

a 65075



WHO/Mal/68.652

INDEXED

FRANCAIS SEULEMENT

(with summary in English)

EVOLUTION SEROLOGIQUE DE L'INFECTION A PLASMODIUM MALARIAE

VARIATIONS DU TITRE DES ANTICORPS FLUORESCENTS APRES TRAITEMENT RADICAL¹

par

G. Lupascu, Aspasia Bossie-Agavriiloaei, C. Bona,
Liliana Ioanid, M. Smolinski, Eugenia Negulici, C. Floresco
Institut "Dr I. Cantacuzino", Bucarest, Roumanie

1. Introduction

L'immunité antipaludéenne - si controversée pendant la première moitié de ce siècle - a acquis une passionnante actualité depuis l'essor pris en cette dernière décennie par les études d'immunologie parasitaire.

L'application avec succès de la réaction d'immunofluorescence pour la mise en évidence des anticorps antipaludéens, tout comme la possibilité de leur détermination quantitative au cours des infections par différentes espèces de plasmodiums, ont ouvert aux recherches immunologiques de larges perspectives non seulement théoriques, mais aussi d'application pratique immédiate. C'est ainsi que les données fournies par la technique des anticorps fluorescents permettent le diagnostic, tant actuel que rétrospectif, du paludisme évolutif ou latent; de même, elles offrent la possibilité d'une évaluation épidémiologique plus efficace concernant la situation du paludisme dans les zones où - grâce aux programmes d'éradication - le paludisme est devenu hypoendémique ou a été "éliminé".

Davantage encore, certains auteurs préconisent l'application de la réaction d'immunofluorescence, pour l'appréciation de l'efficacité des mesures de lutte utilisées dans le cadre des programmes d'éradication. On a même suggéré qu'elle pourrait fournir des précisions au sujet des "médicaments capables de négativer totalement la réponse immunologique et donc d'entraîner une guérison totale" (Garin et coll., 1965).

Les recherches effectuées et que nous rapportons ici ont eu pour but d'étudier l'évolution sérologique de l'infection à P. malariae d'après les variations des titres des anticorps fluorescents, consécutivement au traitement radical.

¹ Cette recherche a bénéficié d'une aide financière de l'Organisation mondiale de la Santé.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

2. Matériel et méthodes

Les prises de sang destinées aux recherches par immunofluorescence ont été pratiquées par ponction veineuse, avant, pendant et à différents intervalles après le traitement radical. Les sérums à tester provenaient de :

- a) 15 malades avec paludisme post-transfusionnel à P. malariae;
- b) 10 sujets soumis à la malariathérapie à P. malariae "VS" (sang virulent ou sporozoïtes);
- c) 9 donneurs de sang asymptomatiques impliqués dans l'origine de quelques cas de paludisme post-transfusionnel. Ces donneurs, quoique négatifs à l'examen hématologique en goutte épaisse, ont donné une réponse positive au test d'immunofluorescence; deux d'entre eux (T. E. et C. Gh. - tableau III) ont été confirmés également par iso-diagnostic comme parasitémiques.

A l'exception de quatre malades soumis à une impaludation thérapeutique par des sporozoïtes, tous les sujets ont subi un traitement radical type consistant dans l'administration pendant 14 jours de primaquine associée les premiers trois jours à la chloroquine (soit chloroquine 300 mg x 3 jours + primaquine 15 mg x 14 jours).

La technique du test d'immunofluorescence a déjà été décrite dans un précédent travail (Lupascu et coll., 1967).

3. Résultats

3.1 Paludisme post-transfusionnel (tableau I)

Les valeurs des titres des anticorps sériques, obtenues avant ou durant le traitement radical, ont varié entre 1:500 et 1:3000 avec une moyenne de 1:1600.

Ces titres reflètent plutôt des variations de réaction individuelles : ils ne sont pas significatifs d'une relation avec le temps écoulé depuis les premiers symptômes cliniques. A ce sujet, il faut mentionner que les titres des anticorps de 1:500 avaient été enregistrés à intervalles de 20, 40 et 88 jours respectivement (cas E. P., N. V. et B. Fl), tandis que chez le malade U. Fl, ce titre s'est élevé à 1:2000 dans l'intervalle de 11 jours depuis le début clinique de la maladie, et chez le malade C. V. à 1:3000 au bout de 28 jours.

Pour près de 75 % des malades suivis, la négativation du test après la fin du traitement radical s'est produite dans l'intervalle allant de six mois à un an et demi. Deux ans après la fin du traitement, seul le cas S. E. continue à présenter un titre positif de 1:50.

3.2 Impaludation thérapeutique avec du sang ou des sporozoïtes (souche P. malariae "VS") (tableau II)

La réaction d'immunofluorescence a été négative chez les sujets auxquels on l'a pratiquée avant l'inoculation infectante ou trois jours après l'apparition de la parasitémie (cas C. M.).

Dans l'hémo-infection avec P. malariae, les anticorps sériques ont été décelés six jours après l'installation de la parasitémie, à des titres de 1:1000 et de 1:100, respectivement (cas H. A. et I. A.).

Dans l'infection par sporozoïtes, la réaction positive la plus précoce a été observée 11 jours après l'apparition de la parasitémie (cas R. M. avec un titre de 1:2000).

Les valeurs des titres des anticorps - avant ou durant le traitement - se sont situées entre 1:100 et 1:5000, avec une moyenne de 1:1850.

Il a fallu jusqu'à deux ans après la fin du traitement radical pour que la plupart des résultats soient négatifs à l'immunofluorescence : la négativation la plus précoce a été observée après un an et demi. Cette évolution sérologique inclut tous les cas impaludés avec du sang et traités selon le schéma standard à la primaquine pendant 14 jours, ainsi que deux cas (R. M. et D. V.) infectés par sporozoïtes et traités à la chloroquine (3 jours) suivie de RC 12* (5 jours).

Le cas V. C. infecté par sporozoïtes a retenu notre attention. En effet, ce malade a reçu la dose totale de chloroquine et de primaquine du schéma standard, mais en cinq jours au lieu de quatorze. Malgré la disparition des parasites du sang périphérique dans un délai relativement bref (parasitémie patente) pendant 17 jours seulement, le test d'immunofluorescence, pratiqué quatre ans après la fin du traitement, a été très faiblement positif à la dilution de 1:50; six mois plus tard, on enregistre chez ce même malade une hausse du titre à 1:300 (\pm 1:500). Ce fait suggère qu'il pourrait y avoir une reprise de l'activité stimulatrice du parasite, en voie de multiplication, encore qu'à un niveau subpatent, et donc que le traitement administré en vue d'assurer la guérison et la stérilisation du malade a été inefficace.

La négativation du test d'immunofluorescence a été constatée deux ans et demi après la fin du traitement radical dans le cas du malade I. A. infecté avec du sang, mais qui avait présenté une parasitémie prolongée (99 jours) interrompue avec de la quinine. Pour ce cas, l'évolution sérologique démontre en même temps que la quinine, qui réduit temporairement la parasitémie à un niveau subpatent, a également influencé le titre des anticorps sériques. En effet, ce titre a passé de 1:2000 (avant l'administration de la quinine) à 1:100, le cinquième jour après la disparition des parasites dans le sang périphérique (après traitement à la quinine) pour remonter de nouveau, le vingt-septième jour, à 1:1000.

La corrélation qui existe entre la persistance d'un titre élevé d'anticorps et une parasitémie de longue durée est illustrée par le cas B. E. Celui-ci a présenté pendant environ quatre ans une tolérance parasitaire et une parasitémie intermittente, avec maintien des anticorps, avant le traitement, au titre de 1:2000. Quatre mois après le traitement radical, le titre diminue à 1:500, pour atteindre 1:50 après une année.

3.3 Donneurs de sang (tableau III)

Les titres des anticorps décelés par immunofluorescence dans le sérum des donneurs de sang impliqués à l'origine de quelques cas de paludisme post-transfusionnel ont été généralement plus faibles que ceux des malades présentant un paludisme clinique manifeste.

Les titres des donneurs, avant et durant le traitement radical, ont varié entre 1:50 et 1:1000, avec une moyenne d'environ 1:200.

* Le RC 12 est un dérivé du pyrocatechol de formule 1,2-diméthoxy-4-(bis-diéthylamino-éthyl)-amino-5-bromobenzène, présenté comme sel (faiblement soluble) sous forme de comprimés.

A la suite du traitement radical, la négativation s'est produite chez la plupart des cas entre un mois et un an; au-delà de cette limite, la réaction n'a été positive que chez les trois premiers donneurs, et l'iso-diagnostic a confirmé la parasitémie chez T. E. et C. Gh.

4. Discussion

La production d'anticorps fluorescents dans le paludisme humain, leur évolution et leur persistance, ainsi que l'influence des médicaments antipaludéens ont constitué des sujets d'étude pour plusieurs chercheurs. Toutefois, la plupart de ces recherches concernent l'infection à P. vivax ou P. falciparum et quelques-unes seulement l'infection à P. malariae (Collins et coll., 1964a; Lupascu et coll., 1966, 1967).

Kuvin & Tobie (1962) ont suivi l'évolution sérologique par l'immunofluorescence chez deux volontaires impaludés au moyen de piqûres de moustiques fortement infectés avec une souche de P. vivax. Les anticorps ont persisté pendant 82 et 59 jours respectivement après la disparition complète des parasites du sang. L'administration d'antipaludiques (Thiobismol et quinine, ou chloroquine), bien qu'elle ait influencé l'évolution de la maladie et supprimé la parasitémie, n'a point affecté la production d'anticorps, qui ont persisté en titres élevés jusqu'au soixante-cinquième jour environ depuis l'infection et ont été retrouvés même après 121 jours, respectivement aux titres de 1:40 et 1:20.

Kuvin & Voller (1963) observent l'existence d'anticorps antipaludéens décelables jusqu'au trois cent trente-cinquième jour après l'infection expérimentale avec des sporozoïtes de P. vivax.

Lunn et coll. (1965) démontrent que l'administration de chloroquine en doses hebdomadaires, avant et immédiatement après l'infection expérimentale avec P. vivax, retarde l'apparition de la parasitémie (de deux mois et plus) et supprime la production d'anticorps jusqu'à un intervalle de temps allant du huitième au treizième jour depuis l'installation de la parasitémie. Les auteurs citent toutefois le cas d'un volontaire où l'apparition des anticorps a précédé la parasitémie patente, bien qu'il se trouvât sous l'action suppressive de la chloroquine : ils attribuent cette production précoce d'anticorps décelables à une parasitémie subpatente passagère survenue au moment où la chloroquine présentait une concentration réduite dans le sérum sanguin.

Coudert, Garin et coll. (1965) et Garin et coll. (1965), en suivant par immunofluorescence l'évolution sérologique dans l'infection à P. vivax spontanée et expérimentale, soulignent que la durée de la réponse immunitaire dépasse sensiblement la limite admise pour la survie des plasmodies. Ces mêmes auteurs affirment que le traitement à la quinine n'influence pas l'évolution sérologique et que, dans la plupart des cas, les anticorps précèdent l'apparition de la parasitémie.

Nos observations montrent que si la quinine ne supprime pas la réponse immunitaire, elle peut néanmoins déterminer une diminution temporaire du quantum d'anticorps. De même, nos données confirment l'opinion de la plupart des auteurs, selon laquelle, dans l'infection à P. malariae également, l'apparition de la parasitémie patente précède celle des anticorps sériques décelables.

Collins et coll. (1964b), qui ont suivi le développement et la persistance des anticorps pour P. falciparum, montrent que la réponse en anticorps s'est développée durant la parasitémie patente; les titres semblent osciller en association retardée avec les fluctuations de la densité des parasites, induite par des doses non curatives de médicaments antipaludéens. Les anticorps contre une souche de P. falciparum de Colombie ont persisté pendant vingt mois après l'inoculation de sporozoïtes.

Lunn et coll. (1966) ont étudié les modifications du titre des anticorps et des protéines sériques chez dix volontaires, dont cinq infectés avec P. vivax (souche Chesson) et cinq avec P. falciparum (une souche de Rhodésie). Dans le but de faire varier la durée de la parasitémie ou de prolonger l'intervalle entre les rechutes, les auteurs ont appliqué divers schémas de traitement, y compris la cure radicale de 14 jours (dans trois cas infectés avec P. vivax), avec prises de sang avant et après l'exposition. Les schémas de traitement étaient les suivants :

1. 377-C-54* : 200 mg de sel t.i.d. x 2 jours
2. Sulfate de quinine : 600 mg t.i.d. - 2 x 5 jours
3. Chloroquine-base : 600 mg en dose unique

Les anticorps ont été décelés entre le 3ème et le 9ème jour après le début de la parasitémie et ont persisté pendant 252 jours dans l'infection à P. vivax et entre le 90ème et le 243ème jour lors de l'infection avec P. falciparum. Chez quatre des malades infectés avec P. falciparum et qui ont été traités avec le 377-C-54, la quinine ou la chloroquine, la parasitémie a été réduite à des niveaux subpatents en 4 à 18 jours; toutefois, le titre des anticorps est demeuré constant.

Coudert, Garin et coll. (1966) ont étudié l'évolution du titre des anticorps chez cinq malades avec paludisme aigu à P. vivax soumis à un traitement radical à la chloroquine (5 jours) suivie de pentaquine (15 jours). Ils concluent que la sérologie n'a pas été ou a été très peu modifiée par la chloroquine, tandis que la pentaquine l'a négativée dans un cas immédiatement après l'administration et, dans un autre cas, au bout d'un mois.

Les résultats plus récents de Luby et coll. (1967) sont en contraste avec ces observations. Ces auteurs ont examiné par la technique indirecte des anticorps fluorescents, treize ans après l'infection primaire à P. vivax, un groupe de dix sujets traités à l'époque considérée par une cure de primaquine associée à d'autres médicaments antipaludéens dans le but d'obtenir un effet de cure radicale. Ils ont décelé dans le sérum de ces anciens malades la persistance d'anticorps à faible concentration (entre <1:5 et 1:20), tandis que pour le groupe témoin, indemne de paludisme mais résidant dans la même localité (Lake Vera, Californie), le niveau des anticorps se situait entre <1:5 et 1:5.

Collins et coll. (1964a) ont démontré, dans l'infection à P. malariae, la production et la persistance des anticorps spécifiques chez trois malades inoculés avec du sang parasité de P. malariae. Ces auteurs suggèrent qu'il peut exister pour cette infection certaines différences quant à la production d'anticorps et leur relation avec la parasitémie et l'attaque clinique. A leur avis, entre les anticorps et la parasitémie subclinique s'établit un équilibre pouvant durer pendant de longues périodes.

A l'occasion d'une étude concernant la détermination du degré d'immunité chez des malades impaludés avec P. malariae, Lupascu et coll. (1966) montrent, en utilisant la technique des anticorps fluorescents, que les anticorps sont décelables 4 à 6 jours après l'apparition de la parasitémie. Ils soulignent que dans le cas d'un stimulus antigénique prolongé suivi d'un état de tolérance parasitaire - parasitémies asymptomatiques - le titre des anticorps se situait entre 1:2000 et 1:3000, respectivement 596 et 728 jours après l'apparition de la parasitémie. Chez les malades réimpaludés, la réponse immunitaire secondaire s'est exprimée par un titre augmenté des anticorps, atteignant des valeurs entre 1:3000 et 1:5000. Partant de ces données, Lupascu et coll. (1967) ont démontré la valeur du test d'immunofluorescence pour déceler les parasitémies asymptomatiques à P. malariae. La possibilité suggérée

* 377-C-54 ou 1,6-dihydroxy-2,5-bis(cyclohexylaminométhyl)naphtalène.

en 1963 par Kuvin & Voller de déceler à l'aide de cette technique les porteurs asymptomatiques de P. malariae parmi les donneurs de sang revêt une importance pratique considérable, d'autant plus que dans la phase de maintien de l'éradication du paludisme, la détection et le traitement radical des parasitémies asymptomatiques permettront en même temps leur élimination comme sources potentielles d'infection.

Dans le présent travail, les recherches ont été étendues à la dynamique du titre des anticorps fluorescents après traitement radical, aussi bien chez les malades avec fièvre quarte post-transfusionnelle que chez les malades avec impaludation thérapeutique à P. malariae "VS".

Les résultats obtenus montrent que le traitement radical administré selon le schéma standard a invariablement conduit à la négativation de la réponse en anticorps sériques; dans la plupart des cas, cette négativation s'est produite dans l'intervalle de six mois et un an et demi chez les malades avec fièvre quarte post-transfusionnelle; dans le délai d'un an et demi à deux ans et demi chez les malades avec impaludation thérapeutique et entre un mois et un an chez les donneurs de sang décelés par l'immunofluorescence comme parasitémies asymptomatiques, cette période pouvant se prolonger jusqu'à vingt-six mois chez les malades chez lesquels on a observé (2 cas sur 4) une persistance de la parasitémie. La moyenne des titres des anticorps avant et au cours du traitement, qui est quasi égale chez les deux premières catégories (1:1600 et 1:1850, respectivement), est sensiblement plus réduite (1:200) chez les donneurs de sang avec parasitémies asymptomatiques.

Le seuil subminimal de longue durée de stimulation antigénique exercée par P. malariae au cours des infections subpatentes explique peut-être le faible niveau général de la réponse en anticorps trouvé chez les donneurs de sang, porteurs asymptomatiques de P. malariae et chez lesquels l'accès primaire datait d'environ vingt à trente ans.

Les titres compris entre 1:500 et 1:1000 peuvent être considérés, dans ces cas, comme révélateurs d'une activité de multiplication, occasionnellement exacerbée, du parasite, précédant ou s'associant à une rechute parasitaire subclinique ou oligo-symptomatique à longue échéance. Il nous a été donné de confirmer ce fait dans quatre cas par l'épreuve d'iso-diagnostique qui a fourni chaque fois des résultats positifs.

La négativation à différents intervalles de temps, de la réponse en anticorps après l'application du traitement radical type, pourrait correspondre à la "stérilisation" de l'organisme des parasites paludéens et donc à la "guérison totale". Des recherches futures devront confirmer ce fait, éventuellement par les résultats des transfusions du sang de tels sujets à des volontaires indemnes de paludisme. Ces recherches figurent à notre programme des années à venir.

La persistance des anticorps sériques, allant parfois jusqu'à deux ans ou même deux ans et demi, après le traitement et la disparition de la parasitémie, peut connaître - à notre avis aussi - deux causes :

- a) soit la persistance dans l'organisme - après l'élimination du parasite - de ses produits de métabolisme, dont l'antigénicité spécifique a été révélée autant par McGregor et coll. (1965) que par Benex (1966);
- b) soit une activité immunitaire prolongée du système réticulo-endothélial qui demeure "sensibilisé pour plusieurs années" (Benex, 1966).

Dans les conditions offertes par la Roumanie, où le paludisme a été éradiqué (tout le territoire auparavant endémique se trouvant dans la phase d'entretien), l'élimination des

parasites paludéens à l'aide du traitement radical implique nécessairement l'absence des rechutes. Ce fait exige toutefois vérification et démonstration.

La stérilisation n'implique pourtant pas aussi une immunité ferme et durable contre des réinoculations avec une souche homologe. Ce fait est illustré par l'exemple de deux des impaludés compris dans la présente étude (V. C. et D. R. E. - tableau II). Ainsi, respectivement une année neuf mois et une année avant leur dernière impaludation avec la souche de P. malariae "VS", ces malades avaient été inoculés avec la même souche et soumis au traitement radical type, respectivement deux mois et un mois après l'inoculation. Ceci pourtant n'a pas empêché le développement de la parasitémie, ni l'apparition des accès cliniques après une nouvelle inoculation.

Ces observations prouvent que dans les infections à P. malariae également, l'immunité ne se réalise qu'à la suite d'infections répétées. En d'autres termes, ces infections comme les autres exigent une permanence antigénique assurée par des infections parasitaires massives et de longue durée, pour atteindre un degré suffisant d'immunité. Ce fait a d'ailleurs été relevé par McGregor (1964) et Charmot & André (1966).

5. Résumé et conclusions

Dans la présente étude, nous avons suivi l'évolution sérologique et les variations dynamiques du titre des anticorps fluorescents après administration du traitement radical chez trente-quatre sujets, soit : 15 malades avec fièvre quarte post-transfusionnelle, 10 malades avec impaludation thérapeutique à P. malariae, 9 porteurs asymptomatiques de P. malariae (donneurs de sang).

La négativation la plus précoce (un mois) de la réponse en anticorps a été constatée dans le groupe des porteurs asymptomatiques, où l'on a trouvé aussi une moyenne du titre initial d'anticorps plus réduite que chez les deux autres catégories de sujets examinés.

Dans la plupart des cas, la suppression de la réponse immunitaire a été constatée un an et demi à deux ans après la fin du traitement.

L'administration de chloroquine associée au RC 12^{*} pendant cinq jours a donné les mêmes résultats que ceux obtenus par le traitement radical type (quatorze jours).

Le traitement avec la chloroquine et la primaquine, à la dose prévue par le schéma type, mais administré en cinq jours au lieu de quatorze, s'est avéré inefficace (voir à ce sujet le cas du malade V. C. - tableau II).

La réinfection avec la souche homologue un an et, respectivement, un an neuf mois après la fin du traitement radical type, administré lors d'une infection antérieure, n'a empêché ni l'apparition de la parasitémie, ni celle des accès cliniques.

La discussion porte sur la signification des résultats obtenus du point de vue immunologique et sur les perspectives qui s'ouvrent pour les recherches à venir.

* Cf. p. 3, note de renvoi.

SUMMARY

Investigations have been conducted to follow the levels of antibody titres in Plasmodium malariae infections using the fluorescent antibody technique (F.A.T.) on human subjects who have received radical treatment. Thirty-four patients have been examined at regular intervals 15 of which were cases with post transfusion malaria, 10 were undergoing malaria therapy with P. malariae (V.S. strain) (blood or sporozoites induced) and nine were blood donors from whom the infection of the post transfusional malaria cases was traced. Radical treatment consisting of chloroquine (300 mg base x 3 days) and primaquine (15 mg x 14 days) was given to all but four patients. The results are summarized in three tables.

In the 15 cases of post transfusion malaria, the antibody titres before or during radical treatment varied between 1/500 and 1/3000 with an average of around 1/1600. Eleven of the cases became negative between six months and 18 months after treatment and only one case showed a positive titre (of 1/50) after 24 months.

In the 10 malaria therapy cases, the antibody titre which was negative prior to the introduction of the infection, became positive six days after inoculation of the infected blood and in one of the cases infected by mosquitos it was found to be positive 11 days after the parasitaemia was detected. The titres in these cases varied from 1/100 to 1/5000 with an average of 1/1850. In seven out of the 10 cases the titres became negative within 30 months of radical treatment; one case which was still positive after 4-1/2 years only received a five-day treatment. In the two others, which remained positive, there had been prolonged parasitaemia and it is observed that there may be a correlation between the duration of parasitaemia and persistence of a high antibody titre.

The antibody titres of the nine blood donors ranged between 1/50 and 1/1000 averaging 1/200. In five of the donors the titre became negative between one and 12 months after treatment; in the other four it persisted longer, in two of which, with persisting parasitaemia confirmed by isodiagnosis, titres of 1/100 and 1/50 were still present respectively 18 and 26 months after treatment.

Similar investigations by other workers are discussed in the light of the results obtained in the present study.

TABLEAU I

Malades avec paludisme post-transfusionnel

N°	Patient	Intervalle de prélèvement du sang pour la réaction d'immunofluorescence depuis :		Anticorps (réciproque du titre)	Observations
		le 1er accès clin.	la fin de la cure radicale		
1.	E.P. 27 ans M	40 jours -	- 2 ans 2 ans, 8 mois	500 ^(x) nég. nég.	(x) pendant le traitement
2.	V.E. 51 ans F	10 mois	6 mois 1 1/2 ans 2 1/2 ans 3 ans	1000 100 nég. nég.	
3.	F.E. 35 ans F	10 mois	9 mois 1 1/2 ans 3 ans	2000 nég. nég.	
4.	N.V. 23 ans F	3 mois	- 1 1/2 ans	500 ^(x) nég.	(x) avant le traitement
5.	T.V. 38 ans M	5 1/2 mois	- 9 mois 2 ans 2 1/2 ans	3000 ^(x) +100 nég. nég.	(x) pendant le traitement
6.	B.I. 47 ans M	3 mois	1 mois 1 1/2 ans 2 ans, 3 mois	2000 nég. nég.	
7.	S.E. 56 ans F	38 jours	- 1 1/2 ans 2 ans	1000 ^(x) 50 50	(x) avant le traitement
8.	C.V. 40 ans M	28 jours	- 1 an 1 1/2 ans	3000 ^(x) 50 nég.	(x) pendant le traitement
9.	D.N. 29 ans F	44 jours	- 1 mois 1 an	1000 ^(x) 1000 nég.	(x) avant le traitement
10.	D.M. 27 ans F	75 jours	- 1 mois 1 an	2000 ^(x) 500 nég.	(x) avant le traitement
11.	H.C. 38 ans M	30 jours	- 1 an	2000 ^(x) nég.	(x) pendant le traitement
12.	N.I. 17 ans M	65 jours	5 jours 9 mois	3000 nég.	
13.	D.E. 37 ans F	24 jours	- 6 mois 1 an	1000 ^(x) 25 nég.	(x) pendant le traitement
14.	B.Fl. 26 ans F	20 jours	- 6 mois 1 an	500 ^(x) nég. nég.	(x) avant le traitement
15.	U.Fl. 34 ans M	11 jours	- 6 mois	2000 ^(x) nég.	(x) avant le traitement

TABLEAU II

Impaludation thérapeutique avec du sang ou des sporozoïtes chez des malades neurosyphilitiques
(souche *P. malariae* "VS")

N°	Patient	Mode d'impaludation	Durée de la parasitémie	Intervalle depuis :			Anticorps (réciproque du titre)	Observations
				l'apparition de la parasitémie	la disparition de la parasitémie	le fin du traitement radical		
1.	H.A. 50 ans M	sang	20 jours	- 6 jours - -	- - 11 jours 50 jours	- - 3 jours 44 jours 2 ans 2 1/2 ans	nég.(x) 1000 2000 2000 nég. nég.	(x) avant l'ino- culation
2.	A.T. 39 ans M	sang (2 inoculations 1ère : 19.12.1964 2ème : 25.11.1965; les deux traitées radicalement)	30 jours (inoc. I) 40 jours (inoc. II)	- 10 jours (après l'ino- culation I)	- - 1 an (après l'ino- culation II)	- - 1 an (après le 2ème traitement radical) 1 1/2 ans	nég.(x) 2000 300 nég.	(x) avant l'ino- culation I (Traitement radical)
3.	R.M. 46 ans F	sporozoïtes	37 jours	- 11 jours	- - 27 jours 57 jours	- - (RC 12* + chlo- roquine x 5 jours) 29 jours 59 jours 6 mois 2 ans 2 1/2 ans	nég.(x) 2000 1000 5000 1000 nég. nég.	(x) avant l'ino- culation
4.	I.A. 50 ans F	sang	99 jours(x)	6 jours 13 jours 18 jours 26 jours quinine 1 g x 3 jours 5 jours depuis la réapparition 27 jours	- - - - disparition des parasites : 24 jours - - 2 ans	- - - - - - 2 ans 2 1/2 ans	100 2000 2000 2000 100 1000 100 nég.	(x) prolongée par inter- ruption avec de la quinine
5.	C.M. 41 ans M	sang	37	- 3 jours 14 jours -	- - 8 jours 26 jours	- - - 17 jours 30 jours 2 ans 2 1/2 ans	nég.(x) nég. 1000 1000 1000 1000 nég. nég.	(x) 3 jours de- puis l'ino- culation
6.	D.V. 67 ans M	sporozoïtes	6 mois et 13 jours(x)	4 mois et 12 jours (parasitémie intermittente) 5 mois et 13 jours -	- - -	- - (RC 12* + chlo- roquine x 5 jours) 3 jours 5 mois 2 ans 2 1/2 ans	180 1000 5000 3000 nég. nég.	(x) prolongée par inter- ruption avec de la quinine
7.	St.A. 26 ans M	sporozoïtes	2 ans et 27 jours(x)	7 1/2 mois	- 1 an et 8 mois	- (600 mg chloro- quine-dose unique) 1 an, 8 mois 2 1/2 ans	3000 500 50	(x) tolérance parasitaire avec parasi- témie inter- mittente
8.	V.C. 45 ans M	sporozoïtes	17 jours	-	1 an, 2 mois	Traitement radi- cal de 5 jours (x) 1 an, 2 mois 4 ans 4 1/2 ans	1000 + 50 300 (+500)	(x) chloroquine 300 mg x 3 pyrimétham- ine 25 mg x 1 primaquine 45 mg x 5
9.	D.R.E. 47 ans F	sang (2 impaludations antérieures avec <i>P. malariae</i>) les 2 traitées radi- calement	39 jours	- 16 jours 40 jours	- - -	- - - 2 ans 2 1/2 ans	nég.(x) 1000 5000 100 (+300) nég.	(x) avant l'ino- culation
10.	B.E. 27 ans F	sang	3 ans, 10 mois et 19 jours(x)	2 ans 3 1/2 ans	- - 4 mois	- - 4 mois 1 an	2000 2000 500 50	(x) tolérance parasitaire avec parasi- témie inter- mittente

* Voir page 2, 3, 4

TABLEAU III

Donneurs de sang

No	Donneur	Intervalle depuis la fin du traitement radical	Anticorps (réciproque du titre)	Observations
1.	T.E. 38 ans F	- 3 jours 1 an, 4 mois 2 ans, 2 mois	200 (+500) ^(x) 1000 1000 50	(x) avant le traitement Parasitémie confirmée par isodiagnostic
2.	C.Gh. 53 ans M	9 mois 1 1/2 ans 2 1/2 ans 3 ans	200 (+300) +100 nég. nég.	parasitémie confirmée par isodiagnostic
3.	G.D. 38 ans F	1 an 1 1/2 ans 2 ans, 8 mois	1000 +50 nég.	
4.	R.A. 42 ans F	- 1 an	100 ^(x) 50	(x) avant le traitement
5.	I.Cl. 41 ans F	- - 1 an	100 ^(x) +50 ^(x) nég.	(x) avant le traitement (x) le troisième jour du traitement
6.	P.E. 55 ans F	- 1 an	+200 ^(x) nég.	(x) avant le traitement
7.	P.A. 50 ans F	- 1 an	50 ^(x) nég.	(x) avant le traitement
8.	D.C. 55 ans F	- 1 mois	1/100 ^(x) nég.	(x) avant le traitement
9.	D.C.Gh. 41 ans F	- 2 mois	1/50 ^(x) nég.	(x) avant le traitement

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benex, J. (1966) Biol. méd., 55, 285
- Charmot, G., André, J. J. (1966) Méd. trop., 26, numéro spécial 115
- Collins, W. E., Jeffery, G. M., Skinner, J. C. (1964a) Amer. J. trop. Med. Hyg., 13, 1
- Collins, W. E., Jeffery, G. M., Skinner, J. C. (1964b) Amer. J. trop. Med. Hyg., 13, 256
- Coudert J., Garin, J. P., Ambroise-Thomas P., Saliou P., Lu Huynh Thank (1965)
Bull. Soc. Path. exot., 58, 188
- Coudert, J., Garin, J. P., Ambroise-Thomas, P., Mme Minjat et Mlle Rigaud (1966)
Bull. Soc. Path. exot., 59, 558
- Garin, J. P., Ambroise-Thomas, P., Saliou, P. (1965) Presse méd., 73, 1847
- Kuvin, S. F., Tobie, J. E., Evans, Ch. B., Coatney, G. R., Contacos, P. G. (1962)
Science, 135, 1130
- Kuvin, S. F., Voller, A. (1963) Brit. med. J., 2, 477
- Luby, J. P., Collins, W. E., Kaiser, R. (1967) Amer. J. trop. Med. Hyg., 16, 255
- Lupascu, Gh., Bona, C., Ciplea, Al. Gh., Iancu, L., Ioanid, L., Negulici-Baliff, E.,
Constantinescu, P. (1966) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 60, 208
- Lupascu, Gh., Bossie-Agavriloaei, A., Bona, C., Ioanid, L., Smolinski, M. (1967)
Bull. Org. mond. Santé, 36, 485
- Lunn, J. S., Jacobs, R. L., Contacos, P. G., Coatney, G. R. (1965) Amer. J. trop.
Med. Hyg., 14, 697
- Lunn, J. S., Chin, W., Contacos, P. G., Coatney, G. R. (1966) Amer. J. trop. Med. Hyg.,
15, 3
- McGregor, I. A. (1964) Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 58, 80
- McGregor, I. A., Williams, K., Voller, A., Billewicz, W. Z. (1965) document ronéo-
graphié WHO/Mal/496

Le but des documents de la série WHO/Mal est le suivant :

- a) mettre le personnel de l'OMS, les instituts nationaux, les chercheurs et les travailleurs de la santé publique au courant de l'évolution des recherches sur le paludisme et des progrès de l'éradication du paludisme au moyen d'exposés succincts relatifs à quelques problèmes en cause;
- b) distribuer, aux catégories de lecteurs indiquées ci-dessus, les rapports d'opérations et autres communications qui présentent un intérêt particulier, mais qui ne sont pas normalement imprimés dans les publications de l'OMS;
- c) communiquer aux intéressés différents articles qui sont destinés à la publication mais qui, en raison de leur actualité, méritent d'être rapidement connus.

On notera que les résumés de travaux non publiés représentent souvent des rapports préliminaires d'investigations; les conclusions de ces travaux peuvent donc être sujettes à des révisions ultérieures.

La parution d'un article dans cette série ne constitue donc pas une publication officielle et un tel article peut donc, avec l'accord de l'auteur et de l'OMS, être publié dans un périodique de l'OMS ou ailleurs.

Les articles signés n'engagent que leurs auteurs. La mention des manufactures et des produits commerciaux n'implique pas que ces maisons ou leurs produits soient recommandés ou approuvés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres.