

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.

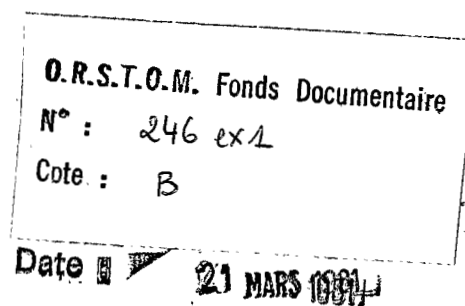
N° 19 /PARA.78

N° 6.811 /78-DOC.Tech.OCCGE.

NOUVEL ESSAI DU RO 11-3128  
SUR LA SCHISTOSOMIASE EXPERIMENTALE  
A SCHISTOSOMA MANSONI (Sambon)  
DU SINGE ERYTHROCEBUS PATAS (Schreber)

Par

B.SELLIN<sup>\*</sup>, E.SIMONKOVICH<sup>\*\*</sup> et H.FELIX<sup>\*\*\*</sup>



- \* 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).

## 1. INTRODUCTION.

Lors d'un précédent essai (SELLIN et SIMONKOVICH, 1976) nous avons utilisé le RO 11-3128 en dose unique chez six singes. Deux singes avaient été traités à raison de 5mg/kg, deux autres à 10mg/kg et enfin deux à 25mg/kg.

Quelle que soit la dose utilisée, ce produit n'avait eu aucun effet sur l'émission des oeufs et sur les vers. Par contre, l'action, anesthésique à 25mg/kg et fortement sédative à 10 et 5mg, était un effet à considérer.

Compte tenu des résultats négatifs précédemment observés et du fait que l'effet sédatif parfois extrême était sans danger (il s'agit de l'effet benzodiazépine), (FELIX communication personnelle), nous avons repris les essais en utilisant une dose unique de 50mg/kg.

## 2. MATERIEL ET METHODES.

La souche de Schistosoma mansoni employée, les méthodes d'infection et de contrôle parasitologique ont été les mêmes que celles utilisées lors du précédent essai (SELLIN et SIMONKOVICH, 1976).

L'expérimentation a été menée avec 4 singes, suivant les indications portées au tableau 1.

La présence ou l'absence de vers dans l'organisme a été constatée en effectuant, une exsanguino-transfusion entre l'aorte et la veine porte à l'aide de serum physiologique hépariné et un examen des viscères. La présence d'oeufs dans les tissus du foie et des intestins a été mise en évidence en écrasant entre 2 lames un morceau de ces organes toujours prélevé au même endroit.

Des prélèvements en vue d'une étude anatomopathologique ont été effectués au niveau du foie, du coeur, des poumons, des reins, de l'estomac, de la vessie et du cerveau. Ces prélèvements ont été envoyés au laboratoire de Biologie de l'hôpital Begin.

### 3. RESULTATS.

#### 3.1. Tolérance.

L'effet sédatif constaté lors du premier essai s'est manifesté à des degrés divers. Il semble dépendre de l'état général de l'animal et habituellement il est tolérable. Il n'a pris un caractère extrême (anesthésie observée lors des premiers essais) que chez le singe n° 103 très affecté par la maladie. D'ailleurs cet animal est décédé 3 jours après le traitement. Chez les autres animaux, 30 minutes après l'absorption du médicament, on constate de l'ataxie, de la somnolence et une disparition de l'agressivité ainsi qu'un refus de s'alimenter. Cet état s'atténue progressivement. La première prise alimentaire a lieu 10 heures après traitement. Au bout de 24 heures, les mouvements sont encore mal coordonnés, le singe ne peut sauter, il répond aux incitations mais l'agressivité est encore nulle.

A la 48ème heure les effets secondaires ont disparu. Seules persistent quelques modifications du comportement, comme la baisse de l'agressivité.

#### 3.2. Observations cliniques.

Chez les singes n° 93 et n° 103 nous n'avons pu constater d'améliorations cliniques puisque l'un et l'autre ont été **autopsiés** dans les 4 jours suivant le traitement.

Par contre, chez les singes n° 100 et n° 101 une très nette amélioration a été remarquée. Les selles sont revenues très rapidement normales, le poil a repris son aspect brillant, la reprise de poids a été importante (300 et 500g), les phénomènes d'irritation de l'anús ont disparu.

#### 3.3. Cinétique de l'émission des oeufs (tableau 2).

Nous avons suivi régulièrement pendant 3 mois l'émission des oeufs dans les selles des singes n° 100 et n° 101. Chez ces deux animaux, on note que les oeufs sont absents des selles 14 jours après traitement. Aucun examen de selles ne s'est relevé positif après cette date.

### 3.4. Résultats des autopsies.

Chez le singe n° 103 décédé trois jours après traitement et autopsie immédiatement nous avons recueilli 340 vers dont 155 femelles et 183 mâles. Tous ces parasites étaient morts mais les vers mâles étaient plus altérés que les vers femelles. Les oeufs n'ont été compté ni dans le foie, ni dans les intestins. On a remarqué un gros intestin congestif. A l'examen macroscopique aucun autre organe ne présentait d'aspect anormal.

Chez le singe n° 93 sacrifié 4 jours après traitement, 70 vers dont 44 femelles et 26 mâles ont été recueillis. Aucun oeuf n'a été observé dans 0,4cm<sup>3</sup> de foie. Les oeufs étaient essentiellement localisés dans le gros intestin (120 pour 16mm<sup>2</sup>) et l'intestin grêle (52 pour 18 mm<sup>2</sup>). Les tests d'éclosion ont montré de très rares miracidiums. Les oeufs contenaient en général des larves altérées. Les viscères (coeur, poumons, reins, foie, rate, vessie, estomac, rectum) étaient macroscopiquement normaux.

Chez le singe n° 100 autopsié 99 jours après traitement 4 vers vivants ont été recueillis dont 1 mâle et 3 femelles. Six oeufs ont été dénombrés dans un morceau d'intestin grêle de 1cm<sup>2</sup> de surface et 1 dans 0,18cm<sup>3</sup> de foie. Aucun oeuf n'a été observé au niveau du gros intestin (1cm<sup>2</sup> observé). Rien d'anormal n'était macroscopiquement visible sur les viscères (coeur, poumons, reins, foie, rate, vessie, estomac, rectum).

Chez le singe n° 101, autopsié 97 jours après traitement aucun vers n'a été recueilli. Dans les morceaux de foie (0,3cm<sup>3</sup> et d'intestin (1,2cm<sup>2</sup>) de gros intestin et 1,56cm<sup>2</sup> d'intestin grêle) aucun oeuf n'a été observé. Les viscères étaient macroscopiquement normaux.

### 4. DISCUSSION.

A la suite de ce nouvel essai il apparait que le RO 11-3128 est actif administré en une dose unique de 50mg/kg. Cependant son action sédative (effet benzodiazépine) est inquiétant et en limite l'emploi aux animaux en bon état général. En effet un singe très affecté par la maladie est resté 5 jours endormi avant de mourir à la fin du 3ème jour. Ce décès ne peut être imputé à une lyse brutale des parasites adultes puisque ceux-ci ont été retrouvés morts, altérés mais non complètement lysés au moment de l'autopsie. Un effet dû à une lyse brutale

était à craindre car chez la souris le produit agit dans les 30 minutes suivant l'absorption.

D'après les résultats obtenus chez les singes n° 93 et n° 103 il semble que la mort des vers soit rapide. Chez le singe n° 93 le fait que nous ayons recueillis un nombre anormalement bas de vers (70) (d'après le nombre d'oeufs émis avant traitement et le poids de l'animal nous aurions dû dénombrer environ 200 à 300 vers), permet de penser qu'un certain nombre de parasites ont été détruits avant le 4<sup>ème</sup> jour suivant le traitement. Par ailleurs, cette action très rapide semble dirigée particulièrement contre les mâles puisque ceux-ci sont les plus altérés 3 jours après traitement et que leur nombre est inférieur à celui des femelles 4 jours après traitement. Le phénomène inverse étant habituellement constaté chez les singes non traités. Cependant on peut supposer que cette action préférentielle ne se poursuit pas car 3 mois après traitement aucune différence entre vers mâles et femelles n'est observée.

La cinétique de l'émission des oeufs montre que les oeufs sont absents lors de l'examen du 14<sup>ème</sup> jour et que ce phénomène se poursuit. Ces résultats rejoignent ceux obtenus avec le niridazole, l'oxamniquine (expérience en cours) et le RO 11-0761 (SELLIN et SIMONKOVICH, 1978).

## 5. CONCLUSION.

Ce nouvel essai montre qu'administré en une dose unique de 50mg/kg, le RO 11-3128 est actif sur les schistosomes.

L'amélioration par rapport aux résultats du précédent essai où le produit avait été utilisé à 25mg/kg est très nette. Les effets de sédation ne sont pas supérieurs. Il n'en demeure pas moins qu'ils restreignent fortement l'emploi de cette molécule au moins dans le cas d'animaux dont l'état général est déficient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

SELLIN (B.) et SIMONKOVICH (E.), 1976.- Action du RO 11-3128 sur la bilharziose intestinale du singe Erythrocebus patas.  
Doc.tech.O.C.C.G.E. N° 6.201.

SELLIN (B.), SIMONKOVICH (E.) et FELIX (H.), 1978.- Action d'un dérivé du dinitro-thiophène sur la schistosomiase expérimentale à Schistosoma mansoni (Sambon) du singe Erythrocebus patas (Sobreber).  
Doc.tech.O.C.C.G.E. N° 6.698.

TABLEAU 1.- Schéma de l'expérimentation.

! Numéro des ! singes ! traités	! Poids des singes ! au moment du ! traitement	! Date au trai- ! tement en ! nombre de ! jours après ! l'infection	! Date de l'au- ! topsie en nom- ! bre de jours ! après ! traitement	! Observa- ! tions
! 100	! 3400g	! 55	! 99	! Sacriifié
! 101	! 3500g	! 54	! 97	! Sacriifié
! 103	! 1600g	! 54	! 3	! Décédé
! 93	! 3300g	! 108	! 4	! Sacriifié

**TABLEAU 2** -- Cinétique de l'émission des oeufs dans les selles chez les singes n° 100 et n°101 traités par une dose unique de 50mg/kg de RO 11-3128.

Singe n° 100		Singe n° 101	
Nombre de jours avant traitement	Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles	Nombre de jours avant traitement	Nombre d'oeufs comptés dans 0,5g de selles
17	63	16	132
14	53	13	41
12	17	11	19
7	60	6	17
4	160	3	160
Nombre de jours après traitement		Nombre de jours après traitement	
2	0	1	30
3	0	3	7
6	9	7	17
8	5	9	8
10	1	11	1
14	0	14	0
16	0	16	0
20	0	18	0
24	0	21	0
28	0	25	0
30	0	29	0
34	0	32	0
36	0	36	0
38	0	38	0
42	0	42	0
44	0	44	0
47	0	46	0
49	0	51	0
51	0	53	0
54	0	58	0
57	0	60	0
61	0	64	0
65	0	67	0
68	0	71	0
72	0	72	0
74	0	83	0
80	0	85	0
82	0	87	0
88	0	91	0
92	0	93	0
94	0	97	0
96	0		
99	0		