

ANALYSES

Immune-deficient animals. — 4th International Workshop on Immune-Deficient Animals in Experimental Research (formerly Nude Mice Workshop). Chexbres, Oct.-Nov. 1982. Edit. : B. SORDAT (Épalinges s/Lausanne). xiv-446 p., 160 fig., 144 tab., bound. S. Karger A.G., Basel, 1984.

Ce séminaire succède à trois précédents meetings internationaux (1973, 1976, 1979) plus particulièrement consacrés à l'utilisation de souris athymiques (nude mice) en oncologie et en immunologie. Depuis cette époque, les informations sélectives, les réponses à la thérapeutique recueillies grâce à ces modèles animaux expérimentaux ont incité les chercheurs à moduler les modèles (souris athymiques, hypothyriques, autres animaux immuno-déficients) et à en élargir le champ d'application à de nombreuses disciplines scientifiques. Véritables « outils standard de laboratoire », ils sont aujourd'hui employés dans diverses branches de la biologie et de la médecine.

En ce qui concerne la Parasitologie, les récentes orientations de cette science vers des techniques spécialisées de génétique, d'immunologie, de biologie moléculaire, peuvent trouver dans cet ouvrage des idées nouvelles sur les stratégies virtuellement applicables à la recherche expérimentale. Ainsi, dans l'aspect immunologique des relations hôtes-parasites, l'analyse des multiples réponses T-cell dépendantes à diverses infections parasitaires, l'examen *in vivo* des activités de populations cellulaires isolées, d'iso-types d'anticorps, font actuellement l'objet de nombreuses études; elles sont également appréciées dans les effets chimiothérapiques en présence d'une activité immunitaire minimale ou pour définir les cellules ou anticorps effectivement responsables de la résistance de l'hôte.

Les contributions présentées sont groupées dans six sections, caractérisées par les thèmes suivants :

- I. Expression de la résistance naturelle chez les animaux immuno-déficients.
- II. Développement d'anomalies immunitaires, nouvelles ou combinées.
- III. Résistance et sensibilité dans les maladies infectieuses et parasitaires.
- IV. Exploration de la tumorigénicité chez les hôtes déficients.
- V. Potentialité des tumeurs malignes chez les hôtes déficients. Processus des métastases.
- VI. Progrès dans l'utilisation thérapeutique de xénogreffes tumorales humaines.

Il ne nous est pas possible d'entrer dans le détail des quelques 75 rapports figurant dans cet ouvrage. Signalons seulement que chaque section est précédée d'un exposé introductif d'un grand intérêt, rassemblant les données nouvelles acquises au cours de ces dernières années dans ce décryptage progressif des mécanismes intimes de défense de l'organisme vivant.

L'excellente présentation et le soin apportés à la publication de ce volume en rendent par ailleurs la consultation agréable et facile.

A. BUTTNER

Parasitic Diseases. Vol. 2 : *The Chemotherapy.* (John M. MANSFIELD, ed.). — *Marcel Dekker Inc.*, New York et Bâle, 1984.

Faisant suite à un premier volume sur l'immunologie et l'immunopathologie dans les principales maladies parasitaires humaines, ce deuxième tome concerne les progrès chimiothérapeutiques réalisés dans le traitement de ces mêmes affections. Dans le commentaire que nous donnons de cet ouvrage, nous nous bornerons à souligner quelques problèmes essentiels posés à la thérapeutique dans les cinq parasitoses envisagées ici.

1. La première est le paludisme. En dépit des efforts de prévention, contrôle ou traitement, cette maladie demeure le souci majeur de la politique mondiale de santé publique : 600 millions d'individus sont encore exposés à ce fléau dans les zones « à risques », et, sur le continent africain, la mort de plus d'un million d'enfants est imputable à cette infection. Le principal écueil auquel la chimiothérapie est confrontée réside dans la progression croissante de la polyrésistance au traitement de *Plasmodium falciparum*, agent le plus redoutable du paludisme. Parmi les armes utilisées dans la lutte antipalustre, la plus immédiatement efficace est la chimiothérapie ; mais, au fur et à mesure que se multiplient les produits anti-malariques, une résistance se développe qui les rend caducs. La méfloquine est actuellement le composé le plus satisfaisant, mais quel sera son seuil de validité ? Un passé récent a montré l'affaiblissement progressif des espoirs fondés sur la chloroquine avec l'apparition d'une résistance croissante à ce médicament. Aussi faut-il souhaiter que les nouvelles techniques de culture *in vitro* de *P. falciparum*, l'utilisation de modèles expérimentaux pharmaco-dynamiques permettront de tester l'efficacité de nouveaux produits antimalariques avant l'apparition inévitable de la résistance à la méfloquine.

2. Les schistosomiases occupent le 2^e rang parmi les maladies infectieuses tropicales. Plus de 200 millions d'habitants d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine en sont les victimes. Les limitations que rencontre la prophylaxie, l'avenir encore lointain de la vaccination, démontrent que le rôle de la chimiothérapie est encore ici essentiel, aussi bien pour le traitement de masse qu'en thérapeutique individuelle. Sans que l'on puisse généraliser ces exemples, dans des régions telles que St. Lucia et Porto Rico, la chimiothérapie s'est révélée plus efficace et moins coûteuse pour bloquer le cycle évolutif du parasite que l'emploi des molluscicides et l'assainissement des gîtes aquatiques. Dans la majorité des cas, deux obstacles majeurs s'opposent à une chimiothérapie efficace : l'insuffisance du secteur « Recherche » dans les grandes firmes pharmaceutiques, et le coût élevé des médicaments qui empêche de les répandre dans les pays massivement infestés. Cliniquement, six nouveaux médicaments sont largement utilisés : métrifonate, oxamniquine, amoscanate, praziquantel, Ro 11-3128 et Oltipraz. Le spectre d'action vis-à-vis des différentes espèces ou souches de Schistosomes, le mode d'administration, la toxicité de ces composés sont discutés dans cette mise au point très documentée qui s'achève sur la citation de certains produits naturels (*Zinziger officinale*, *Ammi majus*, *Artemisia annua*), utilisés expérimentalement avec des résultats assez intéressants.

3. La Maladie de Chagas, confinée au continent américain, centre et sud, demeure un problème préoccupant. La complexité du cycle de *Trypanosoma cruzi* qui la détermine complique singulièrement la tâche des recherches chimiothérapeutiques : dans la maladie humaine, le parasite se présente sous deux formes : la forme flagellée, trypomastigote, extracellulaire, que l'on peut retrouver dans la circulation et la forme amastigote, à l'intérieur des cellules, sous laquelle se fait la reproduction. La maladie aiguë, non traitée, est considérée comme léthale. Les progrès de la thérapeutique sont ici décevants. Quelques produits se révèlent partiellement et occasionnellement efficaces, mais déterminent parfois des effets secondaires indésirables. Des recherches récentes sur des composés tels que

le nifurtimox, les naphtoquinones tentent d'expliquer leur activité toxique différentielle ; elles s'orientent surtout sur les processus biochimiques vitaux des formes libres ou intracellulaires et sur les mécanismes de passage d'une forme à l'autre, espérant ainsi trouver l'agent inhibiteur de la pénétration des trypanosomastigotes à l'intérieur de la cellule.

4. Les trypanosomes africains atteignent à la fois l'homme et l'animal ; les efforts réalisés depuis une trentaine d'années pour mettre au point des médicaments trypanocides contre ces maladies sont, selon l'auteur, de faible efficacité ; ils sont en outre dangereux et favorisent chez les parasites l'apparition de la résistance. De nombreuses compilations ont déjà inventorié les produits actifs contre les trypanosomes africains. La présente revue s'attache surtout à identifier les mécanismes biochimiques inhabituels des parasites pour tenter d'en bloquer le déroulement par des agents thérapeutiques. Ses conclusions sont néanmoins assez décourageantes : les difficultés à surmonter pour vaincre la toxicité des nouveaux médicaments, le développement inéluctable de la résistance qui en abrège la validité, le fait que la maladie humaine n'existe que dans des zones défavorisées donc pauvres, détournent peu à peu l'industrie pharmaceutique de ce type de production. En ce qui concerne le bétail dont la maladie, ou nagana, est due à de nombreux trypanosomes (*T. congolense*, *T. vivax*, *T. brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. simiae*), bien des animaux du cheptel en sont atteints : moutons, chèvres, porcs, chevaux, chameaux. Leur traitement pourrait être économiquement rentable ; mais, la longue durée de la cure qui finit par altérer le goût de la viande, la brièveté d'action des agents trypanocides sont là également des obstacles difficiles à franchir. On se borne donc à espérer que les organismes de recherches internationaux, associés aux firmes pharmaceutiques qui s'intéressent à ce problème, sensibilisent l'opinion et relancent le combat contre ces redoutables parasitoses.

5. La dernière section de l'ouvrage concerne les leishmanioses. Dès l'abord, l'auteur observe qu'une affection aussi largement répandue a défié longtemps les efforts de la thérapeutique : aucun traitement à l'heure actuelle n'est encore pleinement satisfaisant. Comme dans les cas précédents, la raison en est, pour une large part, la méconnaissance encore importante des problèmes chimiques et immunologiques dans ce domaine. La forme pathogénique de ce Protozoaire est amastigote et réside dans les cellules du système réticulo-endothélial où elle semble à l'abri des réponses habituelles de l'hôte à l'infection ; de plus, le métabolisme des *Leishmania* diffère peu de celui de la cellule-hôte ; de sorte que les agents toxiques pour les *Leishmania* le sont également pour l'organisme qui les héberge. Trois formes cliniques de leishmaniose sont associées à des types déterminés de *Leishmania* : une leishmaniose viscérale due à *L. donovani* ; une leishmaniose cutanée/cutanéomuqueuse due à *L. braziliensis* ; une leishmaniose cutanée due à *L. tropica* et *L. mexicana*. Les réponses au traitement varient considérablement d'un foyer géographique à l'autre. Cependant les médicaments couramment utilisés demeurent les antimoniaux, les diamidines et l'amphotéricine B. De nombreux composés ont été testés *in vitro* et *in vivo*, et des listes exhaustives de ces agents antileishmaniens ont été publiées. La présente revue se limite à deux classes de ces produits, les pyrazolopyrimidines et les huit aminoquinoléines, ainsi qu'à l'utilisation de liposomes, uni ou multilamellaires, porteurs de composés antimoniaux. Injectés dans la circulation, ils sont phagocytés par les cellules du S.R.E. et libèrent leurs produits *in situ*. Pour une efficacité identique, l'antimonial libre exigerait des doses 600 à 700 fois supérieures à celles encapsulées dans les liposomes. Les perspectives d'avenir des recherches chimiothérapeutiques paraissent prometteuses, en particulier si les progrès spectaculaires de la biologie cellulaire et moléculaire qui gagnent peu à peu la parasitologie entraînent, comme le pense l'auteur, une véritable renaissance dans cette discipline.