

Etudes biologiques

Objekttyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **23 (1966)**

Heft 1

PDF erstellt am: **30.06.2024**

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

3° Réactions tissulaires du ver endommagé par le traitement au CIBA 32644-Ba

Les réactions tissulaires au niveau du parenchyme hépatique et du schistosome diffèrent suivant le sexe du parasite embolisé. L'arrivée des vers dans les veinules du système porte produit des amas leucocytaires, qui bloquent les parasites dans le foie. Cette réaction explique les nécroses focales qu'on peut trouver dans le foie des souris infestées et traitées. Chronologiquement apparaît alors une invasion leucocytaire des femelles, tandis qu'on n'observe pas encore de réaction au niveau des mâles, qui peuvent garder un aspect apparemment normal. On trouve ainsi, dans le foie de souris traitées, des mâles encore mobiles, accouplés à des femelles complètement nécrosées (photo 3 B). Les mâles seront plus tard d'abord fixés, puis pénétrés par le tissu conjonctif, qui finira par les encercler ; la pénétration leucocytaire commence très tardivement chez les mâles, seulement à une phase avancée de destruction.

Ces réactions tissulaires, différentes suivant le sexe du parasite, suggèrent que les produits éliminés par la femelle, sous l'influence du traitement au CIBA 32644-Ba, provoquent une réaction de tropisme positif envers les leucocytes, alors que les mâles ne développent aucune leucotaxie au cours de leur processus autolytique (photos 1 A, 2 B/photos 2 C, 3 B).

VI. Etudes biologiques

A. *Elimination, résorption et localisation tissulaire* (37, 38, 56)

Pour étudier le métabolisme du CIBA 32644-Ba, un matériel radioactif marqué C^{14} en position 4 de l'anneau imidazolidinone fut utilisé. Les évaluations ont porté sur la mesure de la radioactivité totale dans le sang, l'urine et les selles. La technique de dilution des isotopes a permis une estimation quantitative du produit pur, non métabolisé. Ces études ont été pratiquées chez le rat, le lapin et l'homme.

Par autoradiographie, la localisation tissulaire et un phénomène d'accumulation spécifique ont été mis en évidence ; ces observations ont été faites chez des souris infestées de 8 semaines par *S. mansoni* et traitées 6 et 24 heures avant d'être sacrifiées, avec une quantité de substance correspondant à environ 50 microcuries ; des hamsters infestés au niveau du foie par une souche virulente d'*E. histolytica* ont également servi aux études autoradiographiques.

Résultats

L'élimination, après une dose orale de 200 mg/kg à 4 rats mâles, est de 86 % après 21 jours. L'élimination fut calculée sur la radioactivité totale et se répartissait en 39 % dans l'urine et 47 % dans les selles. Environ 1 % de la dose fut éliminée par la respiration sous forme de CO₂ pendant les 2 premiers jours.

Chez l'homme 45 % d'une seule dose orale de 1 g 750 sont éliminés, par voie urinaire, dans les premières 48 heures. Ainsi la résorption est en tout cas proche et vraisemblablement bien supérieure à 50 %.

Dans le sang, toute la radioactivité est retrouvée dans le sérum aux dépens des éléments figurés ; la substance est alors essentiellement retrouvée sous forme d'un métabolite lié à l'albumine du sérum, ce qui est démontré par la radiométrie de l'électrophorogramme.

La concentration sanguine, mesurée par la radioactivité du sérum, est maximum chez l'homme 6 heures après l'absorption de l'isotope. On a alors une radioactivité totale correspondant à une concentration respective de 14, 16 et 39 γ /ml chez 3 volontaires, ayant absorbé chacun une dose de 1 g 750 de produit marqué C¹⁴. Chez celui où le taux de 39 γ /ml a été atteint, on n'a retrouvé dans le sérum que 0,6 γ /ml, soit le 1,5 % du total, sous forme de substance pure non métabolisée. Ainsi la « demi-vie » du CIBA 32644-Ba non métabolisé est de l'ordre de moins d'une heure à quelques heures, alors que celle des métabolites liés à l'albumine est d'environ 45 heures.

Des doses thérapeutiques de 25 mg/kg/jour, données en 2 prises journalières pendant 3 jours, montrent une cumulation de la radioactivité du sérum. Une seule dose journalière, comparée à la même dose administrée en 2 prises à 12 heures d'intervalle, montre que le taux sérique de la radioactivité est de 62,5 % plus élevé pour l'administration en 2 fois. Ainsi la résorption paraît meilleure si la même dose journalière est administrée en 2 fois au lieu d'une.

Chez 2 volontaires blancs, les taux sanguins de radioactivité après absorption d'une même dose de 1 g 750 de CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴ furent 2 fois plus élevés au moins que ceux observés chez 2 volontaires noirs. Ainsi des différences individuelles de résorption existent de façon indiscutable ; elles ne paraissent pas nécessairement liées à la race, mais peut-être aussi à des infestations surajoutées, l'ankylostomiase en particulier.

Pour tenter de mettre en évidence les relations entre l'activité antiparasitaire et la concentration en substance libre non métabolisée dans le sang des animaux, des essais ont été pratiqués chez le rat et le lapin de la façon suivante :

« Prélèvement de sang dans la veine porte et en même temps chez le même animal dans la veine cave inférieure, soit 3 et 6 heures après le traitement au CIBA 32644-Ba. L'inhibition *in vitro* d'une culture de *Trichomonas foetus* par différentes concentrations de sérum sert de critère d'activité, alors que la technique de dilution des isotopes fut utilisée pour l'estimation quantitative de substance libre, non métabolisée. »

Le sang porte possède une radioactivité totale égale à celle du sang périphérique, prélevé en même temps dans la veine cave inférieure. Par contre, le sang porte contient 3 à 4 fois plus de substance non métabolisée que le sang périphérique et son activité biologique sur *Trichomonas* est nettement plus élevée. Ainsi une méthode biologique et une méthode chimique s'accordent à démontrer un sang porte plus riche en substance non métabolisée et plus actif biologiquement que le sang périphérique. Comme en plus l'activité de l'urine d'animaux traités est relativement faible, quand on la teste *in vitro* sur *Trichomonas foetus*, on a de bons arguments pour admettre que l'activité antiparasitaire est liée à la substance elle-même et non à ses métabolites. Que le parasite métabolise la substance d'une façon ou d'une autre et que l'image autoradiographique fasse apparaître l'un ou l'autre métabolite semble fort probable ; mais le parasite semble bien avoir besoin de substance non dégradée pour être atteint dans ses fonctions vitales.

Pour préciser la fonction de la substance et de ses métabolites, le sérum d'un lapin traité depuis 48 heures, à raison de 100 mg/kg d'isotope C¹⁴ fut comparé, *in vitro* sur *S. mansoni*, à un milieu où l'isotope fut directement dissout à raison de 0,58 γ /ml. L'hypothèse de travail fut donc de comparer chez le schistosome la capacité d'absorber les métabolites (sérum de lapin traité depuis 48 heures) à sa capacité d'absorber la substance non métabolisée (dissoute directement dans le milieu) ; la mesure de la radioactivité des parasites, placés dans les différents milieux pendant la même durée de 24 heures, à montré que :

La radioactivité des schistosomes incubés dans le sérum du lapin traité depuis 48 heures correspondait à une concentration de 1,4 γ /g de parasites. La concentration de ce sérum était de

8,9 γ /ml en métabolites,
0,005 γ /ml en substance non dégradée.

La radioactivité des schistosomes incubés dans le sérum de lapin non traité, où fut dissoute la substance pure à raison de 0,58 γ /ml, correspondait à 34 γ /g de parasites.

Il apparaît donc clairement que la substance non dégradée est bien absorbée par les parasites, alors que les métabolites ne le sont pratiquement pas.

L'autoradiographie des différents tissus et des parasites, sur des animaux infestés et traités à l'isotope marqué C^{14} à raison de 50 microcuries par animal, a été pratiquée pour déterminer les localisations tissulaires de prédilection de la substance et si des phénomènes d'accumulation apparaissaient en comparant les animaux traités depuis 6 heures à ceux traités depuis 24 heures.

Le CIBA 32644-Ba n'a aucune prédilection pour les différents tissus de l'hôte traité ; par contre il possède un *tropisme électif* remarquable pour les schistosomes (les cellules vitellogènes en particulier) et pour les œufs de schistosomes dans le foie et la paroi intestinale. La comparaison, entre animaux traités 6 heures et 24 heures avant l'autopsie, montre une nette cumulation de substance dans les parasites et leurs œufs, alors qu'aucun des tissus de l'hôte n'exhibe la même aptitude (photos 4, 5, 6 et 7). Dans l'abcès amibien du foie chez le hamster, la substance présente un tropisme particulier pour la zone périnécrotique de l'abcès ; c'est la région de plus grande pullulation des amibes et d'extension active du processus de nécrose (photo 8).

En plus DA ROCHA & GIL (106), travaillant avec le même matériel marqué C^{14} en position 4 de l'anneau imidazolidinone, ont confirmé que l'élimination urinaire était relativement rapide pendant les premières 12 à 16 heures, pour décroître ensuite progressivement. Ils ont également trouvé, chez 4 bilharziens, que la concentration dans la *bile*, prélevée par tubage duodéal, était maximum 5 heures après l'ingestion ; dès la 9^{ème} heure, le taux de radioactivité de la bile est réduit à environ 70 % du taux maximum observé. Dans les selles, les mêmes auteurs ont encore observé une radioactivité mesurable 49 jours après le traitement, chez un malade ; la valeur trouvée n'était alors qu'à 1 % de la radioactivité maximum observée, soit 48 heures après l'ingestion. L'élimination intestinale pendant les premières 48 heures fut estimée à 15 % de la quantité totale de produit absorbé.

En conclusion

Un tropisme électif pour les parasites étudiés, un phénomène de cumulation au niveau du schistosome et de ses œufs, la présence de produit non dégradé nécessaire à l'activité, sont clairement établis ; ces phénomènes laissent l'impression que le CIBA 32644-Ba a été créé à la mesure du schistosome et de l'amibe tissulaire.

B. Rôle du filtre hépatique (78)

Le chapitre précédent conclut que le sang porte contient plus de CIBA 32644-Ba non métabolisé et que ce même sang est plus actif que le sang périphérique. Comme en plus l'activité de l'urine d'animaux traités est relativement faible et que les schistosomes n'absorbent que la substance non dégradée, il est clairement établi que l'activité antiparasitaire existe au niveau de la substance elle-même et non de ses métabolites. Les études biochimiques et histo-chimiques n'ont pas encore abouti à déterminer le processus biochimique d'action antiparasitaire. Pour l'instant, la seule conclusion plausible qu'on peut émettre est la suivante :

« Le parasite métabolise la substance non dégradée et l'accumulation des métabolites dans ses tissus inhibe ses fonctions vitales. »

Quoique très fragmentaire, cet énoncé ne peut pas être plus explicite dans l'état actuel de nos connaissances.

Certains arguments tirés d'observations cliniques serviront également à notre interprétation des faits :

Apparition de *Trichomonas* dans l'urine après traitement efficace d'une dysentérie amibienne, alors qu'*in vitro* la substance est déjà active sur ce parasite à la concentration de 1 γ /ml.

Dans certains cas traités pour dysentérie amibienne, inactivité du traitement sur *Entamœba coli*, *Iodamœba bütschlii*, *Entamœba hartmanni*, parasites non tissulaires, vivants en symbiose dans le tube digestif.

Le malaise, la douleur ou la *crampe abdominale* sont les effets secondaires les plus fréquemment signalés ; l'intensité et la fréquence des symptômes abdominaux sont liées à la dose et à la fonction enzymatique du foie. C'est en effet dans les cas où le taux des transaminases était élevé (3 cas sur 15 d'abcès amibien) (62) que la symptomatologie abdominale fut la plus bruyante, allant même une fois vers un tableau de subocclusion.

Interprétation

La résorption intestinale se fait par voie sanguine et chylifère ; ainsi le système porte reçoit directement une partie des produits résorbés au niveau de l'intestin. Le sang intestinal contient vraisemblablement une concentration élevée de CIBA 32644-Ba non métabolisé. Un ou quelques passages à travers le foie suffiraient à métaboliser une partie appréciable de la substance. S'il s'agissait uniquement d'un phénomène de dilution, les taux de radioactivité totale varieraient également dans une proportion proche des varia-

tions observées au niveau du produit non métabolisé ; or la radio-activité totale du sang porte et celle du sang périphérique sont pratiquement identiques ; seule la substance non dégradée est 3 à 4 fois plus élevée dans le premier par rapport au second.

Si l'activité enzymatique du foie est perturbée, on pourrait bien assister à 2 sortes de phénomènes :

Activité augmentée, d'où possibilité de traiter avec des doses plus faibles.

Toxicité augmentée, par élévation du taux de substance non métabolisée dans le sang, d'où effets secondaires plus marqués, avec des doses normales.

Les métabolites ne jouent qu'un rôle très effacé dans le déterminisme activité/toxicité. L'apparition d'une trichomonose urinaire après traitement au CIBA 32644-Ba et l'inactivité thérapeutique sur des amibes intestinales vivant en symbiose dans la lumière intestinale, indiquent que la substance n'arrive pas, sous sa forme active, à toucher ces parasites. Les métabolites urinaires et ce qui reste de CIBA 32644-Ba dans le bol alimentaire sont incapables d'exercer leur action antiparasitaire.

Ainsi, les effets secondaires ou le surdosage pourraient s'expliquer de 3 façons :

absorption d'une dose trop élevée ;

résorption individuelle élevée ou rapide ;

déficit de la fonction enzymatique du foie, qui ne métabolise plus la substance de façon normale et lui permet de se maintenir plus longtemps dans l'organisme.

Si les transaminases sériques s'élèvent à des taux signifiant une atteinte fonctionnelle de la cellule hépatique, dans l'abcès amibien en particulier, on pourrait théoriquement avoir une activité antiparasitaire appréciable avec de faibles doses thérapeutiques ou l'apparition d'effets secondaires, avec des doses normales.

Les risques d'un surdosage thérapeutique se limitent à une symptomatologie réversible à l'arrêt ou curieusement parfois à la poursuite même du traitement. Le traitement à doses actives est généralement bien toléré, avec quelques incidences digestives et asthéniques mineures, ces dernières lors de la poussée réactionnelle des éosinophiles surtout. La marge thérapeutique apparaît très favorable, compte tenu des malades auxquels on s'adresse et des traitements classiques qu'on leur oppose ; en effet, des doses totales de 250 à 360 mg/kg ont été relativement bien supportées, alors que 125 à 175 mg/kg représentent déjà des doses totales pleinement actives.

Le fait que la concentration sanguine en substance active est justement la plus élevée là où elle doit exercer son action antipara-

sitaire indique peut-être pourquoi l'activité est si bonne pour une tolérance convenable et pourquoi le premier signe avertisseur d'un surdosage se manifeste par la crampe intestinale.

GRÉTILLAT (50) a observé chez les ovins et les caprins, que les foies des animaux hautement infestés à *Schistosoma curassoni* étaient durs, scléreaux. Ces animaux, traités avec 25 mg/kg/jour pendant 10 jours et autopsiés 1 mois après le traitement, montrent une régénérescence nette du tissu hépatique. Les arguments existent donc pour penser que le traitement n'est pas hépato-toxique, mais qu'un foie fonctionnellement déficient pourrait empêcher une métabolisation normale du nitrothiazolyl-imidazolidinone.

L'accumulation élective, exclusive même de la substance dans les parasites et leurs œufs ou dans les zones inflammatoires autour des abcès amibiens, explique son action antiparasitaire relativement spécifique. Le chimiotropisme pour la vitellogène des schistosomes, précurseur protéinique de l'albumine ovulaire, mérite aussi d'être souligné.

C. Immunologie

DODIN (29) a étudié les perturbations du sérum qu'entraîne le traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone, par les méthodes de double diffusion en gélose et d'analyse immunoélectrophorétique. 142 infestés par *S. mansoni* et *S. haematobium* ont servi de matériel de base à cette étude. Les sérums ont été prélevés de la façon suivante :

- Sérums A : prélevés au jour 0, avant traitement.
- Sérums B : prélevés au jour + 7, après début du traitement.
- Sérums C : prélevés aux jours + 15 à + 22, après début du traitement.
- Sérums D : prélevés aux jours + 45 à + 50, après début du traitement.
- Sérums E : prélevés aux jours + 95 à + 106, après début du traitement.
- Sérums F : prélevés aux jours + 130 et au-delà, après début du traitement.

Résultats

5,8 % des 96 bilharziens intestinaux et 1,6 % des 56 bilharziens urinaires seulement présentent des anticorps précipitants dans le sérum A.

Dans le sérum B, un phénomène précoce et transitoire a retenu l'attention ; il s'agit d'une disparition de l'anticorps circulant, quand il était présent avant le traitement, sauf dans un cas particulièrement riche en anticorps au départ. Ce paradoxe concorde avec ce que JAKUES (60) a montré : une inhibition nette des anticorps, chez des souris sensibilisées aux érythrocytes de lapin et traitées avec 5×30 mg/kg/jour per os de CIBA 32644-Ba ; l'évolution du

taux des agglutines, par rapport à un groupe de contrôle, a servi de critères.

Le nombre des malades traités produisant des anticorps précipitants antibilharziens évolue de la façon suivante :

5,8 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum A
 1,2 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum B
 78,4 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum C
 91 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum D
 61,5 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum E
 20 % des bilharziens infestés à *S. mansoni* pour le sérum F

1,6 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum A
 0 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum B
 72 % des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum C
 2 sur 2 des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum D
 0 sur 1 des bilharziens infestés à *S. haematobium* pour le sérum E

Etude encore en cours.

Les modifications quantitatives sur le nombre de bandes de précipitation subissent des fluctuations plus ou moins parallèles à celles décrites sur l'apparition de ces bandes.

Un antigène circulant fut également mis en évidence par DODIN (29) dans le sérum B des sujets traités. L'isolement des fractions antigéniques et l'identification des anticorps précipitants en fonction de la composition des schistosomes font l'objet de travaux en cours.

L'électrophorèse sur papier montre, dans des études encore préliminaires, que les sérums C et D présentent une augmentation de γ -globulines, qui correspond donc à l'apparition des bandes d'anticorps précipitants. Dans le sérum E, les γ -globulines reviennent à des valeurs normales et les albumines semblent subir des variations inverses.

En résumé, le traitement au nitrothiazolyl-imidazolidinone paraît avoir le même effet qu'une injection d'antigène. Comme le médicament n'eut aucune action antigénique chez 2 sujets non bilharziens, on peut admettre que sous l'effet du traitement, il y a libération d'antigènes provenant du parasite chez les bilharziens.

Sur ces résultats, DODIN (33) a entrepris l'étude à long terme des possibilités de recontamination des sujets traités en zone endémique.

Dans une zone d'endémie à *S. haematobium* uniquement, 88 parasités d'une école furent traités, alors que 65 élèves qui n'éliminaient pas d'œufs servirent de témoins.

Dans le groupe traité :

- à jour 30 : aucun sujet n'émet d'œufs ;
- à jour 100 : sur 77 sujets contrôlés, un seul s'était réinfesté, soit un coefficient de réinfestation de 1,3 % ;
- à jour 120 : le coefficient de réinfestation chez les sujets traités est de 7,6 % (6 sur 79 contrôlés).

Dans le groupe témoin :

- à jour 90 à 100 : 9 sujets émettaient des œufs vivants, soit un coefficient de réinfestation de 13,8 %.

La durée d'évolution entre la pénétration des cercaires et l'émission d'œufs étant d'environ 45 jours, les résultats suggèrent une protection, à la suite du traitement, de l'ordre de 80 jours.

DODIN pense à la possibilité d'une protection d'ordre immunologique, puisque c'est vers la même époque que le taux des anticorps précipitants commence à décroître ; ces faits suggèrent une hypothèse de travail intéressante : relever le taux des anticorps vers le 80^{ème} jour par injection d'un antigène spécifique de type cercarien.

D. 1° Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Par les méthodes utilisées, décrites dans le travail de DODIN et collaborateurs (31), les taux de G6PD trouvés sont les suivants :

Hématies humaines :	8,9–9,4 unités G6PD/min./g d'Hb
Hématies de rats :	7,7 unités G6PD/min./g d'Hb et 136.1 unités G6PD/min./g d'N total
Hématies de souris :	43,5 unités G6PD/min./g d'N total
Extraits schistosomes ♂ :	515,3–517,1 unités G6PD/min./g d'N total
Extraits schistosomes ♀ :	114,9–115,6 unités G6PD/min./g d'N total.

Comme le pourcentage d'N par rapport à la matière sèche était comparable dans les 2 sexes, on doit admettre que l'action enzymatique est quantitativement différente pour les 2 sexes.

La méthode du « spot test », avec les produits commercialisés par Calbiochem, a montré que mâles et femelles prenaient de manière très différente le colorant révélateur de l'activité enzymatique : les mâles sont colorés essentiellement au niveau des crêtes papillaires de la cuticule, alors que chez les femelles, seuls les vitellogènes sont teintés ; chez ces dernières l'activité enzymatique se manifeste surtout au niveau des lobules des glandes vitellogènes, mais aussi dans le vitellogène, jusqu'à l'œuf en formation.

Pour déterminer si le CIBA 32644-Ba avait une activité sur l'action enzymatique, DODIN a utilisé le sérum de bilharziens au

7^{ème} jour de traitement ; ce sérum, qui ne contient pas d'anticorps précipitants, inhibe totalement la coloration « test » de l'activité enzymatique. Le sérum du même sujet avant le traitement n'avait pas montré d'activité.

Quantitativement, l'activité des broyats de femelles est diminuée de plus de 50 % par l'adjonction du sérum de sujet traité (46 unités au lieu de 115), tandis que celle de broyats de mâles ne diminue que de 20 % (411 unités au lieu de 515).

Ces trouvailles représentent en fait le seul élément positif connu jusqu'à présent, pour aborder le mode d'action biochimique du CIBA 32644-Ba.

De plus chez 5 malades traités présentant la tare déficiente en G6PD, aucun phénomène d'hémolyse ne fut observé ; en outre, sur plus de 2.000 cas traités, où l'incidence d'une déficience en G6PD peut être estimée à au moins 15 %, aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté.

2° *Eosinophiles* (32)

De différentes études sur les variations du taux des éosinophiles (32, 42, 76) chez les bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba, il en ressort les faits suivants :

- Les taux élevés d'éosinophiles avant le traitement ont tendance à s'abaisser à jour 7 du traitement, pour remonter au taux de départ et le dépasser 3 à 6 semaines plus tard. La normalisation sera alors pratiquement obtenue entre les 2^{ème} et 5^{ème} mois.
- Les taux bas d'éosinophiles avant le traitement s'élèvent de façon importante jusque vers les 3^{ème} à 6^{ème} semaines, pour se normaliser 2 à 4 mois après le début du traitement.

Les taux relatifs et absolus d'éosinophiles sont parfois impressionnants, allant jusqu'à 70-80 % des leucocytes dans quelques cas, soit 15.000 à 35.000/mm³.

L'injection d'ACTH ne modifie aucunement le taux des éosinophiles.

Ces observations chez les schistosomiens traités ne se retrouvent pas chez les amibiens soumis au même traitement. Ainsi il paraît bien s'agir d'une réaction due à la lyse des schistosomes, donc à un phénomène se passant au niveau des relations hôte/parasite.

DODIN (32), par leucoconcentration de sujets ayant 35.000 éosinophiles/mm³, a obtenu des culots de centrifugation riches en éosinophiles ; ils ont servi à préparer des sérums de lapins anti-éosinophiles.

Résultats

- A l'immunoélectrophorèse on trouve 6 bandes de précipitation antigènes/anticorps entre le sérum antiéosinophile et la purée d'éosinophiles.
- Avec un extrait de *S. mansoni* adultes, le sérum antiéosinophile présente 3 bandes de précipitation.
- Contre un sérum de lapin antischistosome adulte, le sérum antiéosinophile précipite sous forme de 2 bandes antigènes/anticorps.
- Le sérum antiéosinophile donne également une bande de précipitation contre un sérum anticercaire *S. mansoni*.

Les sérums de départ des mêmes lapins n'avaient donné aucune bande de précipitation.

D'après DODIN, les polynucléaires éosinophiles sont un complexe antigènes/anticorps ; le sérum antiéosinophile contient des anticorps antiparasite adulte et des anticorps d'anticorps parasitaire (anticorps anti-adulte et anti-cercaire).

VII. Etudes cliniques

La première étude d'application du CIBA 32644-Ba (75) a visé 2 buts :

Mise en évidence de l'activité antischistosomienne sur *S. haematobium*.

Tolérance du produit aux doses actives.

Ce pas franchi, il s'agissait d'étudier plus avant la relation dose/activité sur les différentes souches schistosomiennes humaines, sur les différentes formes d'amibiase, sur les éventuelles incidences toxiques du produit.

Comme base indicative, pour orienter le sens des recherches cliniques chez les premiers malades traités, il fut tenu compte des effets secondaires trouvés chez les animaux soumis à un surdosage et ce que la littérature nous apprend sur des corps chimiques plus ou moins voisins :

Aminonitrozole (Tritheon), 2 amino-5-nitrothiazol (Enheptin), amido-nitrothiazol, métronidazol (Flagyl), acétylamino-2-nitro-5-thiazol, les nitrofuranes (Furaladone, Altafur, Furadantine, Nitrofurazone, Furazolidone) (4, 14, 18, 19, 20, 21, 23, 41, 49, 64, 69, 95, 109, 115, 116, 125, 127).

En récapitulant tous les effets secondaires observés, même ceux qui sont signalés comme occasionnels ou hypothétiques, nous ob-