Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 23 (1966)

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

Artikel: Étude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba

Autor: Dodin, A. / Ratovondrahety / Moreau, J.P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-311354

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Étude immunologique de bilharziens traités par le CIBA 32644-Ba

A. DODIN *, RATOVONDRAHETY **, J. P. MOREAU *** et J. RICHAUD *

Plus de cent cinquante millions d'individus dans le monde sont atteints de bilharziose. Certains en souffrent et en meurent, d'autres sont des porteurs sains, disséminateurs d'œufs et réservoirs de la maladie.

Le problème du diagnostic est loin d'être résolu. La mise en évidence de l'œuf dans les selles ou dans les urines reste la clef de voûte du diagnostic. De nombreuses réactions sérologiques ont été proposées, l'immunoélectrophorèse par J. BIGUET et A. CAPRON (1), la déviation du complément et la conglutination par R. PAUTRIZEL et al. (6-7), l'immunofluorescence par E. H. SADUN et al. (8).

Le diagnostic établi, la décision thérapeutique a le choix entre de nombreux médicaments dont les critères d'efficacité ne peuvent être dégagés que par une étude statistique poursuivie pendant plusieurs années, des sujets traités.

Au cours des essais d'un médicament de formule nouvelle en ce qui concerne les bilharzioses (déjà utilisé avec succès par C. L. LAMBERT [3] dans la bilharziose urinaire), le CIBA 32644-Ba ou 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone, nous avons suivi par double diffusion en gélose (DDG) et par analyse immunoélectrophorétique (AIE) les perturbations du sérum qu'entraîne la prise du médicament. Cette étude a été complétée par l'étude électrophorétique des protéines du sérum et par celle des modifications de l'éosinophilie sanguine qui fera l'objet d'un travail ultérieur.

---

* Institut Pasteur, Tananarive, Madagascar.

** Hôpital Befelatanana, Tananarive, Madagascar (Directeur : Dr Ranaivojaona).

*** Service de Santé de l'Armée Malgache, Tananarive, Madagascar (Directeur : Médecin Colonel Poyet).

Matériel et méthode

Les malades

Nous avons traité tout individu présentant des œufs de bilharzies dans les selles ou dans les urines. Les œufs ont été comptés par gramme de selles ou par 10 ml d'urines. Pour chaque sujet mis en traitement, nous avons fait un hémogramme complet et une numération des éosinophiles, évalué la vitesse de sédimentation et nous avons prélevé 10 à 15 ml de sang pour examen sérologique.

Ces examens ont été faits au jour J+0 (sérum A), J+7 (sérum B), J+15 à J+22 (sérum C), J+40 à J+50 (sérum D), J+90 à J+99 (sérum E), J+107 et au-delà (sérum F) [1].

Le médicament

Il a été administré à la dose de 25 mg par kilogramme de poids et par jour durant 7 jours. Les résultats feront l'objet d'un travail ultérieur [2]. Disons cependant qu'au bout de 3 mois et pour 92 individus, nous n'avons qu'une seule rechute et que l'efficacité semble identique dans la bilharziose urinaire et dans la bilharziose rectale. Les différents sérums recueillis ont été soumis d'abord à la double diffusion en gélose selon la technique d'OUDIN (5) modifiée par OUCHTERLONY (4). L'analyse immunoélectrophorétique (AIE) a été faite ensuite, selon la variante simplifiée par SCHEIDEGGER (9) de la technique de GRABAR et WILLIAMS (2), avec un appareil Polyphor [3] (lame de verre porte objet 72/26, tampon véronal pH 8,2 6 volts/cm pendant 120 minutes). Les précipitations sont faites en chambre climatisée à 19° durant 48 heures pour les lames d'AIE et 6 jours pour les boîtes de DDG. Boîtes et lames gélosées sont ensuite séchées et colorées ce qui permet une bonne conservation des films.

Les antigènes

Ce sont des broyats de *Schistosoma mansoni* adultes, délipidés par l'acétone, lyophilisés et repris en eau distillée à la concentration de 1,5% de poudre sèche. Nous avons vérifié l'efficacité de nos

---

[1] Les difficultés et les désagréments imposés par la récolte des sérums font que nous n'avons pu imposer de dates fixes pour ces prélèvements et nous sommes redevables aux malades de leur assiduité, à venir se faire ponctionner aux dates qui leur ont été les plus favorables, ce qui se traduit dans la récolte de nos sérums par des zones de groupement.

[2] Nous remercions les Dr Lambert et Schoeller des Laboratoires CIBA de leur aide au cours de ces différents travaux.

[3] Travail effectué avec l'aide en matériel de la Direction des Recherches et Moyens d'essais, 7 rue de la Chaise, Paris VII.

techniques et de nos antigènes, grâce à des antigènes de référence (lyophilisats et extraits antigéniques en ClNa 0,018 M) et grâce à un sérum de lapin antischistosome de souris[4]. Les résultats étant sensiblement identiques à ceux que donnent les antigènes de référence, nous avons entrepris l'étude des sérums des différents sujets.

Résultats (diagrammes I et II)

1. Sérums A

Ces sérums ont été prélevés immédiatement avant le traitement et devraient permettre de rendre compte de la présence d'anticorps précipitants dans le sérum des sujets de tout âge présentant des œufs de schistosomes dans les selles ou dans les urines.

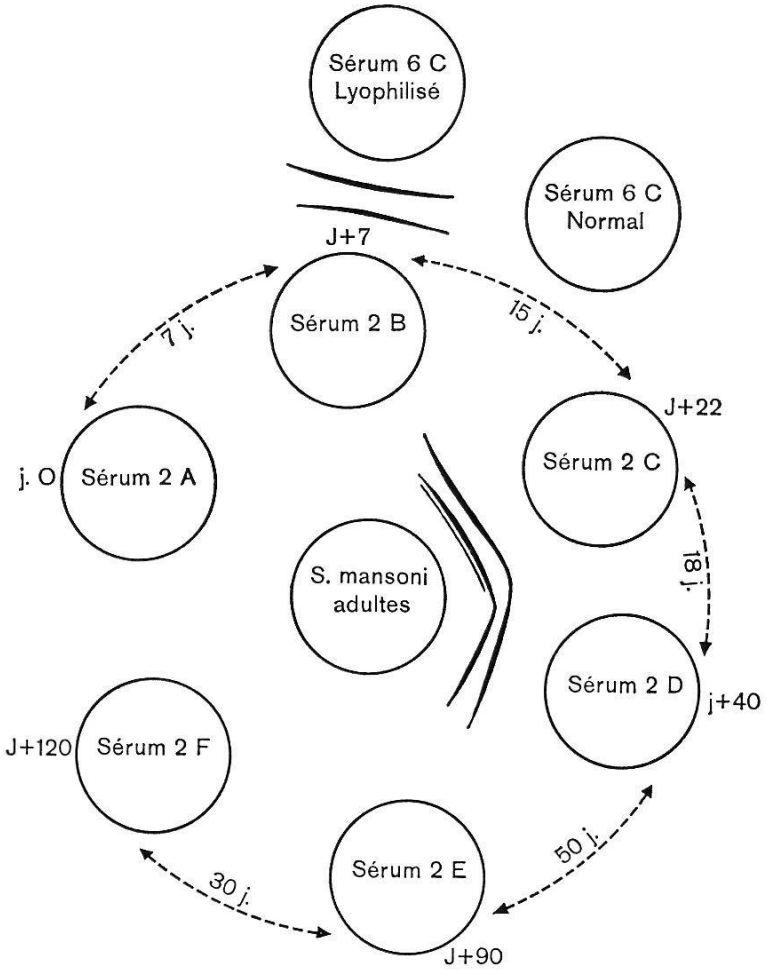

Diagramme I. Il s'agit de la précipitation par double diffusion en gélose des sérums du malade No 6 aux différents temps du traitement. En A et B, il n'y a pas d'anticorps contre l'extrait bilharzien. En B, par contre, présence d'antigènes circulants qui réagissent contre le sérum C du même malade et contre le sérum C d'un autre malade (No 2). Le sérum 2C concentré par lyophilisation montre 2 bandes de précipitation alors que le sérum 2C normal non concentré ne révèle qu'une bande faible.

---

[4] Ces produits nous ont été aimablement adressés par les Prof. J. Biguet et A. Capron de la Faculté de Médecine de Lille.

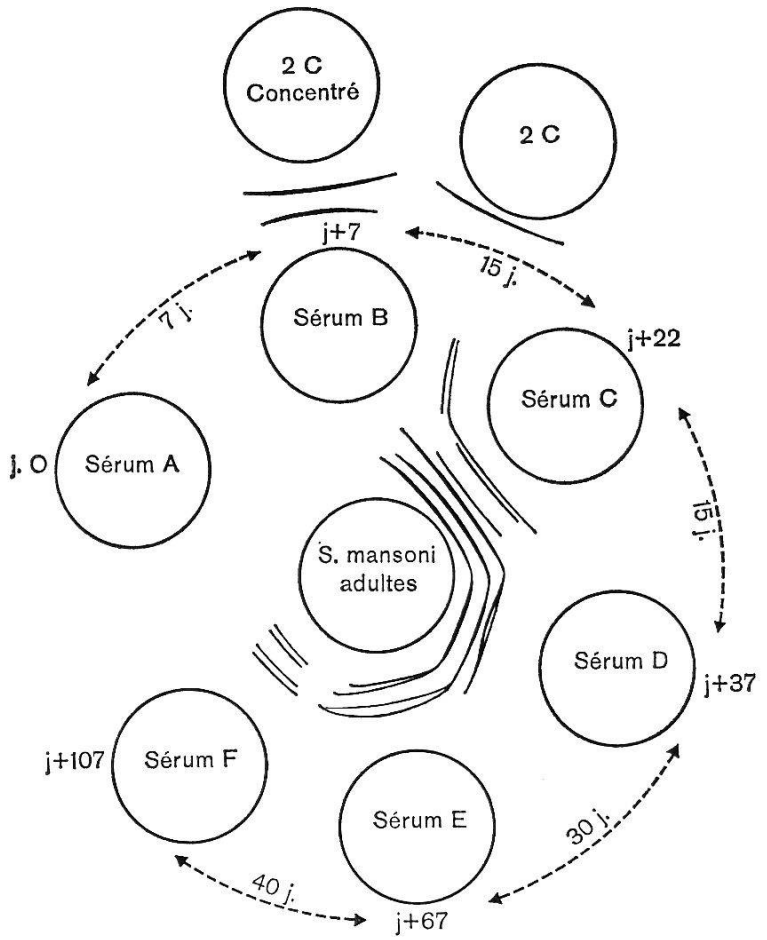

Diagramme II. Il s'agit de la précipitation par double diffusion en gélose des sérums du malade N° 2 aux différents temps du traitement. En A et B il n'y a pas d'anticorps contre l'extrait bilharzien. En B, par contre, le sérum du malade 6C riche en anticorps permet la mise en évidence de deux bandes précipitantes, ce que ne permet pas le sérum 6C normal non lyophilisé, ni le sérum homologue 2C. Ce même sérum 2C montre trois bandes précipitantes contre l'extrait bilharzien. Ces bandes anticorps ont disparu après 90 jours.

a) Malades atteints de bilharziose à *Schistosoma mansoni.*

Quatre-vingt-six sérums ont été étudiés par double diffusion en gélose et analyse immunoélectrophorétique. Cinq seulement de ces sérums, soit 5,8 % présentaient des anticorps précipitants. Trois donnaient 2 bandes de précipitation ; les deux autres une seule bande. Les cinq malades étaient âgés de 3 à 12 ans (pour un total de 18 enfants de moins de 15 ans). Trois avaient comme caractère commun de présenter une hépato-splénomégalie.

b) Malades atteints de bilharziose à *S. haematobium.*

Le sérum d'un seul malade sur 58 examinés, soit 1,6 %, donnait une bande de précipité. Il s'agissait d'un enfant de 12 ans.

2. Sérums B

Ces sérums ont été prélevés à J+7, dernier jour du traitement.

a) Malades atteints de bilharziose à *S. mansoni.*

Paradoxalement, un seul sérum sur 86 s'est montré positif par double diffusion en gélose et analyse immunoélectrophorétique. Ce sérum présentait à J+0 deux bandes de précipité ; il n'en présentait plus qu'une à J+7 et les 4 autres sérums positifs à J+0 étaient négatifs à J+7.

b) Malades atteints de bilharziose à *S. haematobium.*

Aucun sérum sur 58 éprouvés par DDG et AIE n'a manifesté d'anticorps précipitants et celui qui était positif à J+0 était devenu négatif.

3. Sérums C

Ces sérums C ont été prélevés entre le 15e et le 22e jour après le début du traitement.

a) Malades atteints de bilharziose à *S. mansoni.*

Cinquante-et-un des soixante-six sérums étudiés après ce laps de temps, soit 78,4%, avaient acquis des anticorps précipitants, révélables par nos méthodes d'analyse. Quinze étaient sans anticorps.

b) Malades atteints de bilharziose à *S. haematobium.*

Dix-huit sérums sur 25 avaient acquis des anticorps précipitants. Les sérums les plus riches donnaient en DDG six bandes, dont quatre seulement étaient mises en évidence par AIE dans nos conditions d'expérience. Les sérums les moins riches donnaient deux bandes de précipitation.

4. Sérums D

Ces sérums ont été prélevés entre les jours J+37 et J+50 après le début du traitement. Tous les malades ne se sont pas présentés au contrôle du 40e jour ; certains sont encore en cours de surveillance.

a) Malades atteints de bilharziose à *S. mansoni.*

Quarante-et-un des quarante-cinq sérums, soit 91%, présentaient des bandes de précipitation.

b) Malades atteints de bilharziose à *S. haematobium.*

Deux sérums sur deux expertisés donnaient des bandes de précipitation. L'expérimentation sur les bilharziens urinaires ayant débuté plus tardivement, les malades n'en sont encore qu'au prélèvement J+15 à J+22.

De tous les sérums positifs, ceux du groupe D étaient les plus riches, avec 6 à 8 bandes de précipitation en DDG et cinq bandes par AIE. Trois des quatre sérums négatifs du sous-groupe a *(S. mansoni)* ont vu disparaître leurs bandes vers le 50e jour ; le quatrième n'a jamais été positif.

5. Sérums E

Il s'agit de sérums prélevés le 90e et 99e jour après le début du traitement.

a) Malades atteints de bilharziose à *S. mansoni.*

Seize sérums sur vingt-huit, soit 61,5%, présentaient des anticorps précipitants. Douze sérums sont devenus négatifs avant le 99e jour.

b) Malades atteints de bilharziose à *S. haematobium.*

Le sérum d'un seul malade suivi jusqu'à ce jour était devenu négatif entre le 50e et le 99e jour.

6. Sérums F

Ces sérums ont été prélevés à partir du 107e jour après le début du traitement. Les malades sont encore peu nombreux et nous avons vérifié à ce jour onze seulement des bilharziens à *S. mansoni.* Deux présentaient encore des anticorps, neuf étaient devenus négatifs. Les deux bandes de précipité retrouvées étaient faibles et visibles seulement par DDG.

Nous résumerons ces différentes observations en étudiant le cas d'un enfant de 11 ans doublement parasité. Ce jeune malade a contracté sa bilharziose urinaire sur la Côte Nord à l'âge de 6 ans et sa bilharziose rectale sur la Côte Est deux ans après. Il ne présente aucun anticorps précipitant dans le sérum A, ni dans le sérum B. Il présente 4 bandes de précipitation dans le sérum du 17e jour et cinq bandes dans celui du 39e jour. Deux bandes sont retrouvées dans le sérum du 120e jour.

Nous avons vérifié par électrophorèse sur papier le comportement des différentes protéines sériques dans les différents sérums A, B, C, D et E (6 heures sous 2 volts, papier Watman n° 1, bandes de 28/4, dépôt de 2 cm sur cuve Elphor et Polyphor en tampon véronal et véronal sodique, pH 8,6 ; coloration au bleu de bromophénol). Des premiers résultats acquis, les 8 malades les plus typiques ayant été examinés, il ressort que les sérums C et D ont tous une augmentation importante des gamma globulines correspondant à l'apparition des bandes de précipité.

Les sérums E retrouvent une teneur normale en gamma globulines après 95 jours. Les albumines subissent des variations inverses, semble-t-il ; mais des conclusions valables ne pourront être tirées que par l'étude d'un très grand nombre de sérums aux différents temps du traitement.

Discussion

Il est remarquable de constater que seulement 5,8 % (sur 86) des bilharziens à *S. mansoni* et 1,6 % des bilharziens à *S. haematobium* (sur 56), présentent des anticorps précipitants dans leur sérum A. Du quinzième au vingt-et-unième jour après le début du traitement, 78,4 % des bilharziens rectaux ont acquis des anticorps précipitants avec l'antigène *S. mansoni* et 72 % des bilharziens urinaires présentent des anticorps précipitants avec les extraits de *S. mansoni* adultes.

Le nombre des malades produisant des anticorps précipitants antibilharziens augmente pour atteindre un maximum entre le 37e et le 50e jour après le début du traitement (91 % pour les malades atteints de bilharziose rectale). A partir du 95e jour les sérums positifs sont de moins en moins nombreux : 61,5 % du 95e au 106e jour, 20 % à partir du 130e jour.

Un second phénomène précoce et transitoire a retenu notre attention : la disparition des anticorps à J+7. En effet, l'anticorps circulant, présent avant traitement chez certains enfants, disparaît transitoirement sauf dans un cas où le sérum était particulièrement riche en anticorps (2 bandes importantes).

Les anticorps produits en cours de traitement, ou spontanément présents dans le sérum, subissent des modifications du nombre des anticorps précipitants. Avant traitement, les sérums A présentent une à deux bandes, après traitement, les sérums C, 4 à 6 et les sérums D, 6 à 8. Les sérums E ne présentent plus que deux à trois bandes faibles et seulement estompées pour les sérums F.

Il semble que le traitement a le même effet qu'une injection d'antigène.

Nous avons vérifié sur deux sujets porteurs de microfilaires de *Wuchereria bancrofti* que le médicament n'avait par lui-même aucune action antigénique (et aucune action filaricide d'ailleurs), en contrôlant les sérums à J+0, J+7, J+22, J+60 ; ces sérums furent trouvés constamment négatifs.

Il semble logique de conclure que sous l'effet du 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone, il y a libération d'antigènes en provenance du parasite, dans l'organisme infecté.

Nous avons essayé de mettre en évidence une ou plusieurs fractions antigéniques dans le sérum du 7e jour chez les sujets traités. La disparition des anticorps des sérums B (J+7), les mêmes sérums étant positifs au stade A (J+0) était en faveur de cette hypothèse.

Par double diffusion en gélose, il nous a été possible de mettre en évidence dans 26 sérums B des bandes de précipité provoquées par le sérum des mêmes malades, sérum C à J+22 et sérum D à J+50. Dans 12 cas, l'antigène pouvait être mis directement en évidence ; dans 14 cas, il nous a fallu concentrer le sérum. Dans les 26 cas, l'antigène mis en évidence dans le sérum B réagissait également avec les anticorps mis en évidence dans les sérums C et D d'autres individus traités et contre un sérum de lapin antischistosome de souris.

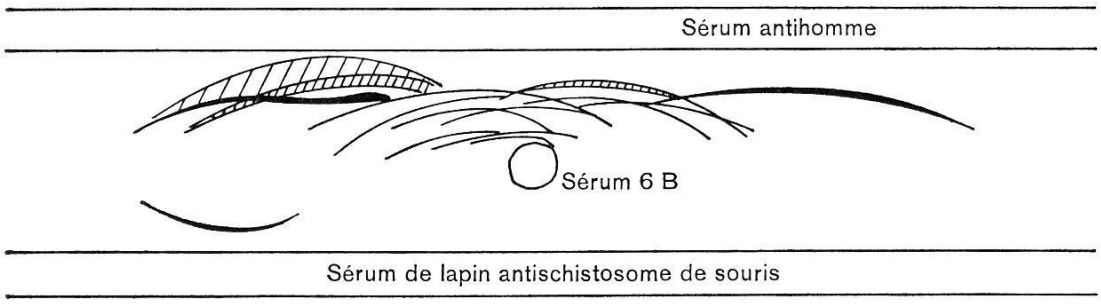

Diagramme III. Dans le puits central, sérum du malade No 6 recueilli au 7e jour du traitement (sérum 6B). — Dans la rigole supérieure, sérum antihomme de l'I. P. Paris. — Dans la rigole inférieure, sérum antischistosome de souris préparé sur lapin.

L'analyse immunoélectrophorétique nous a permis de localiser un antigène à migration rapide en avant ou au niveau des albumines (diagramme III). Cet antigène ne semble d'ailleurs pas être modifié en quantité. C'est ce qui ressort des électrophorèses sur papier. Il semble exister un second antigène à migration lente, plus difficile à mettre en évidence, dans le sérum B et qui migre en 5 heures en AIE.

Nous poursuivons l'isolement de ces fractions antigéniques et avons entrepris l'étude de l'identification des anticorps précipitants en fonction de la composition des schistosomes.

Conclusion

Par les techniques classiques de double diffusion en gélose et d'analyse immunoélectrophorétique, nous avons mis en évidence l'apparition et la disparition d'anticorps précipitants chez des sujets bilharziens au cours du traitement par le CIBA 32644-Ba. Présents chez un petit nombre de sujets bilharziens avant traitement, les anticorps précipitants apparaissent entre les 15e et 50e jours chez 91 % des sujets traités, pour diminuer et disparaître dans des délais relativement courts, de l'ordre de 130 jours.

Nous pensons qu'il faut voir dans ce phénomène une preuve de l'efficacité du médicament sur le parasite lui-même qui libère un certain nombre d'antigènes dans la circulation de l'hôte.

Un au moins de ces antigènes a pu être mis en évidence dans le sérum des malades au 7e jour du traitement.

L'adultération des schistosomes adultes va-t-elle jusqu'à leur destruction ? Seule la recherche des œufs dans les urines et dans les selles des individus traités et sortis des zones d'endémie, recherche poursuivie pendant des années, pourra faire conclure à la guérison totale.

Résumé

Les auteurs ont suivi au cours d'un traitement antibilharzien par le CIBA 32644-Ba l'apparition d'anticorps précipitants chez 91 % des malades traités pour bilharziose rectale. Ces anticorps apparaissent dans un délai de 15 à 50 jours et disparaissent vers le 130e jour. Au maximum de leur production, ce sont 6 à 8 bandes précipitantes qui sont trouvées par double diffusion en gélose et 4 à 6 par analyse immunoélectrophorétique. Un antigène circulant a pu être mis en évidence dans le sérum des sujets au 7e jour de traitement. L'évolution des anticorps semble identique au cours du traitement de la bilharziose à *S. haematobium*.

Summary

Using the classical methods of double diffusion in gelose and immunoelectrophoretic analysis, we were able to demonstrate the appearance and disappearance of precipitating antibodies in patients with rectal schistosomiasis treated with preparation CIBA 32644-Ba. These precipitating antibodies (al-

ready present in a few cases before treatment) appeared between the 15th and the 50th days of treatment in 91% of the patients, thereafter becoming fewer and disappearing within a relatively short space of time, i.e. towards the 130th day. At the height of their formation, 6-8 precipitation bands were revealed by double diffusion in gelose, and 4-6 by immuno-electrophoretic analysis. A circulating antigen was demonstrated in the patients' serum on the 7th day of treatment. The development of antibodies seems to be identical in the treatment of *S. haematobium* infections.

We believe this phenomenon proves that the compound is effective against the parasite itself, which releases a certain number of antigens into the circulation of the host.

It is uncertain whether the mature schistosomes are totally destroyed. Evidence of complete cure can only be obtained by a systematic search for eggs, continued over a number of years, in the urine and faeces of treated patients removed from endemic areas.

Références

1. BIGUET, J. & CAPRON, A. *in:* Congrès de Parasitologie de Rome, 21 au 26 septembre 1964.
2. GRABAR, P. & WILLIAMS, C. (1953). Biochim. Biophysic. Acta *10,* 193.
3. LAMBERT, C. L. *in:* Congrès de Parasitologie de Rome, 21 au 26 septembre 1964.
4. OUCHTERLONY, O. (1949). Acta Path. Microb. Scand. *26,* 507.
5. OUDIN, J. (1946). C. R. Acad. Sci. *222,* 115.
6. PAUTRIZEL, R., TRIBOULEY, J. & DURET, J. (1963). Ann. Inst. Pasteur *104,* 502.
7. PAUTRIZEL, R.; TRIBOULEY, J.; SZERNOVICZ, F. & DURET, J. (1964). Ann. Inst. Pasteur *107,* 863.
8. SADUN, E. H.; ANDERSON, R. I. & WILLIAMS, J. S. (1962). Bull. OMS *27,* 151.
9. SCHEIDEGGER, J. J. (1955). Inter. Arch. Allergy *7,* 103.