandes similitudes avec le cercopithèque, C.aethiops et C.sabaeus (CHEEVER et DUVALL, 1974, OBUYU, 1972, RITCHIE, 1967). L'apparition des oeufs, l'augmentation de leur émission vers le 5ème mois puis leur stabilisation sont similaires ; de même la répartition des vers et des oeufs dans l'organisme, les symptômes cliniques et les lésions au niveau de l'intestin. Par contre chez le cercopithèque - l'éosinophilie est plus accentuée : on note en effet chez ce singe la présence d'une forte augmentation des éosinophiles vers la dixième semaine, augmentation qui semble bien moins nette chez E.patas,

- le sex-ratio est plus fortement dévié en faveur des mâles,
- enfin les lésions macroscopiques au niveau du foie sont plus importantes. Il faut cependant noter que les observations chez le cercopithèque ont été faites chez un animal infecté depuis 31 mois, durée d'infection jamais atteinte chez E.patas.
- Le babouin P.anubis réagit à S.mansoni de façon voisine de celle de E.patas (DAMAIN et al., 1976). Le moment d'apparition des oeufs dans les selles, la cinétique de l'émission des oeufs, le rendement de l'infection, les lésions au niveau de l'intestin sont très voisins. Mais la différence entre le nombre d'oeufs trouvés dans le gros intestin et l'intestin grêle est plus importante (cette différence étant en faveur des oeufs trouvés dans le gros intestin). Les symptômes cliniques sont moins accentués.
- Chez le chimpanzé, P.troglodytes (SADUN, 1970) des similitudes se rencontrent au niveau du sex-ratio des vers adultes et des taux des transaminases. Par contre le rendement des infections y est inférieur. Les vers sont rencontrés avec une plus grande fréquence dans les veines mésentériques et les oeufs sont nettement plus abondants dans le gros intestin. Les ^{anticorps} décelés par immunofluorescence apparaissent plus tardivement (4 à 5 mois chez le chimpanzé, 60 à 80 jours chez E.patas). Les lésions hépatiques y sont plus accentuées. Il faut remarquer comme pour le cercopithèque que les observations ont été faites chez un animal parasité depuis 31 mois.

L'évolution parasitologique de la bilharziose intestinale chez E.patas et chez Cebus apella sont très voisines. On retrouve des courbes d'émission des oeufs tout à fait analogues (BORDA et al., 1972, DA SILVA, 1969).

5. CONCLUSION.

L'étude de la schistosomiase intestinale chez le singe E.patas montre que ce dernier réagit à S.mansoni de façon analogue aux autres singes. Ces observations montrent que parasitologiquement la bilharziose qu'il développe est proche de celle de l'homme. Des recherches complémentaires devraient permettre de confirmer ou d'infirmer cette similitude dans d'autres domaines.

De même, il paraît intéressant d'étudier le modèle E.patas - S.haematobium. Pour notre part, nous avons commencé cette étude et il semblerait que chez cet animal la schistosomiase urinaire se manifeste différemment de chez l'homme.

Quoi qu'il en soit E.patas constitue un excellent modèle expérimental pour les recherches sur les schistosomiasés et en particulier pour les essais thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- BORDA (C.E.), PELLEGRINO (J.) et MESCHESSE (H.D.), 1972.-
Elimination de huevos de Schistosoma mansoni por Cebus apella macrocephalus infectados experimentalmente.
Revta. Inst. Med. trop.S.Paulo, 14(2), 91-96.
- CHEEVER (A.W.) et DUVALL (R.H.), 1974.- Single and repeated infections of grivet monkeys with Schistosoma mansoni : parasitological and pathological observations over a 31 month period.
Amer.J.trop.Med.Hyg., 23(5), 884-894
- CHEEVER (A.W.) et POWERS (K.G.), 1972.- Schistosoma mansoni infection in rhesus monkeys : comparison of the course of heavy and light infections.
Bull.Org.mond.Santé, 46(3), 301-309.
- DAMIAN (R.T.), GREENE (N.D.), MEYER (K.F.), CHEEVER (A.W.), HUBBARD (W.J.), HAWES (M.E.), CLARK (J.D.), 1976.- Schistosoma mansoni in baboons. III. The course and characteristics of infection, and additional observations on immunity.
Amer.J.trop.Med.Hyg., 25(2), 299-306
- DA SILVA (L.C.), 1969.- Follow up studies Cebus apella exposed to heavy infections with Schistosoma mansoni.
Revta.Inst.Med.trop.S.Paulo, 11(5), 309-310
- KUNTZ (R.E.), HUANG (T.C.) et MOORE (J.A.), 1975.- Experimental schistomiasis haematobia in bushbaby (Galago crassicaudatus, Patas (Erythrocebus patas) and grivet (Cercopithecus aethiops).
J.med.Primatol., 4, 154-164.
- KUNTZ (R.E.), HUANG (T.C.) et MOORE (J.A.), 1977.- Patas monkey (Erythrocebus patas) naturally infected with Schistosoma mansoni.J.Parasit. 63 (1) 166, 167

KUNTZ (R.E.), McCULLOUGH (B.), HUANG (T.C.) et MOORE (J.A.),
1978.- Schistosoma intercalatum Fischer, 1934
(Cameroon) infection in the patas monkey (Erythrocebus
patas Schreber, 1775).

Int.J.Parasit. 8 (1) p 65-68

MEISENHOLDER (J.E.) et THOMPSON (P.E.), 1963.- Comparative
observations on experimental Schistosoma mansoni
infections in African green and rhesus monkeys.
J.Parasito., 49, 567-570.

OBUYU (C.K.A.) 1972.- Experimental Schistosoma mansoni
infections in vervet monkeys (Cercopithecus aethiops
centralis).

Ann.trop.Med.Parasitol., 66(1), 83-88.

RIDLEY (D.S.) et HAWGOOD (B.C.), 1956.- The value of formol-
ether concentration of faecal cysts and ova.

J.Clin.Path., 9(1), 74-76.

RITCHIE (L.S.), KNIGHT (W.B.), OLIVER-GONZALEZ (J.)
FRICK (L.P.), MORRIS (J.M.), CROKER (W.L.), 1967.-
Schistosoma mansoni infections in Cercopithecus
sabaeus monkeys.

J.Parasit., 53(6), 1217-1224.

SADUN (E.H.), VON LICHTENBERG (F.), CHEEVER (A.W.) et
ERICKSON (D.G.), 1970.- Schistosomiasis mansoni in the
chimpanzee. The natural history of chronic infections
after single and multiple exposures.

Amer.J.trop.Med.Hyg., 19(2), 258-277.

TABLEAU I.- Distribution des vers adultes au niveau de la veine porte, du foie et des vaines mésentériques. (Total chez 20 singes).

	Mâles	Femelles	Total
Veine porte et foie	4886 39,60%	4135 33,53%	9021 73,13%
Veines mésentériques			
gros intestin	1308 10,60%	863 6,99%	2171 17,59%
intestin grêle	719 5,83%	425 3,45%	1144 9,28%

TABLEAU II. — Résultats des hémogrammes (nombre d'éléments figurés par mm³).

	Globules rouges	Globules blancs	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles	Lymphocytes	Monocytes
Singes sains	4.695.000 ± 145.000	7154 ± 758	2853 ± 569 39,88 ± 4,82%	129 ± 37 1,80 ± 0,55%	7 0,09%	3349 ± 563 46,81 ± 6,15%	816 ± 285 11,42 ± 4,27%
Singes infectés moins de 40 jours	4.297.000 ± 312.000	5026 ± 1614	2399 ± 1273 47,73 ± 14,85%	255 ± 187 5,07 ± 2,91%	0	1363 ± 777 27,12 ± 9,88%	1009 ± 351 20,08 ± 7,25%
entre 40 et 90 jours	3.732.000 ± 486.483	9455 ± 1212	4985 ± 1083 52,72 ± 7,57%	576 ± 188 6,09 ± 2,48%	7 0,08%	2946 ± 631 31,16 ± 7,64%	941 ± 386 9,95 ± 4,62%
plus de 90 jours	3.108.000 ± 409.000	7531 ± 1268	4145 ± 867 55,04 ± 7,11%	603 ± 227 8,01 ± 2,45%	4 0,06%	12532 ± 719 33,62 ± 5,41%	247 ± 110 3,27 ± 1,80%

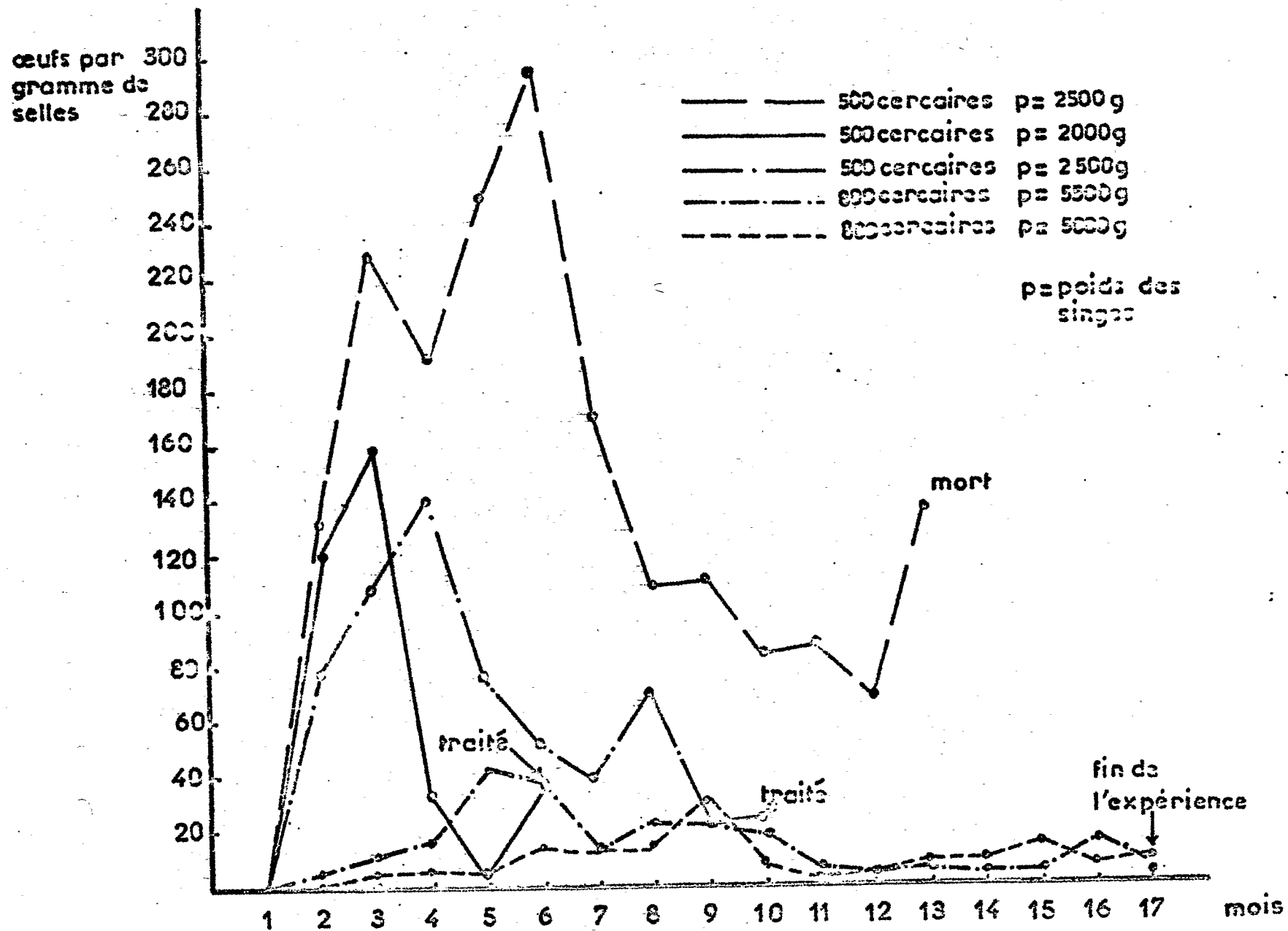


Fig. 1. Emission des œufs de *Schistosoma mansoni* dans les selles de singes *Erythrocebus patas*