

Transaminases et rôle du filtre hépatique lors du traitement au CIBA 32644-Ba

Autor(en): **Lambert, C.R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

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

Heft (9): **Thérapeutique nouvelle de la Bilharziose et de l'amibiase :
Symposium de Lisbonne 2 au 4 Juin 1965**

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-311353>

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.

Transaminases et rôle du filtre hépatique lors du traitement au CIBA 32644-Ba

C. R. LAMBERT *

Revenir à l'étude des transaminases et à certains faits, que nous avons étudiés avec FAIGLE sur le métabolisme du CIBA 32644-Ba, me paraissent déboucher sur une interprétation qui n'est pas dépourvue d'intérêt.

1. *Transaminases*

Chez le schistosome, différents enzymes ont pu être mis en évidence, en particulier des transaminases (2-3-4-5-12-22-24). On pouvait supposer que la lyse des schistosomes, sous l'influence d'un agent antiparasitaire actif, provoquerait une augmentation appréciable de l'activité transaminasique du sérum (19) ; cette idée séduisante, qui laissait supposer qu'on disposerait d'un test d'efficacité thérapeutique simple et précoce, est en contradiction flagrante avec ce que nous avons observé chez les schistosomiens traités au CIBA 32644-Ba (15) et avec ce que PAUTRIZEL (19), ABDALLA (1) et ELKIS (8) ont observé chez des témoins non parasités, traités à l'antimoine trivalent.

Les processus de transamination existent surtout dans le muscle, le myocarde, le foie et le rein. La cytolysse de ces tissus libère les enzymes qui apparaîtront alors en quantité augmentée dans le sang circulant. Dans la bilharziose expérimentale de la souris et du lapin, une augmentation fugace de l'activité transaminasique, vers la 6^e semaine après l'infestation, fut mise en évidence par GARSON (10) pour *Schistosoma mansoni*, par MAKATO-KURATA (18) pour *Schistosoma japonicum* ; elle est interprétée comme une cytolysse hépatique, due à la nécrose réactionnelle au voisinage des nodules qui se développent autour des œufs embolisés dans les capillaires du foie.

* Laboratoires CIBA, Bâle.

Généralement l'activité transaminasique du sérum des bilharziens est à un taux normal ou un peu élevé. Les taux de nos 14 schistosomiasés urinaires s'étagèrent de 43 à 148 pour la SOGT et de 30 à 94 pour la SGPT. Dans l'abcès amibien du foie, PAYET (20) avait dans 3 cas une SOGT de 93 à 220 et une SGPT de 83 à 180, alors qu'un cas de BOIVIN, cité par PAYET (20), et 12 cas sur 15 de JARUMILINTA (14) avaient des taux normaux.

Les dérivés trivalents de l'antimoine produisent en cours et après traitement antibilharzien une élévation parfois sérieuse du taux des transaminases, 20/20 à 500/580 pour les SOGT/SGPT dans un cas de PAUTRIZEL (19) traité au dimercaptosuccinate d'antimoine sodique. Ce même auteur a signalé une élévation de 20/20 à 150/100 chez un témoin non parasité, avec le même traitement, fait confirmé par ABDALLA (1) et par ELKIS (8).

On peut dès lors admettre que l'élévation du taux des transaminases, lors du traitement stibié, est due à l'antimoine trivalent lui-même, par cytolysé hépatique ou éventuellement musculaire et non à la lyse parasitaire. Cette conclusion est amplement confirmée par ce que nous avons observé sur les nécroses hépatiques des souris infestées par *Schistosoma mansoni* et traitées au tartre émétique (16). En plus la lyse parasitaire, lors du traitement de 14 bilharziens urinaires au CIBA 32644-Ba, provoqua une baisse du taux des transaminases dès la fin du traitement, baisse encore plus nette 6 semaines après la fin du traitement (15).

La moyenne des valeurs pour la SOGT fut de :

90, avant traitement
51, de suite après traitement
38, 6 semaines après traitement.

La moyenne des valeurs pour la SGPT fut de :

57, avant traitement
31, de suite après traitement.
23, 6 semaines après traitement.

Ainsi, la lyse des schistosomes ne provoque pas d'élévation du taux des transaminases, au contraire, alors que l'antimoine trivalent est responsable de cette augmentation, sans qu'un relai parasitaire soit nécessaire. La lyse des schistosomes, lors du traitement au CIBA 32644-Ba, nous paraît amplement démontrée par les résultats thérapeutiques d'une part, les études immunologiques de DODIN (6) d'autre part.

2. *Faits expérimentaux observés*

Expérimentalement avec FAIGLE (9), nous avons tenté de mettre en évidence les relations entre l'activité antiparasitaire et la concentration en substance libre, non métabolisée, dans le sang des animaux traités. Chez le rat et le lapin, traités une fois 3 et 6 h avant le prélèvement de sang, nous avons prélevé en même temps le sang dans la veine porte et dans la veine cave inférieure. Pour l'étude d'activité, nous avons utilisé l'inhibition *in vitro*, sur une souche de *Trichomonas foetus*, de différentes dilutions des sérums. Pour l'évaluation biochimique, nous avons traité les animaux avec le produit marqué C¹⁴ et la radioactivité totale fut mesurée ; les mêmes sangs servirent également à l'estimation quantitative du produit non métabolisé par la méthode de dilution des isotopes. En plus, nous avons comparé sur les schistosomes l'absorption *in vitro* de la substance non dégradée marquée C¹⁴ à l'absorption des métabolites.

Les *résultats* de ces essais sont absolument clairs et concordants :

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 pour démontrer que le sang porte contient plus de substance non métabolisée et est plus actif que le sang périphérique. Comme en plus l'activité de l'urine d'animaux traités est relativement faible, si on la teste *in vitro* sur *Trichomonas foetus*, et que les schistosomes n'absorbent pratiquement que la substance non dégradée, on a de bons arguments pour admettre que l'activité antiparasitaire existe au niveau de la substance elle-même et non de 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 n'utilise que la substance non dégradée pour être atteint dans ses fonctions vitales.

D'autre part la résorption, mesurée par la radioactivité totale du sérum après prise d'une dose uniforme de CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴, révèle des différences individuelles marquées ; chez 4 volontaires, 2 blancs et 2 noirs, les taux sanguins furent 2-3 fois plus élevés chez les premiers que chez les seconds ; cette différence n'est pas nécessairement raciale, mais pourrait être liée à une infestation ankylostomienne par exemple.

3. *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 variations observées au niveau du produit non métabolisé ; or la radioactivité totale du sang porte et celle du sang périphérique sont pratiquement identiques et 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 deux 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 semblent jouer qu'un rôle très mineur dans le déterminisme activité/toxicité. L'apparition d'une trichomoniasis urinaire après traitement au CIBA 32644-Ba et l'inactivité thérapeutique sur des amibes intestinales sensibles, vivant en symbiose dans la lumière intestinale, faits signalés par POWELL (21), indiquent que la substance n'arrive pas sous sa forme active à toucher ces parasites. Les métabolites urinaires et ce qui reste du CIBA 32644-Ba dans le bol alimentaire sont incapables d'exercer leur action antiparasitaire.

Les effets secondaires et 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, sous sa forme non dégradée.

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 avoir théoriquement une activité antiparasitaire appréciable, avec de faibles doses thérapeutiques ou l'apparition d'effets secondaires avec des doses normales. C'est en effet dans les 3 cas d'abcès amibien du foie, où les taux des trans-

aminases étaient les plus élevés, que JARUMILINTA (14) a observé les effets secondaires les plus importants.

Le fait que la concentration sanguine en substance active est justement la plus élevée là où elle doit exercer son action anti-parasitaire indique peut-être pourquoi l'activité est si bonne pour une tolérance convenable et pourquoi le premier signe avertisseur et le plus fidèle d'un surdosage se manifeste par la crampe intestinale.

GRETILLAT (11) a observé chez les ovins et les caprins, que le foie des animaux hautement infestés à *Schistosoma curassoni* était dur, scléreux. Les animaux traités avec 25 mg/kg/jour, par voie orale, pendant 10 jours, et autopsiés 1 mois après le traitement, montrent une nette régénérescence des lésions hépatiques. L'un des cas d'abcès amibiens du foie de JARUMILINTA (14), celui justement dont le taux des transaminases était élevé, a fait un syndrome de météorisme abdominal douloureux, proche d'une subocclusion, syndrome qui s'est d'ailleurs dissipé après ponction de 200 ml de pus et malgré la poursuite du traitement. Les arguments sont ainsi en faveur de la non-hépatotoxicité du traitement, mais d'un empêchement d'une métabolisation normale du nitrothiazolyl-imidazolidinone quand le foie est fonctionnellement déficient.

L'accumulation élective, exclusive même de la substance dans les parasites et leurs œufs, ou dans les zones inflammatoires autour des abcès amibiens (9 et 13), pourrait expliquer son action anti-parasitaire relativement spécifique. Le chimiotropisme pour le vitellogène des schistosomes, précurseur protéinique de l'albumine ovulaire, mérite aussi d'être mentionné.

Les risques d'un *surdosage thérapeutique* paraissent minimes et 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 maladies auxquelles on s'adresse et des traitements classiques qu'on leur oppose ; en effet des doses totales de 250 à 360 mg/kg (17 et 23) ont été relativement bien supportées, alors que 125 à 175 mg/kg représentent déjà des doses totales pleinement actives (15, 7).

Résumé

Le taux des transaminases SOGT/SGPT, contrairement à ce qui se passe avec les dérivés trivalents de l'antimoine, n'est pas influencé par le traitement au CIBA 32644-Ba.

Le sang porte possède une radioactivité totale, après ingestion de CIBA 32644-Ba marqué C¹⁴, 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. Les schistosomes n'absorbant pratiquement que la substance non dégradée, les arguments présentés concluent que la substance non dégradée possède l'activité antiparasitaire et que les métabolites sont inactifs.

Un essai d'interprétation sur le rôle du filtre hépatique dans la dégradation du CIBA 32644-Ba est présenté.

Summary

In contrast with the trivalent derivatives of antimony, preparation CIBA 32644-Ba does not affect the levels of SGOT and SGPT.

Following ingestion of CIBA 32644-Ba labelled with C¹⁴, the total radioactivity of the portal blood is equal to that of peripheral blood taken at the same time from the inferior vena cava. The portal blood, however, contains 3-4 times as much non-metabolised substance as the peripheral blood, and its biological activity against *Trichomonas* is markedly greater. Since virtually only the non-metabolised substance is absorbed by the schistosomes, it may be concluded from the facts put forward that the antiparasitic activity is attributable to the non-metabolised substance and that the metabolites are inactive.

An attempt has been made to define the role played by the liver in the metabolism of CIBA 32644-Ba.

Références

1. ABDALLA, A., SHAKIR, M., HAMANSY, A., ALI, I. M. & TAWFIK, J. (1964). Changes in serum transaminase levels during treatment of bilharziasis with Tartar emetic. — *J. Egypt. Med. Assoc.* 47, 52.
2. BUEDING, E. (1952). Acetylcholinesterase activity of *Schistosoma mansoni*. — *Brit. J. Pharmacol.* 7, 563.
3. BUEDING, E. & MACKINNON, J. A. (1955). Hexokinase of *Schistosoma mansoni*. — *J. Biol. Chem.* 215, 495.
4. BUEDING, E. & MANSOUR, J. M. (1957). The relation between inhibition of phosphofructokinase activity and the mode of action of trivalent organic antimonials on *Schistosoma mansoni*. — *Brit. J. Pharmacol.* 12, 159.
5. DODIN, A., CAPRON, A. & BRYGOO, E. R. (1960). Enzymes de *Schistosoma mansoni*. Mise en évidence qualitative d'une histamino-oxydase et d'une succino-déhydrogénase chez le cercaire *in vivo* et le *Schistosoma in vitro*. — *C. R. Soc. Biol.* 154, 575.
6. DODIN, A., RATOVDRAHETY, MOREAU, J. P. & RICHAUD, J. (1965). Etude immunologique de Bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba. — *Communication Soc. Immunologie*, mars 1965.
7. DODIN, A., BRYGOO, E. R., LAMBERT, C. R., RATOVDRAHETY & MOREAU, J. P. Activité du CIBA 32644-Ba sur l'élimination des œufs de *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium*. — A publier.

8. ELKIS, H., MEIRA, D. A. & NETO, A. V. (1962). Avaliação da toxicidade de antihelmínticos através da determinação da taxa sérica de transaminase glutâmico-oxalacética. — *Rev. Hosp. Clin.* 17, 114.
9. FAIGLE, J. W., HESS, R. & LAMBERT, C. R. En préparation.
10. GARSON, S., DURAN, A. & WILLIAMS, J. S. (1957). Alterations in serum glutamic oxalacetic transaminase in the course of experimental *schistosomiasis mansoni*. — *J. Parasitol. Suppl. Oct.* 43, 27.
11. GRETILLAT, S. (1965). Valeur schistosomicide d'un nouveau dérivé aminonitrothiazole, le CIBA 32644-Ba. — *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 18, 59.
12. HENION, W. F., MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. (1955). The immunological specificity of lactic deshydrogenase of *Schistosoma mansoni*. — *Exp. Parasitol.* 4, 50.
13. HESS, R. Communication personnelle, 1965.
14. JARUMILINTA, R. Rapport interne CIBA, 1965.
15. LAMBERT, C. R. & CRUZ FERREIRA, F. S. (1965). Résultats du premier essai thérapeutique de la bilharziose vésicale par le CIBA 32644-Ba. — *Bull. Org. mond. Santé* 32, 73-82.
16. LAMBERT, C. R. (1964). Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infections with a nitro-thiazole derivative, CIBA 32644-Ba. — *Annals of Trop. Med. and Parasitol.* 58, 292.
17. LARIVIÈRE, M.: Communication personnelle, 1965.
18. MAKATO-KURATA. (1963). Pathological physiology of schistosomiasis japonica. — *The Kurume Med. J.* 10, 137.
19. PAUTRIZEL, R., TRIBOULEY, J. & DURET, L. (1963). L'activité transaminasique du sérum chez des sujets bilharziens avant et après traitement par le dimercapto-succinate d'antimoine sodique. — *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 56, 992.
20. PAYET, M., LINHARD, P., PÈNE, P., SANKALÉ, M. & BIRAM-DIOP. (1962). A propos de 164 dosages de transaminase chez 68 malades atteints d'affections hépatiques. — *Méd. Afrique Noire* 11, 29.
21. POWELL, S. J. Communication personnelle, 1965.
22. ROBINSON, D. L. H. (1961). Phosphatases in *Schistosoma*. — *Nature* 191, 473.
23. DA SILVA, R. Communication personnelle, 1965.
24. TIMMS, A. R. & BUEDING, E. (1959). Studies of proteolytic enzyme from *Schistosoma mansoni*. — *Brit. J. Pharmacol.* 14, 68.