

Action de l'Arsénobenzène et du Stibosan in vitro sur *Spirillum minus*

PAR

A. DUBOIS et S. LOSNER

L'appréciation de l'activité « in vitro » des produits chimiothérapeutiques est toujours importante pour élucider le mécanisme de leur action. En matière de Sodoku nos connaissances sont moins avancées qu'en matière de trypanosomiase; aussi avons-nous cru intéressant d'étudier « in vitro » les deux médicaments actifs sur *Spirillum minus*.

Nous avons recouru à la fois à l'observation directe au fond noir et à l'inoculation. La rareté relative des parasites dans le sang ne facilite pas la méthode directe; le liquide péritonéal est souvent beaucoup plus riche en spirilles. Nous mélangeons alors ces spirilles au sang (dilacération du foie sous narcose ou prise de sang au cœur et injection dans le péritoine) et avons assez souvent des milieux se prêtant à l'appréciation du nombre des spirilles. (Compter dans un nombre donné de champs ou pendant 5 minutes.) Quant aux inoculations nous les avons faites après contact de l'inoculum avec les dilutions choisies des médicaments. L'expérience nous a montré que du sang de souris défibriné après addition d'égal volume d'eau physiologique et conservé à température du laboratoire garde son pouvoir infectieux 6, 24, 30 et 48 heures (nous n'avons pas vérifié au delà). Après contact plus ou moins prolongé à température de la chambre le mélange est centrifugé avec 25 cc. d'eau physiologique et le culot injecté de façon à élimi-

ner le plus possible le produit chimique (la centrifugation n'est pas nécessaire quand les concentrations sont très faibles).

Observation directe.

L'Arsénobenzène (Arsébenyl Meurice) s'est montré spirillicide « in vitro » à 1/2000 (en 5 minutes), à 1/10000 (en 10 minutes) à 1/20000 et 1/40000 (en 30 minutes) (*).

Au contraire, le Stibosan aux mêmes concentrations n'a pas détruit les parasites en 5-6 heures; ceux-ci étant en nombre sensiblement égal à celui du témoin en eau physiologique.

Même à 1/200 l'action du Stibosan n'est pas appréciable en 4 heures, mais devient nette en 10 heures (forte réduction du nombre des spirilles).

Si l'on soumet le Stibosan en solution (1-2 p. c.) à l'action d'un broyat de foie, comme dans l'expérience bien connue de Levaditi sur l'Atoxyl, on augmente son activité in vitro. En effet, ce mélange a détruit les spirilles à 1/200 (*) en 2 heures et 4 heures (non vérifié avant) à 1/400 en 30 minutes, à 1/800 en 2 heures, à 1/000 en 10 heures (en 4 heures destruction incomplète) à 1/2000 en 10 heures; même à 1/5000 et 1/25000 il y a réduction notable du nombre des spirilles en 10 heures.

Essais par inoculation.

Malgré tout, les examens directs sont peu satisfaisants et nous avons cru nécessaire de recourir à l'inoculation.

Après contact de 30 minutes (température du laboratoire) puis centrifugation-lavage, l'arsénobenzène a rendu l'inoculum non infectieux aux concentrations de 1/10000 et 1/20000 (deux essais pour chaque concentration); à 1/40000 il y a eu une fois infection et une fois absence d'infection.

En prolongeant le contact (16 à 24 heures) avec des concentrations plus faibles il y a eu absence d'infection à 1/100000, mais infection à 1/500000, 1/1-2-10 millions.

(*) Les titres indiqués sont les concentrations finales, c'est-à-dire après mélange avec l'inoculum; quand il s'agit du mélange foie-stibosan, c'est la concentration finale en produit antimoniaux qui est donnée.

Le Stibosan en contact de 30 minutes à 1/2000, 1/4000 et 1/10000 a laissé persister le pouvoir infectieux; en contact de 24 heures à 1/20000, 1/100000, 1/200000 il y a eu aussi infection.

Le Stibosan-foie (en contact de 4 heures) a laissé persister l'infectiosité aux concentrations de 1/2000, 1/1000, 1, 5/1000, 2, 5/1000, mais a stérilisé à 5/1000.

Les contrôles en eau physiologique ont bien entendu été infectieux.

Les essais sont un peu fragmentaires parce que la méthode d'inoculation ne se prête pas à des séries très complètes sous peine d'employer un nombre vraiment considérable d'animaux; il en apparaît néanmoins que « in vitro » l'Arsénobenzène a une activité nettement plus grande que le Stibosan, soit par exemple au moins 10 fois plus forte: inoculation à 1/20000 négative pour le 914 et à 1/2000 positive pour le Stibosan (facteur temps exclu) ou au moins 48 fois plus forte: 1/20000 non infectieux en 1/2 heure pour le 914 et infectieux en 24 heures pour le Stibosan.

« In vivo » nous avons montré antérieurement que c'est l'inverse et que le Stibosan surpasse en activité le 914 (1). Il est donc probable que le Stibosan subit certaines modifications dans l'organisme du vertébré. L'action stérilisatrice est en effet plus rapide dans le cas du 914 que dans celui du Stibosan: le 914 stérilise (2-3 mg/20 g.) en 4-5 heures environ et le Stibosan (même doses) en 30 heures environ (essai sur 10 souris par voie sous-cutanée). Il y a en ce cas la même différence qu'en matière de trypanosomiase il y a entre le 914 (stérilisation en 1 à 2 heures) et la tryparsamide (stérilisation 7-8 heures). Chose curieuse, l'action « in vitro » du 914 est plus rapide qu'« in vivo »; il faut sans doute faire intervenir ici l'organotropie, l'élimination, etc.

Conclusion.

1) L'Arsénobenzène a « in vitro » une action spirillicide indubitable sur *Spirillum minus*. Le fait se vérifie aussi bien par l'observation microscopique que par inoculation. On peut lui supposer une action directe immédiate « in vivo ».

2) Le Stibosan qui « in vivo » est supérieur à l'Arsénobenzène (1) n'exerce quasi pas d'action « in vitro ». Le mélange foie-Stibosan devient plus actif « in vitro ».

On peut supposer que avant d'agir le Stibosan subit dans l'organisme certaines transformations chimiques. Il serait comparable en cela aux arsénicaux pentavalents en matière de Trypanosomiase (action directe immédiate). On peut aussi songer à une action indirecte.

Samenvatting. — Schrijvers hebben de invloed van de twee produkten actief « in vivo » tegen *Sp. minus*, ook « in vitro » onderzocht.

Peritoneaal vocht met bloed gemengd is gewoonlijk rijk aan spirillen en is wel geschikt voor rechtstreeksch onderzoek na kontakt met de verdunning der actieve stoffen. Daar nu verdunt bloed zijn infectievermogen behoudt, ten minste 48 uren op laboratoriumtemperatuur, kan het gemengt worden met de produkten, en na centrifugeeren geïnoculeerd.

De twee methoden geven overeenstemmende uitslagen: de 914 is werkzaam in vitro; de stibosan zeer weinig. De 914 steriliseert het bloed veel sneller dan stibosan, wat een rechtstreeksche en dadelijke invloed op spirillen waarschijnlijk maakt. Stibosan zou of eerst omgezet moeten worden in het dierlijk gestel, of wel enkel een gansch onrechtstreeksche werking uitoefenen op het verdwijnen der spirillen.

Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. Dubois, Mlle Mangelschots et P. Janssens. — Splénectomie-Blocage du S. R. E. et thérapeutique du Sodoku. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1937, t. XVII, n° 4, p. 501.
-