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

CENTRE MURAZ
LABORATOIRE DES BILHARZIOSES

N° 7 /PARA.78

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

N°6.698/78-DOC.TECH.OCCGE

ACTION D'UN DERIVE DU DINITRO-THIOPHENE SUR LA SCHISTOSOMIASE EXPERIMENTALE A SCHISTOSOMA MANSONI (Sambon) DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS (Schreber).

par

B.SELLIN*, E.SIMONKOVICH** et H.FELIX***

---

* Parasitologiste de l'ORSTOM, Mission ORSTOM auprès de l'OCCGE, Laboratoire des Bilharzioses du Centre Muraz.

** Technicien de l'ORSTOM, Mission ORSTOM auprès de l'OCCGE, Laboratoire des Bilharzioses du Centre Muraz.

*** Professeur Agrégé. Parasitologie et Maladies tropicales. C.H.U. Pitié Salpètrière (Prof. GENTILINI).

30 NOV. 1978
O.R.S.T.O.M.
Collection de Référence
n° 9455 Ent. Red.

1. INTRODUCTION.

L'étude de l'action d'un dérivé du Dinitro-thiophène (le RO-11-0761) sur la schistosomiase expérimentale à Schistosoma mansoni du singe Erythrocebus patas fait partie d'une série d'essais thérapeutiques qui nous ont été confiés par les Laboratoires ROCHE. Au cours de la présente expérimentation, nous avons apprécié les effets du produit sur les schistosomes et l'émission des oeufs, le produit étant administré suivant diverses posologies et à différents moments de l'infection. Aux fins de comparaison nous avons testé sur le même modèle animal deux molécules connues, le niridazole et l'oxamniquine.

2. MATERIEL ET METHODES.

Nous avons choisi comme animal d'expérience le singe Erythrocebus patas pour sa réceptivité à Schistosoma mansoni, sa taille qui le rend aisément manipulable et sa résistance en captivité. Dès leur introduction en animalerie, les singes ont subi plusieurs examens de selles afin d'éliminer les animaux qui pouvaient avoir une infection naturelle à S.mansoni et de traiter ceux qui étaient atteints d'autres parasitoses intestinales.

L'infection a été réalisée par bain local de 45 minutes: un tube de matière plastique appliqué sur l'abdomen rasé de l'animal est empli d'eau contenant les cercaires. L'étanchéité entre le tube et la peau est assurée par de la pâte siliconée.

La souche locale de S.mansoni dont l'hôte intermédiaire est Biomphalaria pfeifferi a été employée.

Dans cette expérimentation 20 singes dont les poids étaient compris entre 2 et 3,5 Kg ont été utilisés: 16 pour l'essai du RO-11.0761 et 4 pour le niridazole et l'oxamniquine. La répartition des animaux en fonction de la posologie employée et du jour d'application du traitement est donnée dans les tableaux 1 et 2.

Trois posologies ont été employées: 100 mg par kg par jour en une seule prise pendant 5 jours consécutifs, 150mg par kg par jour en une seule prise pendant 3 jours consécutifs et 200mg par kg par jour en une seule prise pendant 3 jours consécutifs. Ces schémas thérapeutiques étaient appliqués avant et après la première émission des oeufs de schistosome, à l'exception du dernier schéma qui n'a été appliqué qu'avant l'émission des oeufs. Le produit à l'état de poudre a été administré par voie orale sans préparation gallénique spéciale.

L'évolution du nombre d'oeufs émis dans les selles a été suivie par examen de 0,5g de selles après enrichissement selon la méthode de Ridley et Hawgood.

La présence ou l'absence de vers dans l'organisme a été constatée par exsanguino-transfusion entre l'aorte et la veine porte suivie de l'examen macroscopique des viscères.

Le niridazole a été administré par voie orale à raison de 25mg par kg par jour en une seule prise pendant 7 jours consécutifs, et l'oxamniquine a été administrée par voie orale à raison d'une seule dose de 12mg par kg suivie d'une autre dose unique de 15mg par kg deux mois et demi plus tard.

3. RESULTATS.

3.1. Résultats obtenus avec le RO-11.0761.

3.1.1. Cinétique de l'élimination des oeufs dans les selles.

Les résultats des examens de selles chez les singes sont portés dans les tableaux 1, 2 et 3.

L'arrêt de l'émission des oeufs a été constaté chez les singes 14, 15 et 16 (tableau 2) traités au delà du 7ème mois d'infection, suivant la posologie de 100mg par kg par jour pendant 5 jours consécutifs et chez les deux singes 12 et 13 (tableau 2) traités à partir du 52ème jour d'infection, suivant la posologie de 150mg par kg par jour pendant 3 jours consécutifs.

Chez les singes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 traités avant la première émission des oeufs les résultats ont été négatifs quelle que soit la posologie employée.

L'émission des oeufs a eu lieu normalement.

Chez les singes 10 et 11 traités après la première émission des oeufs (52ème jour d'infection) suivant la posologie de 150mg par kg pendant 3 jours consécutifs l'émission des oeufs s'est poursuivie après traitement.

D'après les résultats obtenus chez le singe n°14 (tableau 3) il semble que l'élimination des oeufs dans les selles cesse entre les 11ème et 16ème jours après traitement dans le cas de résultats positifs.

3.1.2. Nombre de vers recueillis à l'autopsie.

L'absence de vers à l'autopsie fut constatée chez les trois singes 14, 15, 16 (tableau 2) traités au delà du 7ème mois d'infection, suivant la posologie de 100mg par kg par jour pendant 5 jours consécutifs et chez les deux singes 12, 13 (tableau 2) traités à partir du 52ème jour d'infection suivant la posologie de 150mg par kg par jour pendant 3 jours consécutifs.

Chez tous les autres singes des vers vivants ont été recueillis.

3.2. Résultats obtenus avec le Niridazole.

Deux types de résultats ont été obtenus avec ce produit. Dans le cas du singe n°17 (tableaux 4 et 6) l'élimination des oeufs a cessé et seulement 4 vers ont été recueillis à l'autopsie. Par contre chez le singe n°18 (tableaux 4 et 5) l'élimination des oeufs a repris à partir du 98ème jour après traitement et 389 vers vivants dont 355 mâles et 34 femelles ont été recueillis à l'autopsie. Il faut noter le nombre anormalement bas de femelles.

3.3. Résultats obtenus avec l'oxamniquine (tableau 6).

L'élimination d'oeufs vivants dans les selles s'est poursuivie, après le premier traitement. Le deuxième traitement et l'augmentation de la dose (15mg par kg au lieu de 12mg par kg) n'ont pas amélioré les résultats. La présence de nombreux vers vivants a été mise en évidence à l'autopsie.

4. DISCUSSION.

L'ensemble des résultats obtenus permet de faire quelques constatations sur les effets de ce dérivé du dinitro-thiophène.

Il apparaît en particulier que ce produit n'agit pas sur les schistosomules quelle que soit la posologie employée. Les singes traités entre les 7ème et 30ème jours d'infection, période de maturation des schistosomules, ont émis des oeufs et possédaient des vers adultes vivants à l'autopsie. Ceci montre que les vers ont pu poursuivre leur évolution et de ce fait que le produit n'a pas agi. Une action partielle peut exister mais elle n'a pu être decelée du fait du petit nombre d'animaux utilisés, pour chacun des schémas thérapeutiques.

Par contre l'effet du produit sur les vers adultes, employé suivant la posologie de 100mg par kg par jour pendant 5 jours, est très net comme l'attestent les résultats obtenus chez les singes 14, 15 et 16. L'arrêt de l'élimination des oeufs a été constaté et aucun vers n'a été trouvé à l'autopsie. Les résultats obtenus chez les singes 13 et 14 seraient en faveur d'une action du produit sur les vers adultes employé suivant la posologie de 150mg par kg par jour pendant 3 jours consécutifs si les examens de selles avant traitement avaient montré une élimination plus importante d'oeufs. Dans le cas de ces deux singes, la différence entre les examens de selles avant et après traitement n'est pas significative. Ces singes étaient probablement peu infectés et les résultats ne peuvent donc être pris en considération. De plus les résultats obtenus avec les singes 10 et 11 ont montré l'inefficacité du produit administré suivant cette posologie.

Ce produit semble avoir une action supérieure chez le singe E.patas à celle du niridazole et de l'oxamniquine. Toutefois il est important de remarquer que les posologies employées, aussi bien dans le cas du niridazole que de l'oxamniquine, sont des posologies employées en thérapeutique humaine et probablement inadaptées au traitement du singe E.patas.

En effet dans le cas de l'oxamniquine, Foster (1973) constatait chez Cebus apella qu'une dose unique de 20mg par kg entrainait la disparition des oeufs alors qu'une dose de 15mg par kg ne provoquait qu'une réduction de 66% du nombre d'oeufs retrouvés dans les selles. Des expériences sont en cours avec l'emploi d'une dose unique de 25mg/kg.

5. CONCLUSION.

Ces essais d'un dérivé du dinitro-thiophène chez le singe Erythrocebus patas montre qu'administré après l'émission des premiers oeufs de schistosomes (environ 45 jours après l'infection) et suivant la posologie de 100mg par kg par jour pendant 5 jours consécutifs, il est actif sur les schistosomes; par contre à aucune des posologies employées, il n'est actif sur les schistosomules.

Les gros inconvénient de ce produit est évidemment de n'être actif qu'à condition d'être administré pendant 5 jours consécutifs. Il est donc difficile d'envisager l'emploi de cette molécule en campagne de masse, même si son efficacité chez l'homme et son inocuité étaient par ailleurs démontrées. Cela nous a incité à tester d'autres produits avec le même modèle animal. Les premiers résultats de ces essais montrent une nette action schistosomicide, avec des protocoles à dose unique.

REFERENCES

FOSTER (R.), CHEETHAM (B.L.) and KING (D.F.), 1973.- Studies with the schistosomicide oxamniquine (UK-4271).
II- Activity in primates.
Trans.roy.Soc.trop.Med.Hyg., 67, 5, p.685-693.

TABLEAU I.- Résultats obtenus chez les singes traités par le dérivé du dinitro-thiophène (RO-11.0761) avant l'apparition des oeufs dans les selles.

Numéro du singe	Posologie	Date du début du traitement en nombre de jours après infection	Moyenne des nombres d'oeufs comptés à partir de la première émission des oeufs, dans 0,5g de selles	Nombre de vers recueillis à l'autopsie
1	100mg/kg/j x 5j	7	69,25 (4)	27 ♀ 93 ♂
2	100mg/kg/j x 5j	15	1,5 (4)	19 ♀ 10 ♂
3	100mg/kg/j x 5j	30	9 (3)	52 ♀ 219 ♂
4	100mg/kg/j x 5j	42	1,5 (4)	1 ♀ 2 ♂
5	150mg/kg/j x 3j	21	14,66 (8)	141 ♀ 178 ♂
6	150mg/kg/j x 3j	22	68 (7)	mort sans autopsie possible
7	200mg/kg/j x 3j	21	35,4 (4)	mort sans autopsie possible
8	200mg/kg/j x 3j	20	54,88 (9)	91 ♀ 49 ♂
9	200mg/kg/j x 3j	20	22,23 (13)	24 ♀ 22 ♂

( ): entre parenthèses le nombre d'examens de selles à partir duquel a été faite la moyenne.

TABLEAU 2.- Résultats obtenus chez les singes traités par le RO-11.0761 après l'apparition des oeufs dans les selles.

Numéro du singe	Posologie	Date du début du traitement en nombre de jours ou de mois après infection	Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement	Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles 21 jours après traitement	Nombre de vers recueillis à l'autopsie
10	150mg/kg/j x 3j	54 jours	26 (1)	13,2 (5)	113 ♀ 218 ♂
11	150mg/kg/j x 3j	52 jours	13 (3)	1,4 (5)	52 ♀ 114 ♂
12	150mg/kg/j x 3j	52 jours	0,25 (4)	0 (5)	0 ♀ 0 ♂
13	150mg/kg/j x 3j	52 jours	0,25 (4)	0 (5)	0 ♀ 0 ♂
14	100mg/kg/j x 5j	7 mois	44,2 (10)	0 (8)	0 ♀ 0 ♂
15	100mg/kg/j x 5j	11 mois	39,5 (7)	0,07 (27)	0 ♀ 0 ♂
16	100mg/kg/j x 5j	8 mois	49,87 (8)	0 (24)	0 ♀ 0 ♂

( ): entre parenthèses le nombre d'examens de selles à partir duquel a été faite la moyenne.

TABLEAU 3.- Cinétique de l'émission des oeufs chez les singes 14 traité par RO-11.0761.

Nombre de jours après traitement	0	4	9	11	16	18	22	25	30	32	36
Résultats des examents de selles	31	6	8	9	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU 4.- Résultats obtenus chez les singes traités par le niridazole après l'apparition des oeufs dans les selles.

Numéro des singes	Posologie	Date du début de traitement en nombre de mois après infection	Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement	Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles à partir du 21ème jour après traitement	Nombre de vers recueillis à l'autopsie
17	25mg/kg/j x 7j	3	39 (2)*	0 (7)	4 ♂ 0 ♀
18	25mg/kg/j x 7j	7	35 (1)	0,66 (12)	355 ♂ 34 ♀

* entre parenthèses le nombre d'examens de selles à partir duquel a été faite la moyenne.

TABLEAU 5.- Cinétique de l'émission des oeufs des singes n°18 et 19 traités par le niridazole.

Numéro des singes															
18	Nombre de jours après début du traitement	0	1	2	3	21	29	37	49	64	78	86	87		
	Résultats des examens de selles Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	35	31	59	23	0	0	0	0	0	0	0	0		
19	Nombre de jours après début du traitement	0	8	11	14	16	18	24	32	38	44	50	92	98	
	Résultats des examens de selles Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	18	254	82	11	2	0	0	0	0	0	0	0	3	
19 suite	Nombre de jours après début du traitement	107	112	121	127										
	Résultats des examens de selles Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	0	2	2	1										

TABLEAU 6.- Résultats obtenus chez les singes traités par l'oxamniquine après l'apparition des oeufs dans les selles.

Numéro des singes	19	20
Posologie	12mg/kg/j x 1 puis 15mg/kg x 1	12mg/kg x 1 puis 15mg/kg x 1
Date des traitements en nombre de mois après infection	4 et 6,5	6 et 8,5
Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles avant traitement	4,3 (3)*	63,5 (2)
Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles à partir du 21ème jour après 1er traitement.	7,1 (10)	25,25 (3)
Moyenne des nombres d'oeufs comptés dans 0,5g de selles à partir du 21ème jour après 2ème traitement	4,3 (26)	Mort 11 jours après 2ème traitement
Nombre de vers recueillis à l'autopsie	38 ♂ 7 ♀	178 ♀ 318 ♂

* entre parenthèses le nombre d'examens de selles à partir duquel a été faite la moyenne.