

Action de la diéthylcarbamazine sur les microfilaries de *Dipetalonema dessetae* chez son hôte définitif

par Ph. GAYRAL (*), M. C. PFAFF (**), G. MAHUIER (**),
F. PRADEAU (*) et M. LECOUSTILLIER (*)

Laboratoires de Parasitologie (*) et de Chimie analytique (**),
Faculté de Pharmacie, F 92290 Châtenay-Malabry.

Résumé.

Les auteurs utilisent une filaire de Rongeurs à microfilarémie périodique diurne dont les adultes et les microfilaries sont détruits par la diéthylcarbamazine (DEC). A l'inverse de ce que l'on observe avec d'autres filaires périodiques, une administration orale nocturne de DEC entraîne non une augmentation brutale et brève de la microfilarémie, mais une chute de près de 70 % en 15 mn. Ceci peut être dû à une absorption digestive très rapide de la DEC, mise en évidence par des concentrations sériques maximales atteintes en 15 mn.

Summary.

Microfilaricidal action of Diethylcarbamazine on *Dipetalonema dessetae* in his natural host.

With a Filaria of Rodent whose microfilariae are periodic and diurnal, and destroyed by DEC, the authors don't observe the immediate rise of microfilaria count sometimes noted following treatment of periodic filaria during the low phase of microfilaremia. Moreover, the microfilaremia falls at 30 % of the pre-treatment level after 15 mn. This may be in relation with the swift digestive absorption, as detected by the rise of the DEC serum level, whose maximum is reached within 15 mn.

Introduction

Le mode d'action de la diéthylcarbamazine (DEC) sur les microfilaries sensibles à ce médicament n'est pas élucidé. Habituellement, son activité est extrêmement brutale et se traduit par une chute importante de la microfilarémie, dès les premières heures,

Accepté le 13 juin 1978.

ou parfois les minutes qui suivent son administration. Avec certaines microfilaries présentant une périodicité, cette action est différente lorsque l'administration de la DEC se fait en phase de microfilarémie minimum, une augmentation brutale et temporaire précède cette chute de la microfilarémie. Ce phénomène serait dû à la libération, sous l'action du médicament, des microfilaries séquestrées dans les capillaires pulmonaires où elles se tiendraient lorsqu'elles ne sont pas dans le sang périphérique (Hawking et Adams, 1964).

Ainsi, chez le chien parasité par *Dirofilaria immitis*, Fukamashi, 1960 (in Hawking et Adams, 1964) signale une augmentation de la microfilarémie persistant 3 heures après le traitement mais pouvant être supprimée par l'atropine ou par section du pneumogastrique. Desowitz *et al.* (1975) notent aussi cet effet stimulant de la DEC, 15 à 20 minutes après traitement des chiens à 10 mg par kg.

Chez l'homme adulte parasité par une souche à périodicité nocturne de *Wuchereria bancrofti*, Hawking et Adams (1964) administrent de jour 100 mg de DEC par voie intraveineuse et observent une augmentation de la microfilarémie 2 minutes après l'injection, persistant plus de 30 minutes, sans inhibition par l'atropine. De même, Sullivan et Hembree (1970) détectent les microfilaries une heure après un traitement par voie orale à 200 mg le matin.

Dans les filarioses expérimentales à microfilarémie non périodique, cette action n'est pas retrouvée, même chez celles dont les microfilaries sont détruites par la DEC. C'est le cas de *Litomosoides carinii* parasite de *Sigmodon hispidus* (Hawking *et al.*, 1950) ou de *Brugia pahangi* chez le chat (Denham *et al.*, 1971).

Or, nous disposons d'une Filaire expérimentale de Rongeurs, dont les microfilaries sont très sensibles à ce médicament et dont la microfilarémie est périodique. Ceci nous donne la possibilité de rechercher ce comportement particulier des microfilaries après une administration de DEC en période de microfilarémie basse.

En outre, pour mettre en évidence une éventuelle liaison entre cette stimulation des microfilaries, l'action microfilaricide et la concentration sérique en DEC, nous avons dosé ce produit dans le sang, lors de chaque comptage de la microfilarémie.

Matériel et méthodes

Dipetalonema dessetae est une Filaire parasite de *Proechimys oris*, Rongeur Caviomorphe brésilien (Bain, 1973). Les adultes vivent dans la cavité péritonéale du Rongeur, les microfilaries dépourvues de gaine sont sanguicoles. En laboratoire, la transmission s'effectue avec *Aedes aegypti*. La sensibilité des Filaires adultes et des microfilaries à de nombreux antifilariciens comme la DEC, le lévamisole, le trichlorfon, la suramine en fait un modèle utilisable dans l'étude de leur mode d'action et la recherche de nouveaux filaricides (Gayral et Pommès, 1976).

La microfilarémie est périodique diurne avec un maximum de 08 à 16 h, un minimum nocturne de 20 h à 04 h, correspondant au quart des valeurs diurnes. Cette périodicité a été déterminée en octobre 1976 sur 3 *Proechimys* dont les microfilarémies

étaient à 12 heures respectivement de 97, 188 et 1 178 microfilaries pour 10 mm³ de sang, et en mai 1977 sur 4 autres dont les microfilarémies étaient à 12 heures de 19, 68, 74, et 216 pour 10 mm³ de sang. Des numérations de microfilaries ont été effectuées toutes les 4 heures. La figure 1 donne les variations des pourcentages par rapport au 100 % de 12 h (avec l'intervalle de confiance de la moyenne). Tous les horaires sont en GMT + 1 (heure d'hiver).

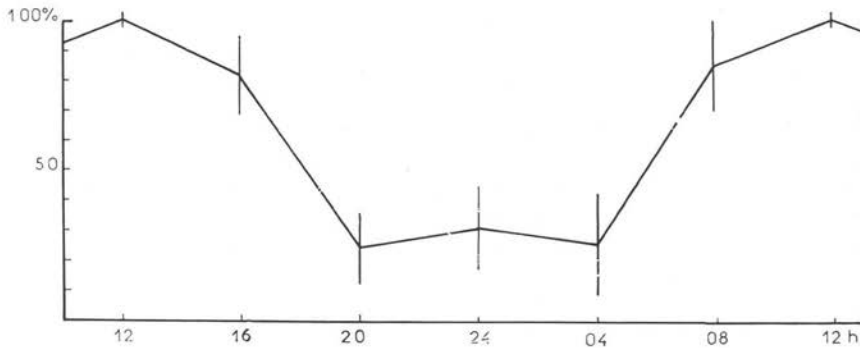


Fig. 1. Périodicité de la microfilarémie chez *Proechimys oris* parasité par *Dipetalonema dessetae* (temps : GMT+1) : moyenne des pourcentages par rapport aux maximums diurnes.

Pour cette étude de l'action de la DEC, les *Proechimys* sont traités par voie orale à une dose unique de 100 mg/kg en base. On utilise une solution aqueuse de citrate (Notézine N.D. SPECIA). Ils sont maintenus à la diète hydrique 10 à 12 heures avant le traitement. Les prélèvements sanguins au sinus orbitaire sont effectués au temps 0 (t₀), puis à 15, 30, 60, 120, 180 minutes et éventuellement 12 ou 24 heures.

La microfilarémie est comptée sur une ou plusieurs gouttes épaisses calibrées et elle est toujours ramenée à un volume de 10 mm³ de sang. La DEC sérique est dosée par chromatographie en phase gazeuse, selon une méthode que nous avons décrite précédemment (Pfaff *et al.*, 1978).

Résultats

1. Essai de jour (tableau I) :

Le *Proechimys* n° 339 est un mâle âgé de 280 jours pesant 210 g. La microfilarémie était de 61 microfilaries avant le traitement à 08 h. Elle chute de 60 % en 15 minutes, puis progressivement jusqu'à 92 % après 3 heures. Elle est de 13 % à 24 heures et remonte pour rester à 40-50 % avec un recul de 5 mois environ.

Tableau I. *Microfilarémies après une dose orale de 100 mg/kg de jour* (traitement effectué à 8 h).

339	t ₀	15 mn	30 mn	1h	2h	3h	24h
Microfilarémie	61	23	26	23	18	5	8
% par rapport à t ₀	100	38	42	38	30	8	13

2. Essai de nuit (tableau II et fig. 2) :

Deux *Proechimys* femelles n° 337 et 340 âgées de 360 jours, pesant environ 200 g ont été traitées à 21 h 45. La microfilarémie du 337 était de 75 microfilaires de jour et, la nuit, de 28 avant le traitement, soit 37 % du maximum. Celle du 340 était de 400 de jour et 152 de nuit, avant le traitement, soit 38 % du maximum diurne.

Tableau. II. *Microfilarémies et concentrations sériques en DEC après un dose orale de 100 mg/kg de nuit* (traitements effectuées à 21 h 45).

	de jour	t ₀	15mn	30mn	1h	2h	3h	12h
<u>337</u>								
Microfilarémie	75	28	12	9	8	8	3	2
% par rapport à t ₀		100%	43	32	28	28	11	7
DEC en mg/l		0	17	14,65	7,8	3,3	1,78	0
<u>340</u>								
Microfilarémie	400	152	39	35	-	-	18	33
% par rapport à t ₀		100%	25	23			12	22
DEC en mg/l		0	28,6	16,5	10,2	2,32	0,3	0

Après traitement, la microfilarémie chute en 15 minutes de 57 % pour le premier *Proechimys*, de 75 % pour le second, et en 3 heures de 90 % pour les deux. Ensuite, elle ne regagne pas son niveau d'avant traitement, et persiste à 40-50 % du maximum diurne.

En ce qui concerne la DEC, après une absorption de 20 mg par animal, on constate que les deux cinétiques sont très voisines avec un maximum vers 15 minutes. L'élimination est régulière et rapide avec des demi-vies de l'ordre de 40 minutes (fig. 2).

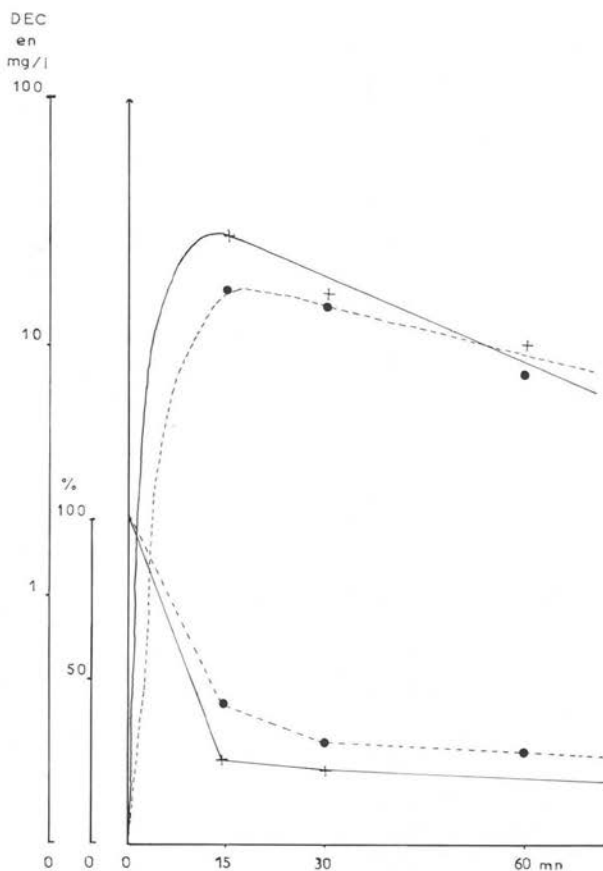


Fig. 2. Traitement à la DEC nocturne : variations de la microfilarémie en pourcentage des valeurs observées avant traitement (to). Taux sériques de DEC en mg/l.

---●--- n° 337 —+— n° 340

Discussion

L'activité microfilaricide de la DEC est rapide et intense, de jour comme de nuit. On n'observe pas de « stimulation » de la microfilarémie avant la réduction due au traitement. Cette remontée temporaire est observée dans certaines filarioses dont les microfilaires sont périodiques et Hawking et Adams (1964) l'attribuent à une « chasse » des microfilaires vers le sang périphérique à partir des poumons, où elles se concentraient pendant la phase de microfilarémie minimale.

Bien que les microfilaires de *D. dessetae* soient périodiques, on n'observe donc pas ce comportement et pour expliquer cette différence, on peut envisager plusieurs hypothèses. Les microfilaires de *D. dessetae* peuvent se cantonner la nuit dans d'autres organes que le poumon où elles seraient moins sensibles au médicament. Ou bien la fixation tissulaire de la DEC peut varier selon les hôtes, et n'être pas la même chez l'Homme et le *Proechimys*. Cette hypothèse semble confortée par les premières données de pharmacocinétique obtenues chez le *Proechimys* (résultats non publiés).

D'autre part, l'activité de la DEC est rapide puisque 15 minutes après l'administration par voie orale, la microfilarémie a déjà chuté de 50 à 75 %. En fait, ceci découle de l'absorption digestive extrêmement rapide de la DEC mise en évidence par une concentration maximale sérique atteinte dès 15 minutes.

Nous avons précédemment signalé l'activité remarquable de la DEC sur les microfilaires, mais aussi sur les adultes de *D. dessetae* chez le *Proechimys* (Gayral et Pommiès, 1976). Elle semble être due à la sensibilité propre des parasites, mais surtout à un métabolisme original de l'hôte que nous explorons actuellement.

Bibliographie

- Bain O., 1973 : Une nouvelle Filaire de rongeur sud-américain *Dipetalonema dessetae*, n. sp. (Nematoda, Filarioidea). *Bull. Mus. Nat. Hist. Nat.*, 3^e série, 116, Zool. 90, 309-316.
- Denham D.A., Ponnudurai T., Nelson G.S., Guy F., Rogers R., 1971 : The effect of metrifonate on *Brugia pahangi* infections in domestic cats. *Bull. Wld Hlth Org.*, 45, 423-429.
- Desowitz R.S., Palumbo N., Read G., Una S.R., 1975 : The nature of the adverse reaction to DEC treatment in dogs infected with *Dirofilaria immitis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 69, 430.
- Gayral Ph., Pommiès M., 1976 : Résultats préliminaires sur l'utilisation d'une nouvelle Filaire de rongeur *Dipetalonema dessetae* (Bain, 1973) dans l'évaluation des antifilariens. *C.R. Acad. Sci.*, série D, 183, 861-864.
- Hawking F., Sewell P., Thurston J.P., 1950 : The mode of action of Hetrazan on filarial worms. *Br. J. Pharmacol.*, 5, 217-238.
- Hawking F., Adams W.E., 1964 : Microfilaricidal action of diethylcarbazine in vivo : first phase. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 44, 279-284.
- Pfaff M.C., Gayral Ph., Mahuzier G., 1978 : Méthode de dosage par chromatographie en phase gazeuse de la diéthylcarbazine (Hétrazan) dans le sérum de rongeurs de laboratoire. *J. Chromat.*, 150, 155-160.
- Sullivan T.J., Hembree S.C., 1970 : Enhancement of the density of circulating microfilariae with diethylcarbazine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64, 787-788.