

# Activité expérimentale

Objektyp: **Chapter**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

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

Heft 1

PDF erstellt am: **22.07.2024**

## **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.

Dans des essais récents, on arrive aux mêmes conclusions chez des lapines traitées par voie orale avec 30 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba, du 6<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jours de la grossesse.

#### IV. Activité expérimentale

##### A. Etudes expérimentales d'activité sur les schistosomes (74)

###### *In vitro*

Le CIBA 32644-Ba est inactif sur la motilité des vers adultes, à des concentrations proches de la saturation (100  $\gamma$ /ml soit  $10^{-4}$ ) et le sérum de veau pur inactivé comme milieu, quand la durée de contact est de 24 à 48 heures. Il est également inactif sur les furcocercaires, à la même concentration dans l'eau et pendant la même durée de contact.

Par contre 1  $\gamma$ /ml, pendant une durée de contact de 100 heures, inhibe déjà la ponte ovulaire, alors que 10  $\gamma$ /ml, pendant le même temps, stoppent la ponte, tuent les femelles d'abord, puis les mâles. Si le même milieu contenant 10  $\gamma$ /ml est changé toutes les 2, 4, 6, 8, 12 ou 24 heures, les résultats ne varient pratiquement pas.

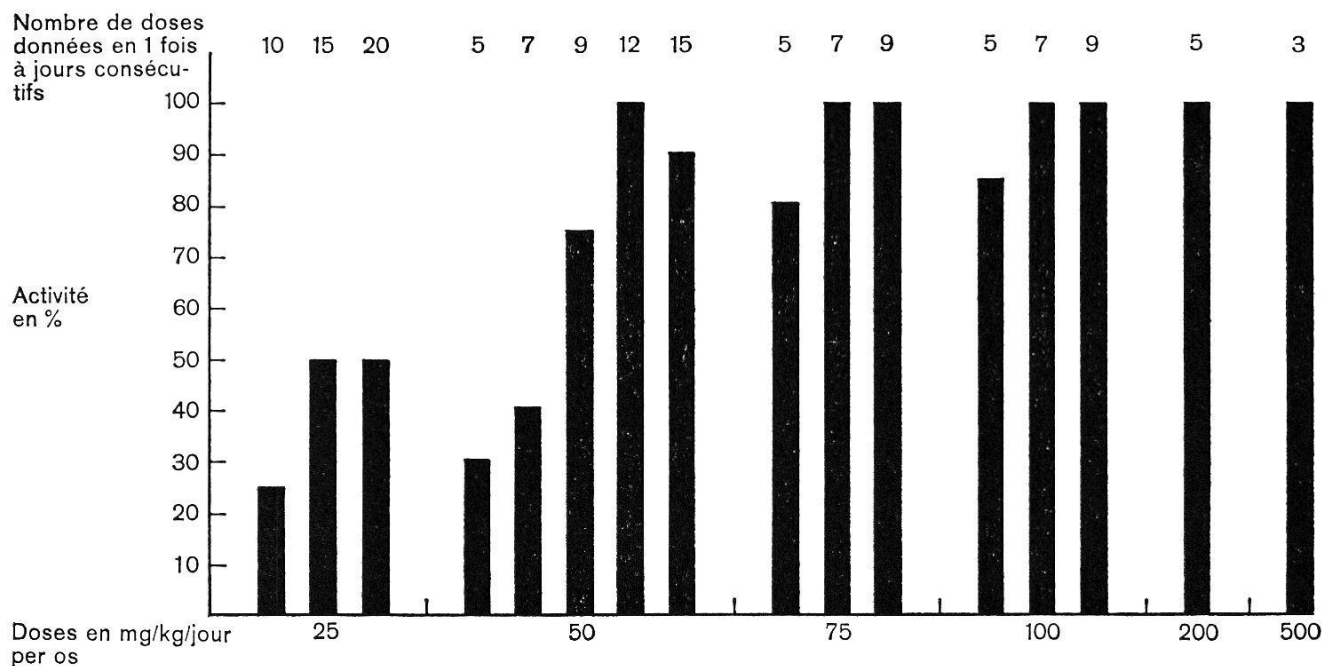
Le sérum, de lapins traités depuis 6 heures avec une seule dose de 500 mg/kg p.o., donne *in vitro* une activité correspondant à celle de 10  $\gamma$ /ml de substance pure dissoute dans le milieu. Ce dernier correspond à la formule :

Sérum de veau inactivé	30 %
Liquide de Hanks	50 %
Difco 199 normal	20 %
Pénicilline 100 unités/ml	
Streptomycine 1/25.000	

###### *In vivo*

Le tableau 5 résume l'activité du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* chez la souris par rapport à la dose. L'administration s'est faite par voie orale, au moyen d'une canule, à jours consécutifs. La substance a été donnée sous forme de suspension à 1 % dans le liquide physiologique, additionné de 0,1 % de Tween 80. Dans le calcul du pourcentage d'activité, il fut tenu compte du nombre de parasites vivants retrouvés dans le système porto-mésentérique. Il ne fut pas tenu compte des vers morts retrouvés dans le foie, mais naturellement de ceux qui étaient encore mobiles, soit dans la préparation du foie par écrasement, soit quand ils furent placés dans un milieu adéquat.

TABLEAU 5  
 Activité *in vivo* du CIBA 32644-Ba sur *Schistosoma mansoni* chez la souris



Nombre de vers retrouvés :

- 0 = aucun ver
- 1 = 1 à 3 vers
- 2 = 3 à 7 vers
- 3 = > 7 vers

Le calcul du pourcentage d'activité se fait en calculant la différence de la moyenne des indices de vers retrouvés chez les contrôles et de ceux retrouvés chez les animaux traités. Cette différence multipliée par 100 et divisée par la moyenne de l'indice des contrôles donne le pourcentage d'activité.

Donc : Moy. Ind. Contrôles — Moy. Ind. Animaux traités = Diff. Moy. Ind.

$$\text{Pourcentage activité} = \frac{\text{Diff. Moy. des Indices} \times 100}{\text{Ind. Moy. Contrôles}}$$

L'autopsie des animaux traités fut pratiquée 17 jours après le début du traitement.

Les doses pleinement actives chez la souris infestée par *S. mansoni* sont donc de :

- 75 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours consécutifs,
- 100 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours consécutifs,
- 200 mg/kg/jour p.o. pendant 5 jours consécutifs,
- 500 mg/kg/jour p.o. pendant 3 jours consécutifs.

*Activité de doses espacées sur S. mansoni de la souris*

Un essai comparatif d'application de 100 mg/kg p.o. une fois par jour, 1 fois tous les 2 jours, 1 fois tous les 3 jours et 1 fois tous les

4 jours a montré qu'au-delà de l'administration tous les 2 jours, on perdait l'action thérapeutique.

Pour déterminer la valeur réelle du rythme journalier par rapport au rythme à jour espacé, nous avons comparé l'effet de :

100 mg/kg  $\times$  5 : 5 jours de suite  
 100 mg/kg  $\times$  5 : 1 fois tous les 2 jours  
 50 mg/kg  $\times$  10 : 10 jours de suite.

L'étude a porté sur la ponte pendant 6 semaines et l'autopsie fut pratiquée 6 semaines après le début du traitement. Tous les animaux ont été testés séparément comme positifs à l'éclosion des miracides avant d'entrer dans l'essai.

### Résultats

100 mg/kg/jour sont plus actifs s'ils sont donnés pendant 5 jours de suite, que 5 fois à jours espacés ou que la même dose totale, étalée sur 10 jours consécutifs à raison de 50 mg/kg/jour.

#### *Action sur les schistosomules*

Des lots de souris ont été traités 2 heures avant d'être infestés, par une dose unique et par des doses appliquées pour la première fois 2 heures avant l'infestation et une fois par jour les jours suivants. D'autres lots ont été traités pour la première fois le 15<sup>ème</sup> jour après l'infestation et une fois par jour les jours suivants. Le contrôle a été fait 8 semaines après l'infestation. Les critères utilisés furent le test d'éclosion miracidienne et la présence d'une infestation à l'autopsie.

### Résultats

Dans ces essais, l'action antischistosomienne du CIBA 32644-Ba est pratiquement nulle sur les formes larvaires très jeunes, c'est-à-dire contemporaines de l'infestation et des jours qui suivent ; par contre les formes larvaires plus avancées (dès le 15<sup>ème</sup> jour après l'infestation) répondent à l'action thérapeutique du produit.

Il s'agit de *S. mansoni* qu'on pourra comparer avec *S. japonicum* (tableau 7) ; les schistosomules de ces derniers sont plus sensibles et répondent mieux au traitement.

#### *Activité sur des souris multiparasitées par S. mansoni*

Un groupe de souris fut infesté avec 30 cercaires lors d'une première infestation, puis avec environ 10 cercaires, 2 fois par semaine pendant 6 semaines.

Une première cure de  $10 \times 100$  mg/kg per os de CIBA 32644-Ba fut administrée 8 semaines après la première infestation, puis une deuxième cure 6 semaines après la première, aux mêmes doses.

### Résultats

La recherche des miracides au test d'éclosion fut toujours négative : de suite après la première cure, 2, 4 et 6 semaines après.

A l'autopsie après la première cure, on a retrouvé quelques vers vivants chez 4 animaux sur 9 (4/9).

A l'autopsie après la deuxième cure, il n'y avait plus aucun ver vivant dans le système porto-mésentérique (0/9). Seuls des parasites morts furent encore décelés dans le foie.

Il semble bien que si une première cure ne permet pas une guérison parasitologique absolue, lorsqu'on s'adresse à un parasitisme de différents âges, une deuxième cure assure alors l'élimination de tous les parasites. On peut penser que les schistosomules sont moins sensibles au produit que les vers adultes ; ceux qui ont échappé à un premier assaut thérapeutique capitulent à un deuxième, lorsqu'ils ont atteint un stade plus avancé de développement. Ils n'auraient ainsi pas acquis de résistance décelable au CIBA 32644-Ba.

### *Activité de faibles doses administrées pendant 3 mois chez des souris infestées par S. mansoni*

Deux groupes de 10 souris, infestées en même temps et avec le même « pool » de cercaires, ont été placés dans les mêmes conditions :

*1<sup>er</sup> groupe* : 25 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba a été ajouté à la nourriture, pendant 101 jours, 8 semaines après l'infestation comme premier jour de traitement, après contrôle positif d'éclosion miracidienne pour chaque animal.

*2<sup>ème</sup> groupe* : contrôle soumis aux mêmes conditions, mais sans adjonction de CIBA 32644-Ba à la nourriture.

### Résultats

*1<sup>er</sup> groupe* : 9/10 survivants, 106 jours après le début du traitement.

Éclosion miracidienne : 1 mois après le début du traitement, encore quelques miracides. Dès le 2<sup>ème</sup> mois négativation totale au test d'éclosion, de tous les parasites.

Autopsie au 106<sup>ème</sup> jour après le début du traitement : guérison

parasitologique. On trouve encore des vers en voie d'autolyse dans le foie.

2<sup>ème</sup> groupe : 2/10 survivants. Test d'éclosion toujours fortement positif. Infestation normale avec couples dans les vaisseaux porto-mésentériques.

De faibles doses, administrées longtemps, permettent de guérir cliniquement et parasitologiquement, des animaux voués, sans traitement et du fait de leur parasitose, à un taux de mortalité de 8 sur 10 animaux en 3 mois.

#### *Activité sur le mériion infesté par S. mansoni*

50 mg/kg/jour administrés oralement pendant 15 jours consécutifs donnent une guérison parasitologique complète, tant au test d'éclosion miracidienne qu'à la recherche des parasites.

25 mg/kg/jour administrés oralement pendant 15 jours consécutifs négativent le test d'éclosion des miracides, mais à l'autopsie on retrouve encore quelques vers vivants. Les contrôles étaient parfaitement infestés, l'éclosion des miracides très positives et de nombreux ♂ et ♀ furent retrouvés à l'autopsie.

#### *Activité sur la ponte ovulaire chez la souris infestée par S. mansoni*

Des groupes, de 8 souris infestées depuis 8 semaines, ont été traités par différentes doses de CIBA 32644-Ba et examinés selon le critère du test d'éclosion des miracides. Les tests ont été exécutés 14, 31, 45 et 50 jours après le début du traitement. L'autopsie a été pratiquée le 50<sup>ème</sup> jour après le début du traitement.

#### Résultats

L'action sur la ponte est déjà sensible à la dose journalière de 25 mg/kg/jour per os, mais est transitoire. 50 mg/kg/jour per os ont stoppé la ponte, malgré la présence d'encore quelques vers adultes dans les vaisseaux porto-mésentériques.

Dans le contexte clinique, il sera important de différencier la dose curative vraie de la dose empêchant transitoirement la ponte. Il faudra donc se méfier de fausses guérisons parasitologiques, par une étude étendue dans le temps sur les récurrences éventuelles. Le même phénomène existe d'ailleurs avec les dérivés antimoniaux. La pathogénie de la parasitose étant essentiellement liée à la ponte ovulaire, il faudra se méfier également de guérisons cliniques, qui ne pourraient être que des rémissions transitoires. Avec le CIBA

TABLEAU 6

32644 mg/kg/jours	N. de jours de traitem.	Test d'éclosion				Autopsie au 50e jour Examen microscopique des œufs
		14e j.	31e j.	45e j.	50e j.	
25	20	+	0	++	+++	Infestation de moyenne intensité. Vers vivants présents dans vaisseaux porto-mésentériques. Oeufs embryonnés nombreux. Quelques œufs dégénérés.
50	15	0	0	+	0	Infestation de moyenne intensité. Peu de vers vivants dans vaisseaux porto-mésentériques. Aucun œuf retrouvé dans les selles.
100	10	0	0	0	0	Infestation de moyenne intensité. Aucun ver vivant retrouvé. Pas d'œufs dans les selles.
200	10	0	0	0	0	do.
Contrôle	—	+++	+++	+++	+++	Infestation de moyenne intensité. Vers adultes vivants dans vaisseaux porto-mésentériques. Oeufs embryonnés nombreux dans les selles. Quelques œufs dégénérés.

0 = pas de miracide.

++ = miracides moyennement nombreux.

+ = quelques miracides.

+++ = miracides très nombreux.

32644-Ba toutefois, les rémissions de 2 semaines paraissent un maximum ; passé ce délai de négativation au test d'éclosion, la guérison parasitologique vraie semble bien définitivement acquise.

#### *Activité sur la migration mésentérico-hépatique de S. mansoni chez la souris*

Chez des souris infestées de 8 semaines par au moins 60 furcocercaires :

Avec une dose de 300 mg/kg p.o. de CIBA 32644-Ba, on ne retrouve plus aucun ver dans le système veineux mésentérique après 24 heures. Tous les parasites sont dans le système porte et les vaisseaux hépatiques. Après 48 heures et jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour, les parasites se trouvent à nouveau dans les vaisseaux mésentériques.

Avec des doses de 300 mg/kg p.o. 3 jours de suite, on ne retrouve les vers, dès le lendemain du traitement, que dans le système porte et le foie, et uniquement dans le foie dès le 3<sup>ème</sup> jour après le traitement ; ils n'ont alors plus aucune motilité.

Le CIBA 32644-Ba provoque donc une migration des schistosomes de leur habitat mésentérique vers le foie ; une immobilisation suffisamment prolongée dans le foie amène leur autolyse, par phagocytose leucocytaire précoce pour les femelles, par pénétration du tissu conjonctif et phagocytose tardive pour les mâles (120).

#### *Activité chez les ovins et caprins infestés naturellement par S. curassoni (50)*

Le médicament fut administré en gélules 1 fois par jour, tous les jours le matin entre 10 et 11 heures. L'autopsie fut pratiquée quelques jours, 15 jours et 30 à 45 jours après la fin du traitement pour chaque groupe traité. Les critères d'activité antiparasitaire ont consisté en recherche des vers adultes au niveau des veines du grand mésentère, du mésentère colique et des mésentères cæcal et rectal ; en plus des râclats de muqueuse intestinale furent pratiqués au niveau de l'intestin grêle, du colon, du cæcum pour rechercher les pontes ovulaires, tant du point de vue histologique que biologique (éclosion des miracidés et contrôle de capacité d'infestation de *Bulinus truncatus* vierges d'infestation).

Différents groupes ont été formés en fonction de différents schémas de traitement.

#### Résultats

Les doses de 20 à 25 mg/kg/jour pendant 10 jours consécutifs représentent la posologie curative pour les petits ruminants, tant cliniquement que parasitologiquement. Les schistosomes mâles semblent plus résistants au traitement et les vers situés dans les veines rectales résistent mieux à l'action antiparasitaire du produit ; ceci a été remarqué avec des posologies plus faibles ou de moins longues durées. Le nombre d'œufs en partie détruits et leur répartition en amas fait penser à une action ovicide, qu'il est cependant impossible d'affirmer être une action « in mucosa ».

Les lésions de sclérose hépatique propres à la schistosomiase ovine régressent, puis disparaissent à peu près complètement, chez les animaux traités avec succès par le CIBA 32644-Ba. En même temps, les dépôts de pigment bilharzien se raréfient dans les cellules de Kupffer, dans les histiocytes des capillaires péri-alvéolaires du poumon et autour des tubuli urinaires.



*Activité sur S. japonicum chez la souris*

Dans deux essais préliminaires, n'ayant pu utiliser que 10 et 7 souris infestées, nous avons mis en évidence une réponse au traitement par le CIBA 32644-Ba meilleure sur *S. japonicum* que sur *S. mansoni* dans les mêmes conditions ; une dose de 100 mg/kg/jour per os pendant 10 jours est pleinement curative et bien supportée (74 et 119).

MOOSE (86) a infesté 100 souris avec 50 cercaires (25 ♀ et 25 ♂) de *S. japonicum* obtenus d'*Oncomelania nosophora* infestés. 5 groupes de 10 animaux traités furent formés, avec un contrôle de 10 animaux pour chaque groupe. Le traitement fut uniforme : 100 mg/kg/jour par voie orale et pendant 10 jours consécutifs, en suspension huileuse :

- Gr. 1 : Traitement à partir du jour de l'infestation
- Gr. 2 : Traitement à partir du 5<sup>e</sup> jour après l'infestation
- Gr. 3 : Traitement à partir du 10<sup>e</sup> jour après l'infestation
- Gr. 4 : Traitement à partir du 15<sup>e</sup> jour après l'infestation
- Gr. 5 : Traitement à partir du 42<sup>e</sup> jour après l'infestation.

L'autopsie et la recherche des parasites furent pratiquées 10 semaines après l'infestation et l'examen des selles le 67<sup>ème</sup> jour après l'infestation ; l'éclosion des miracidés fut pratiquée à partir des foies rassemblés pour chaque groupe. Les animaux morts avant la 10<sup>ème</sup> semaine furent autopsiés et les vers retrouvés furent rapportés.

La comparaison avec *S. mansoni* est instructive :

100 mg/kg/jour per os pendant 10 jours empêchent complètement le développement des schistosomules de *S. japonicum*, quand le traitement est appliqué dès le 1<sup>er</sup> jour de l'infestation ; il inhibe presque complètement ce même développement, si le traitement est appliqué dès le 5<sup>ème</sup> jour après l'infestation. A ces doses, les stades larvaires de *S. mansoni* ne répondent pas au traitement.

Les adultes de *S. japonicum* répondent à la thérapeutique avec une unanimité aussi brillante que les adultes de *S. mansoni*.

Dans des études récentes, SADUN (108) a montré que le CIBA 32644-Ba avait une importante activité prophylactique et thérapeutique chez le singe (rhésus) infesté par *S. mansoni*. Il rejoint ainsi les trouvailles de MOOSE sur *S. japonicum* chez la souris ; le produit agit sur les premiers stades larvaires, quand il est appliqué le jour de l'infestation et dans les jours qui suivent ; il est inactif par contre, quand on traite les animaux 10 à 15 jours après l'infestation. L'activité thérapeutique se manifeste à nouveau lorsque les parasites ont atteint leur maturité sexuelle. SADUN a également

TABLEAU 7 (86)

Résultats de l'action prophylactique et thérapeutique du CIBA 32644-Ba chez la souris infestée par *S. japonicum*

Groupes	Début traitement après infestation en jours	Nombre souris	Nombre de cercaires p. souris	Nombre souris mortes avant 10 sem.	Vers retrouvés des souris mortes dans chaque groupe			Nombre souris autopsiées à la 10e semaine	Vers retrouvés des souris autopsiées à la 10e semaine dans chaque groupe			Examen selle au 67e j.	Eclosion miracidés (foie)			
					Nombre Total	Pourcentage			Nombre Total	Pourcentage						
						♀	♂			♀	♂			♀	♂	
gr. 1 contrôle	0	10	50	0	—	—	10	0	0	0	0	0	0	0	nég.	
	—	10	50	6	67	44,7	48,0	4	25	17	25,0	17,0	17	17	25,0	pos.
gr. 2 contrôle	5	10	50	0	—	—	10	7	5	2,8	2,0	2,0	5	2,8	2,0	pos.
	—	10	50	5	62	49,6	60,8	5	25	29	20,0	23,2	29	29	23,2	pos.
gr. 3 contrôle	10	10	50	2	14	28,0	8	53	56	26,5	28,0	28,0	56	26,5	28,0	pos.
	—	10	50	3	43	57,3	7	55	36	31,4	20,6	20,6	36	31,4	20,6	pos.
gr. 4 contrôle	15	10	50	1	8	32,0	9	59	65	26,2	28,9	28,9	65	26,2	28,9	pos.
	—	10	50	2	29	58,0	8	46	50	11,6	10,5	10,5	50	11,6	10,5	pos.
gr. 5 contrôle	42	10	50	0	—	—	10	0	0	0	0	0	0	0	0	pos.*
	—	10	50	3	35	46,7	7	28	86	16,0	49,1	49,1	86	16,0	49,1	pos.

\* œufs dégénérés

confirmé la plus grande sensibilité des femelles par rapport aux mâles.

YOKOGAWA (129) a également confirmé l'activité de 100 mg/kg/jour, pendant 10 jours, chez la souris infestée depuis 28 jours par *S. japonicum*.

### B. Etudes expérimentales d'activité sur *E. histolytica* (71)

La recherche d'un amibicide tissulaire trouve son expression expérimentale dans le test de l'infestation hépatique du hamster, selon la méthode décrite par THOMPSON & REINERTSON (122), modifiée par JARUMILINTA & MAEGRAITH (61). Le mériion est également apte à développer l'abcès amibien du foie. Le test d'activité thérapeutique, chez le rat infesté par voie intra-cæcale selon la méthode JONES (65), est plutôt l'expression d'une action amibicide de contact ; il s'agit presque, quant à sa signification, d'un essai *in vitro* qui se fait *in vivo*.

*In vitro* 4 souches pathogènes d'*Entamoeba histolytica*, d'origine humaine, furent utilisées :

Souche 80 S	}	fournies par le Professeur B. G. Maegraith, Liverpool.
Souche SF		
Souche Shaw		

Souche Moore,      fournie par le Docteur L. Lamy, Institut Pasteur, Paris.

La sensibilité des 4 souches fut comparée dans 4 milieux différents :

Bacto Entamoeba Difco  
 Dobell-Laidlaw (1926)  
 Locke (Boeck et Drbohlav)  
 Pasteur (L. Lamy)

Les standards comparatifs furent la sensibilité de l'évétine et du 4,7 phénantroline-5,6 quinone (Entobex), dans les mêmes conditions. Les chiffres (tableau 8) correspondent à la concentration minimum en  $\gamma$ /ml à laquelle l'inhibition de croissance (C.M. I) est observée.

Les substances testées sont ajoutées à la phase liquide du milieu en concentrations descendantes. Les tubes sont immédiatementensemencés avec environ 2000 trophozoïtes d'une culture de

TABLEAU 8

Souche <i>E. histolytica</i>	32644-Ba CM I en $\gamma$ /ml	Emétine CM I en $\gamma$ /ml		Entobex CM I en $\gamma$ /ml	
SF	10 <sup>B.D.L.P.</sup>	10-100 <sup>B.P.</sup>	100 <sup>D.L.</sup>	1-10 <sup>D.P.</sup>	10-100 <sup>B.L.</sup>
Moore	10 <sup>B.D.</sup>	10 <sup>D.</sup>	100 <sup>B.</sup>	10-100 <sup>B.D.</sup>	
Shaw	1 <sup>P.</sup> 10 <sup>L.</sup>	1-10 <sup>P.</sup>	100 <sup>L.</sup>	100 <sup>P.L.</sup>	
80 S	10 <sup>L.P.</sup>	10 <sup>P.</sup>	100 <sup>L.</sup>	10 <sup>P.</sup>	10-100 <sup>L.</sup>

CM I = Concentration minimum où l'inhibition de croissance est observée.

B = Milieu Bacto Entamoeba Difco.

L = Milieu Locke.

D = Milieu Dobell-Laidlaw.

P = Milieu « Pasteur ».

48 heures des différentes souches d'amibes. Après 72 à 96 heures d'incubation à 37°C, la lecture est faite au microscope : la C.M. I est la concentration du dernier tube ne contenant pas d'amibes mobiles.

*Sensibilité in vitro du CIBA 32644-Ba, de l'émétine, de l'Entobex sur 4 souches d'Entamoeba histolytica*

L'action antiamibienne du CIBA 32644-Ba *in vitro* se montre plus régulière que celle des standards utilisés ; avec le CIBA 32644-Ba l'influence du milieu et de la souche joue un rôle pratiquement négligeable sur la concentration minimum de l'inhibition de croissance d'*E. histolytica* ; avec l'émétine et l'Entobex les variations de sensibilité sont nettement plus évidentes.

*Activité antiamibienne du CIBA 32644-Ba in vivo, sur l'infestation hépatique chez le hamster et le mériion*

L'infestation hépatique chez le hamster ou chez le mériion fut réalisée soit par la technique à la gélatine spongieuse stérile ou « Spongostan » (39), soit par celle d'inoculation intrahépatique sous-capsulaire (122). Le critère d'activité fut la présence ou l'absence d'amibes mobiles dans les zones périphériques de l'abcès.

Les buts poursuivis furent :

- a) De comparer l'activité du CIBA 32644-Ba par voie orale à celle de la voie parentérale (tableau 9).

- b) De comparer l'activité du CIBA 32644-Ba à celle de l'émétine et de la chloroquine (tableau 9).
- c) De comparer l'activité des 3 antiamibiens, lorsque l'infestation a pu se développer pendant 24 à 48 heures (tableau 10).
- d) D'étudier l'évolution pendant 4 semaines après traitement au CIBA 32644-Ba.
- e) De comparer l'action thérapeutique d'une seule dose journalière à l'action de la même dose administrée en 2 fois dans la journée.
- f) D'étudier l'activité thérapeutique chez le mériion.

TABLEAU 9

*Suppression de la formation de l'abcès amibien du foie chez le hamster (71)*  
 Traitement du jour -3 au jour +3. Autopsie jour +5. Jour 0 = jour de l'infestation

Produit	Voie d'administration	Essai	Nombre d'animaux sans abcès / Nombre d'animaux examinés					Contrôles non traités
			Dose en mg/kg					
			10	30	60	90	120	
32644	per os	1		8/12	12/12	11/11	12/12	6/11
		2		1/11	10/10	10/10	11/11	0/11
		Total		9/23	22/22	21/21	23/23	6/22
	sous-cut.	1	1/8	6/8	8/8			0/10
		2	0/10	10/10	10/10			0/10
		Total	1/18	16/18	18/18			0/20
Emétine	sous-cut.		Dose en mg/kg				Contrôles non traités	
			1	2	3			
		1	0/9	3/9	7/9	0/10		
		2	0/10	0/10	1/9	0/10		
Total	0/19	3/19	8/18	0/20				
Chloroquine	per os		Dose en mg/kg			Contrôles non traités		
			100	200				
			4/9	8/8	0/12			

TABLEAU 10

Activité du CIBA 32644-Ba, de l'émétine et de la chloroquine sur l'abcès amibien du foie ayant évolué pendant 24 à 48 heures (71)

Jour d'infestation: jour 0

Autopsie: jour 5

Animaux négatifs: sans amibe mobile au râclat du foie

Produit	Voie d'administration	Jours de timent	Nombre d'animaux négatifs / Nombre d'animaux examinés			
			Dose en mg/kg			Contrôles non traités
			30	60	90	
32644	per os	+1 +2	0/10	6/10	9/11	0/12
		+2 +3	0/11	0/12	11/11	
32644	sous-cut.	+1 +2	12/16	16/16		0/16
		+2 +3	5/16	16/16		
Emétine	sous-cut.		Dose en mg/kg			5/10
			3	5	7	
		+1 +2	4/15	8/15	10/14	
Chloro- quine	per os		Dose en mg/kg			0/12
			200			
		+1 +2	2/7			

- a) Chez le hamster, 30 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba sont plus actifs par voie sous-cutanée que par voie orale, quand il est administré une fois par jour, pendant 7 jours consécutifs, c'est-à-dire des jours — 3 à +3 (jour 0 = jour de l'infestation) et qu'on sacrifie les animaux au jour +5. 60 mg/kg/jour représentent la dose active à 100 %, par voie orale ou par voie sous-cutanée, dans les mêmes conditions d'expérience.
- b) Dans les mêmes conditions que sous a), l'émétine ne guérit que 8 sur 18 hamsters à 3 mg/kg/jour ; cette dose administrée 7 fois est une dose maximum tolérée par les jeunes animaux. La chloroquine exige une dose de 200 mg/kg/jour pour atteindre la pleine activité.
- c) Le tableau 10 donne les résultats thérapeutiques, lorsque l'infestation a pu se développer pendant 24 et 48 heures. Le traite-

ment se fit pendant 2 jours seulement, soit les jours +1 et +2, ou +2 et +3.

Dans ces essais, le CIBA 32644-Ba est pleinement actif à 60 mg/kg par voie sous-cutanée, alors qu'il faut 90 mg/kg/per os pour une activité respective de 9/11 et 11/11 animaux.

L'émétine guérit 8/15 animaux à 5 mg/kg sous-cutanés,  
10/14 animaux à 7 mg/kg sous-cutanés.

Ces doses sont les doses maximum tolérées.

La chloroquine n'est pratiquement pas active dans les mêmes conditions à 200 mg/kg, soit 2/7 animaux négatifs seulement. Pour l'émétine et la chloroquine l'activité du traitement retardé aux jours +2 et +3 n'est pas rapportée, elle s'est montrée pratiquement nulle.

- d) Si l'on sacrifie les animaux 4 semaines après l'infestation, on peut résumer les résultats chez le hamster de la façon suivante :
- 36 contrôles sur 37 animaux infestés sont morts du 3<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jours. Le seul contrôle ayant survécu s'est révélé parasitologiquement négatif.
  - 30, 60 et 100 mg/kg/jour de CIBA 32644-Ba *sous-cutanés*, administrés 7 fois, des jours — 3 à +3, guérissent 100 % des animaux traités (14/14, 13/13, 15/15 animaux pour les différents groupes). Alors que 30 mg/kg/*per os*, dans les mêmes conditions, guérissent 5/12 animaux, 60 mg/kg/*per os* 12/12 et 90 mg/kg/*per os* 12/12.

Si l'on ne traite que 2 fois par voie orale, aux jours +1 et +2 :

60 mg/kg guérissent	7/9 animaux
90 mg/kg guérissent	8/9 animaux
120 mg/kg guérissent	9/9 animaux.

Si l'on traite 4 fois par voie orale, aux jours +2 à +5 :

60 mg/kg guérissent	5/9 animaux
90 mg/kg guérissent	7/10 animaux
120 mg/kg guérissent	8/9 animaux.

- e) L'action thérapeutique d'une seule dose journalière comparée à l'action de la même dose administrée en 2 fois dans la journée ne modifie pratiquement pas les résultats quant à l'action anti-parasitaire.
- f) L'activité thérapeutique chez le mériion correspond pratiquement à ce qui fut observé chez le hamster.

*Activité thérapeutique du CIBA 32644-Ba in vivo, dans l'infestation amibienne intra-cæcale*

- a) Chez le *rat*, l'infestation intra-cæcale a été pratiquée selon la technique JONES (65), avec environ 200.000 à 400.000 trophozoïtes de la souche SF. Le traitement par voie orale débuta le lendemain de l'infestation et se poursuivit pendant 4 jours consécutifs. L'autopsie et la recherche des trophozoïtes dans le cæcum furent pratiquées le soir du dernier jour de traitement. S'il faut monter à des doses de 50 et 60 mg/kg pour guérir tous les animaux traités, 20, 30 et 40 mg/kg montrent une activité thérapeutique déjà appréciable.

TABLEAU 11 (71)

*Action anti-amibienne du CIBA 32644-Ba chez le rat infesté dans le caecum*  
 Traitement journalier du jour +1 à +4. Autopsie soir du jour +4. Jour 0 = infestation

	Dose en mg/kg per os						Contrôles non traités
	10	20	30	40	50	60	
N. total d'animaux traités	28	24	18	12	12	9	33
N. total d'animaux négatifs	20	21	17	11	12	9	14

- b) Chez le *cobaye*, l'infestation intra-cæcale a été pratiquée selon la technique décrite par TAYLOR & GREENBERG (121), avec environ 750.000 à 1 million de trophozoïtes. Le traitement fut commencé le lendemain de l'infestation et fut poursuivi pendant 5 jours consécutifs. L'autopsie et la recherche des trophozoïtes furent pratiquées sur les moribonds ou au 14<sup>ème</sup> jour sur les animaux qui survécurent.

## Résultats

Les contrôles présentèrent une haute infestation chez 7 animaux sur 9.

Chez 2 animaux sur 9 traités au CIBA 32644-Ba à la dose de 30 mg/kg/jour per os, on retrouva une infestation de moyenne intensité, alors que 9 animaux sur 9 furent parasitologiquement négatifs avec 60 mg/kg/jour per os.