



ca 65973

EVOLUTION DES ANTICORPS FLUORESCENTS
AU COURS DU PALUDISME HUMAIN PAR MALARIATHERAPIE A PLASMODIUM VIVAX¹

par

J. P. Garin, P. Ambroise-Thomas, T. Kien Truong et P. Saliou²

1. Introduction et observations générales

Le paludisme est l'une des rares maladies parasitaires que l'on inocule volontairement à l'homme dans un but thérapeutique. Ce paludisme par malariathérapie nous a fourni la possibilité d'étudier l'évolution sérologique d'infestations humaines expérimentales.

Tous nos malades ont été impaludés par injection intramusculaire de 10 ml de sang hépariné, prélevé, chez le malade précédemment infecté, entre le septième et le dixième accès. L'inoculat contenait, suivant les cas, de 300 à 600 millions de P. vivax.³

En moyenne, la durée de la période pré-patente a été de 11 jours, les limites extrêmes étant de 3 et 21 jours. Nous avons laissé évoluer l'affection expérimentale pendant 8 ou 10 accès, puis nous avons administré pendant 5 jours de suite, soit de la quinine, par voie intramusculaire, à raison de 1 g/jour, soit de la chloroquine, per os, à la dose de 0,60 g (base)/jour.

Sur un total de 32 paludismes expérimentaux humains, suivis sérologiquement, nous avons retenu 19 observations pour lesquelles nous disposons de documents suffisamment complets. Nous envisagerons d'abord les impaludations réussies et l'évolution sérologique du paludisme humain expérimental à P. vivax, puis le cas des sujets réfractaires aux tentatives d'impaludation. Par ailleurs, pour l'une des impaludations réussies, nous considérerons l'évolution des anticorps anti-plasmodiums correspondant à chacune des principales classes d'immunoglobulines.

2. Impaludations réussies

Chez 17 malades, l'injection de sang parasité par P. vivax a déclenché un paludisme expérimental que nous avons étudié du point de vue sérologique. Dans 8 cas, nous n'avons pu effectuer qu'un ou deux examens sérologiques. Les 9 autres observations sont plus complètes. Elles concernent 7 Européens et 2 Nord-Africains.

¹ Travail effectué avec l'aide financière de l'Organisation mondiale de la Santé.

² Institut de Médecine et d'Hygiène tropicales, Faculté de Médecine de Lyon, France.
Directeur : Professeur J. Coudert.

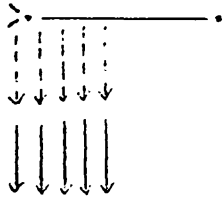
³ Nous avons utilisé une souche de P. vivax isolée à Lyon, en 1963, par le Professeur Dechaume. Depuis lors, cette souche est entretenue par passage sur différents malades. Les malades impaludés présentaient soit différentes affections mentales, soit une artérite de Buerger. Dans le premier cas, les impaludations ont été réalisées dans le Service du Dr Requet, à l'Hôpital psychiatrique du Vinatier à Lyon. Les artéritiques ont été impaludés et suivis à la Clinique des Maladies infectieuses de Lyon (Professeur A. Bertoye).

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.

2.1 Résultats

Nous avons résumé les 9 observations retenues, dans les graphiques des figures I à VI, où sont portés :

- l'origine ethnique des malades : (E) Européen, (N.A.F.) Nord-Africain
 - l'évolution sérologique
 - les accès thermiques
 - la parasitémie P
 - le traitement
- 

Pour apprécier l'évolution sérologique moyenne, au cours du paludisme expérimental humain à P. vivax, nous sommes partis de ces 9 observations et de celles des 8 autres malades, pour lesquels nous ne disposons que de résultats peu nombreux. Dans le tableau 1, nous avons indiqué les résultats correspondant à des intervalles de 5 et de 10 jours, ainsi que les moyennes géométriques des titres observés. La courbe de l'évolution sérologique qui s'en déduit est rapportée dans la figure VII.

2.2 Commentaires et discussion

Après avoir commenté et discuté nos résultats, nous les comparerons à ceux qui ont été obtenus par d'autres auteurs. Des 9 observations de paludismes expérimentaux humains à P. vivax, différents points doivent être soulignés :

1. Tous ces sujets, chez lesquels l'impaludation a réussi, présentaient une sérologie négative avant l'inoculation.
2. L'apparition des anticorps fluorescents anti-plasmodiums est, comme dans le cas du paludisme des singes, liée à l'apparition de la parasitémie qu'elle peut parfois légèrement précéder.
3. Dans la suite de la maladie expérimentale, la sérologie suit également avec assez d'exactitude l'évolution de la parasitémie, en particulier : a) une rechute parasitémique est immédiatement suivie d'une réascension des anticorps (malade M 6), b) le traitement, qui négative la parasitémie, entraîne une diminution sensible de la sérologie.
4. Pour chacun des malades, les titres d'anticorps les plus élevés ont été atteints après plusieurs accès, c'est-à-dire quand des stimuli antigéniques répétés ont pu intervenir. Chez les deux sujets nord-africains (M 6 et M 7), qui ont spontanément guéri de leur paludisme expérimental, ces titres maximum n'ont pas été supérieurs à ceux des impaludés européens.
5. Les anticorps fluorescents persistent longtemps après la disparition de la parasitémie. Chez le malade M 1, ils sont retrouvés 55 jours après la guérison parasitologique. Chez un autre malade, dont nous n'avons pas rapporté l'observation qui ne comportait que 2 examens d'I.F., la sérologie était encore positive après 385 jours. Cette longue persistance des anticorps fluorescents paraît tout à fait comparable à ce que nous avons observé au cours du paludisme expérimental des singes. Elle suggère les mêmes hypothèses, en ce qui concerne ses causes.
6. Chez la plupart des impaludés, sauf les malades M 2 et M 3 dont les titres d'anticorps ont augmenté progressivement, l'évolution sérologique passe par différents stades : latence, élévation rapide, tracé en plateau, diminution progressive.

C'est ce qu'objective la courbe moyenne de la figure X, qui correspond d'ailleurs à un type d'évolution tout à fait classique en immunologie. Par ailleurs, cette courbe montre les très importantes variations individuelles qui peuvent être observées, surtout dans les 20 premiers jours de la maladie expérimentale.

2.3 Comparaison avec les résultats d'autres auteurs

1. Plusieurs études ont déjà porté sur l'évolution des anticorps fluorescents anti-plasmodiums, au cours des paludismes humains expérimentaux par injection de sang parasité. Dans l'ensemble les résultats de ces travaux rejoignent nos propres conclusions :

- a) la sérologie est négative, avant l'inoculation, pour les sujets chez lesquels l'impaludation réussit,
- b) l'apparition des anticorps accompagne celle de la parasitémie; elle la précède parfois légèrement comme dans 2 des 5 cas de paludisme par injection de sang parasité, étudiés par Tobie en 1964,
- c) les rechutes palustres s'accompagnent d'une remontée des titres d'anticorps fluorescents (Tobie, 1964),
- d) l'évolution sérologique moyenne est du type de celle que nous avons décrite,
- e) enfin, les anticorps fluorescents persistent pendant très longtemps. Ils ont été retrouvés après plusieurs années par Lupascu et coll. (1968), Ciuca et coll. (1964), Collins et coll. (1968a), Dranga et coll. (1969).

2. Il est surtout intéressant de comparer sur le plan sérologique les paludismes expérimentaux par injection de sang parasité, aux infections par piqûre d'anophèle. Pour des raisons à la fois matérielles et médicales (risque de dissémination) nous n'avons pu réaliser ce dernier type d'impaludation à Lyon.

Il est néanmoins possible de baser cette comparaison sur les résultats qu'ont obtenus d'autres auteurs : Tobie et coll. (1962), Kuvin et coll. (1963), Tobie (1964), Lunn et coll. (1966), enfin, Tobie et coll. (1966).

Globalement, l'évolution sérologique est comparable dans les deux types de paludismes expérimentaux, mais, pour les paludismes transmis par l'anophèle : les anticorps apparaissent plus tardivement, et en moyenne, ils atteignent des valeurs maximales plus élevées que dans les paludismes par injection de sang parasité.

Tout ceci correspond aux différences parasitologiques qui séparent les deux types d'infection. En effet, la période pré-patente est plus longue si l'infestation est faite par piqûre d'anophèle et, par la suite, la parasitémie est plus élevée.

3. Impaludations ayant échoué

Chez 15 malades, l'injection de sang parasité n'a pas déclenché de paludisme expérimental. Sur ces 15 cas, nous avons retenu 10 observations suffisamment complètes. Elles concernent 7 Nord-Africains et 3 Européens. Deux de ces malades (M 11 et M 14) avaient déjà subi une impaludation, respectivement 3 ans et 1 an auparavant. Les 8 autres sujets présentaient tous, dans leurs antécédents, un paludisme spontané, anciennement contracté outre-mer.

Au total, 14 tentatives d'impaludation ont été réalisées chez ces 10 malades. Certains sujets (M 12 et M 16) ont été soumis à une corticothérapie avec de l'hydrocortisone, 15 mg/jour, pendant quatre jours, puis de la cortisone à doses dégressives (200 mg/jour x 4 jours; 150 mg/jour x 4 jours; 100 mg/jour x 2 jours et 25 mg/jour pendant 1 jour).

3.1 Résultats

Le détail des 10 observations est indiqué dans les schémas des figures VIII à XII. Comme précédemment, l'ensemble des titres d'anticorps fluorescents et de leurs moyennes géométriques ont été regroupés par période de 5 et de 10 jours (tableau 2). Nous en avons déduit la courbe moyenne qui est indiquée dans la figure XIII. Pour ne pas fausser ces résultats d'ensemble par l'effet des impaludations répétées, nous n'avons tenu compte que des résultats concernant la première impaludation, pour les malades qui avaient été impaludés à plusieurs reprises.

3.2 Commentaires et discussion

Il est assez inhabituel de commenter longuement des expériences ayant échoué. Pourtant, ces observations nous semblent présenter un intérêt égal, sinon supérieur, à celui des impaludations ayant réussi. Ce problème des sujets réfractaires à l'infection par injection de sang parasité ne paraît pas, en effet, avoir été encore étudié sur le plan sérologique, au moins par l'immunofluorescence. Après avoir commenté nos résultats, nous envisagerons leurs prolongements en matière d'immunité antipalustre.

1. Avant l'inoculation, tous les sujets réfractaires, sauf un, avaient une sérologie nettement positive (de 1/20 à 1/160). Tous ces malades avaient d'ailleurs des antécédents palustres certains (paludismes spontanés ou expérimentaux) et 7 d'entre eux étaient des Nord-Africains.

Dans cette série de 10 observations, la seule exception est constituée par le cas du malade M 19, Nord-Africain, dont la sérologie était négative avant une inoculation qui n'a pas réussi. Toutefois, 3 jours après l'inoculation, c'est-à-dire très précocement, ce malade avait une sérologie très fortement positive (1/640) alors qu'il n'a jamais présenté ni accès thermique, ni parasitémie. Comme dans les autres observations, l'évolution sérologique suggère donc, malgré tout, l'existence d'une certaine immunité. La très rapide augmentation des titres d'anticorps observée ici, correspond sans doute à un phénomène anamnestique déclenché par l'injection de sang parasité.

2. Toutes les tentatives de réinoculation se sont soldées par des échecs et ont entraîné de nouvelles augmentations des titres d'anticorps fluorescents.

3. La corticothérapie ne paraît avoir aucune influence sur la non-réceptivité des malades ni sur leurs titres d'anticorps fluorescents (malades M 12 et M 16). L'action de la cortisone ou de ses dérivés sur le paludisme expérimental a d'ailleurs été étudiée par plusieurs auteurs dont les conclusions sont assez contradictoires. Pour Gaillard et coll. (1953), Singer (1954), Findlay & Howard (1952), la cortisone a un effet aggravant sur le paludisme des souris à P. berghei; Schmidt & Squires (1951) formulent la même conclusion pour le paludisme des singes à P. cynomolgi. Au contraire, Fulchiron (1952) et Mlle Orfila (1955) obtiennent des résultats très variables en ce qui concerne le paludisme des rongeurs à P. berghei. Enfin, d'après Schneider (1953) la cortisone n'a aucun effet sur le paludisme expérimental à P. berghei, P. gallinaceum ou P. vivax. Comme l'indique Mlle Orfila (ibid), ces résultats discordants s'expliquent vraisemblablement par la posologie inégale qui a été adoptée pour ces diverses études. Quoi qu'il en soit, nos résultats qui rejoignent ceux de Schneider, chez l'homme, indiquent qu'aux doses habituelles la cortisone et l'hydrocortisone ne modifient ni la réceptivité à l'impaludation de malades prémunis, ni les titres d'anticorps fluorescents anti-plasmodiums que ces malades présentent avant l'inoculation.

4. Enfin, chez les sujets réfractaires à l'impaludation, la courbe moyenne de l'évolution sérologique est très différente de celle des cas d'impaludation réussie.

Ces différences apparaissent nettement dans le tableau 3, où nous avons porté les moyennes géométriques des titres d'anticorps observés, dans chaque cas, au cours de chacun des intervalles de temps considérés.

Chez les sujets réfractaires à l'impaludation, la sérologie est :

- a) plus précocement positive, puisqu'existent, avant l'inoculation, des titres séquellaires et que des phénomènes anamnétiques interviennent très rapidement;
- b) moins élevée à partir du vingtième jour, où s'amorce une diminution des titres d'anticorps. Cette brièveté de la réponse sérologique tient à l'absence de multiplication des parasites. Les résultats de d'I.F. ne sont donc augmentés que pendant le temps nécessaire, pour l'organisme des malades, à l'élimination des antigènes plasmodiaux apportés par l'inoculat.

3.3 Rapports entre "anticorps fluorescents" et "anticorps protecteurs"

On distingue souvent les "anticorps témoins", décelables par des méthodes sérologiques, des "anticorps protecteurs" responsables de l'immunité. En ce qui concerne le paludisme "de greffe", les 10 observations que nous venons d'envisager montrent que l'I.F. renseigne assez exactement sur la non-réceptivité de certains malades. S'il est possible qu'anticorps fluorescents et anticorps protecteurs ne soient pas identiques, ils évoluent en tout cas, de façon parallèle.

4. Evolution des anticorps anti-P. vivax correspondant aux immunoglobulines IgA, IgG et IgM

Chez l'un des impaludés expérimentaux avec P. vivax (malade M 9), nous avons effectué des dosages d'immunoglobulines spécifiques. Avec chaque échantillon du sérum de ce malade, nous avons effectué quatre séries parallèles de réactions d'I.F. avec des conjugués fluorescents dilués au 1/20 dans une solution tampon à pH 7,2 : soit anti-globulines humaines "totales" (Institut Pasteur) et anti-IgA, IgG ou IgM humaines (Hyland Lab.).

Les différents prélèvements sériques ont été portés aux dilutions 1/1, 1/2, 5, 1/5, etc... puis étudiés face à l'antigène P. cynomolgi bastianellii.

4.1 Résultats

Les résultats sont reportés dans le graphique de la figure XIV.

4.2 Commentaires et discussion

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des diverses immunoglobulines, au cours du paludisme [Holmes et coll. (1951), McGregor et coll. (1956), Edozien (1957), Gilles & McGregor (1959), Charmot et coll. (1963), Curtain et coll. (1964), McFarlane & Voller (1966), enfin Turner & Voller (1966)].

Pour les paludismes expérimentaux, nous retiendrons surtout les études de Tobie et coll. (1966a) (1966c) et de Lunn et coll. (1966). Tous ces travaux montrent que l'infection palustre entraîne une élévation des IgM puis des IgG globulines, les IgA et les IgD ne paraissant pas modifiées.

Il reste cependant à préciser la part que les anticorps spécifiques anti-plasmodiums, représentent dans ces immunoglobulines néoformées. Ce type d'étude a été d'abord réalisé par Abele et coll. (1965), en séparant les fractions 19 S et 7 S des sérums de volontaires impaludés avec P. falciparum, puis en étudiant chacune de ces fractions en immunofluorescence. Les résultats ont montré que les IgM ont une activité anticorps spécifique au début de l'affection, puis que les IgG apparaissent et constituent rapidement l'essentiel des anticorps anti-plasmodiums.

La technique que nous avons utilisée (titrage des différentes immunoglobulines spécifiques par des conjugués correspondants, sans extraction préalable des fractions sériques) est plus simple et nous a permis d'aboutir aux mêmes conclusions. Collins et Skinner (1968) ont utilisé cette méthode sensiblement en même temps que nous et avec des résultats comparables. La seule différence porte sur l'activité anticorps des IgA qui, d'après Collins (communication personnelle), ne serait pas négligeable. Au contraire, les très faibles titres d'anticorps IgA que nous avons décelés, paraissent sans valeur et ne relèvent sans doute que de réactions croisées entre les IgG et le conjugué anti-IgA (chaînes légères).

Apparemment, ces résultats sérologiques sont différents de ceux des épreuves de séro-protection, puisque Cohen & McGregor (1963) ne relèvent d'activité protectrice que dans la fraction IgG d'immunsérums. En réalité, les sérums utilisés par ces auteurs provenaient d'Africains adultes, vivant en zones d'endémie palustre et ayant par conséquent une immunisation déjà ancienne. Dans ces conditions, il est tout à fait normal que seules leurs IgG globulines aient eu une action protectrice, puisque ce n'est qu'au tout début d'une primo-infection palustre que les anticorps anti-plasmodiums sont constitués d'IgM globulines.

Le dosage différentiel des anticorps anti-plasmodiums appartenant aux divers types d'immunoglobulines nous paraît présenter deux sources d'intérêt : a) sur le plan théorique, il montre que les processus d'immuno-genèse sont, au cours du paludisme expérimental, tout à fait comparables à ceux que l'on connaît pour la plupart des affections bactériennes ou virales, b) sur le plan pratique, il laisse entrevoir la possibilité, par dosage comparé des anticorps IgG et IgM, de préciser l'ancienneté d'une infestation spontanée et peut-être d'annoncer une rechute palustre qui risque de s'accompagner d'une nouvelle ascension d'anticorps IgM.

5. Conclusions et résumé

L'étude du paludisme expérimental humain, à P. vivax rejoint en les complétant, les résultats que nous avons obtenus à partir du paludisme expérimental des singes à P. cynomolgi bastianellii :

1. Les sujets réfractaires à l'impaludation ont tous présenté antérieurement une infection palustre naturelle ou expérimentale. Avant l'inoculation, tous ces sujets avaient des titres nettement significatifs d'anticorps fluorescents anti-plasmodiums.
2. La corticothérapie ne modifie ni la sérologie ni la réceptivité de ces sujets réfractaires et les tentatives d'impaludation répétées ne font que renforcer leur immunité.
3. Dans les cas d'impaludations réussies, l'apparition des anticorps fluorescents est contemporaine de celle des plasmodiums dans le sang circulant.

Une reprise à distance de la parasitémie (rechute) entraîne également une brusque remontée des anticorps fluorescents.

4. L'évolution sérologique comprend généralement : une période de latence, une élévation rapide, une phase de stagnation en plateau, puis une diminution progressive. Ce schéma évolutif est exactement calqué sur celui de la parasitémie.
5. Même dans les cas de paludismes par injection de sang parasité, les anticorps fluorescents peuvent persister pendant longtemps (jusqu'à 385 jours).
6. Enfin les anticorps anti-plasmodiums sont constitués d'IgM globulines dans les premiers jours qui suivent une primo-infestation. Ces anticorps IgM disparaissent rapidement, et, pour le reste de l'évolution sérologique, les anticorps anti-plasmodiums appartiennent à la classe des IgG globulines.

SUMMARY

For malaria therapeutic purposes 32 subjects were inoculated with 10 ml. of heparinized blood taken from an infected person between the seventh to tenth paroxysm of his attack and containing between 300 and 600 million parasites of Plasmodium vivax. The inoculation was successful in 17 patients. After eight to 10 paroxysms, a five-day treatment was given using either quinine intramuscularly, at 1 g/day or chloroquine per os at 0.6 g base/day.

A. Systematic serological studies using the fluorescent antibody technique (FAT) were made on the 17 patients in which infection had developed and the results were compared with those found in the medical literature. It would appear that:

- (1) all subjects in which the infection was successful were serologically negative before inoculation;
- (2) as with monkeys, the appearance of fluorescent antibodies coincides with patent parasitaemia or takes place slightly beforehand;
- (3) in the following weeks the serological response runs in parallel with the parasitaemia. In particular:
 - (a) a relapse is immediately followed by an increase of antibody titres;
 - (b) with the absence of patent parasitaemia after treatment, there is a rapid and marked decrease of serological titres though the fluorescent antibodies persist long after parasites have disappeared from the peripheral blood (up to 385 days in one patient);
- (4) in every patient the highest antibody titres occur after several paroxysms, i.e. after repeated antigenic stimuli.

B. In 15 patients the inoculation of parasites was not followed by a clinical infection, and 10 of these refractory cases were carefully studied with the following results:

- (1) the FAT was positive in all refractory subjects except one. The fact that this patient already showed a positive titre (1:640) three days after inoculation suggests the pre-existence of immunity (anamnestic phenomenon);
- (2) all attempts to re-inoculate the patients failed but resulted in increased antibody titres;
- (3) trials with cortisone and hydrocortisone showed that these drugs had no effect either on the receptivity of patients to infective inoculation or on their antibody titres;
- (4) in the refractory subjects the serological curve is very different from that observed in patients in which the infection was successful.

C. On one successfully inoculated patient the evolution of antibody/titres to the specific immunoglobulin elements was estimated and it was confirmed that following P. vivax inoculation first the IgM increased rapidly, followed by an increase in the IgG which coincided with a reduction in IgM. IgA and IgD were practically unchanged.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abele, D. C., Tobie, J. E., Hill, G. J., Contacos, P. G. & Evans, C. B. (1965) Alterations in serum proteins and 19 S antibody production during the course of induced malaria infections in man, Amer. J. trop. Med. Hyg., 14, 191
- Charmot, G. (1962) Paludisme et hyper-gamma-globulinémie en Afrique. Quelques données récentes, Med. trop., 22, 667
- Charmot, G. & Vargues, R. (1963) L'étiologie des macroglobulinémies observées en Afrique, Sem. Hôp. Paris, 39, 1421
- Ciuca, M., Bona, C., Ciplea, G., Ianco, L., Ballif, F. E., Negulici, E. & Constantinesco, P. (1964) Les mécanismes de l'immunité acquise dans l'infection à P. vivax. Technique des anticorps fluorescents dans le complexe des réactions cyto-séro-chimiques du système sanguin au cours du processus d'immunogenèse, Arch. roum. Path. exp. Microbiol., 23, 749
- Cohen, S. & McGregor, I. A. (1963) Gamma-globulin and acquired immunity to Malaria, In immunity to Protozoa. Blackwell Scientific Publ. Oxford, 123
- Collins, W. E., Skinner, J. C. & Jeffery, G. M. (1968) Studies on the persistence of malarial antibody response, Amer. J. Epidem., 887, 592
- Collins, W. E. & Skinner, J. C. (1968) Fluorescent antibody techniques for malaria detection, Abst. VIII Intern. Cong. trop. Med. & Malaria, Téhéran, 1424
- Curtain, C. C., Kidson, C., Champness, D. I. & Gorman, J. G. (1964) Malaria antibody content of gamma-7 S globulin in tropical population, Nature, 203, 1366
- Dranga, A., Rodica Marinov & Mihai, M. (1969) Contribution à l'étude de l'immunité résiduelle au paludisme en Roumanie, Bull. Org. mond. Santé, 40, 753
- Edozien, J. C. (1957) The serum proteins of healthy adult africans, J. clin. Path., 10, 276
- Findlay, G. M. & Howard, E. M. (1952) Cortisone and P. berghei infection in mice, Nature, 4, 795
- Fulchiron, G. (1952) Etude de l'immunité dans le paludisme expérimental du rat blanc, Thèse, Médecine, Alger, 162 p., 101 réf.
- Gaillard, H., Lapierre, J., Larivière, M. & Berdonneau, R. (1953) Cortisone et A.C.T.H. dans les infections expérimentales à protistes sanguicoles, C. R. Acad. Sciences, 236, 1308
- Gilles, H. M. & McGregor, I. A. (1959) Studies on the significance of high serum gamma globulin concentrations in Gambian Africans. I. Gamma globulin concentrations of Gambian children in the first two years of life, Ann. trop. Med. Parasit., 53, 472
- Holmes, E. G., Stanier, M. W., Semambo, Y. B. & Jones, E. R. (1951) An investigation of serum proteins of Africans in Uganda, Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 45, 371
- Kuvin, S. F., Tobie, S. E., Evans, C. B., Coatney, G. R. & Contacos, P. G. (1963) Production of malarial antibody : determination by the fluorescent antibody techniques, J. Amer. med. Ass., 184, 943

- Lunn, J. S., Chin, W., Contacos, P. G. & Coatney, G. R. (1966) Changes in antibody titers and serum protein fractions during the course of prolonged infections with vivax or with falciparum malaria, Amer. J. trop. Med. Hyg., 15, 3
- Lupascu, A., Bossie-Agavriiloaei, A., Bona, C., Ioanid, I., Smolinski, M., Negulici, E. & Floresco, C. (1968) Evolution sérologique de l'infection à P. malariae. Variations du titre des anticorps fluorescents après traitement radical, doc. ronéo WHO/Mal/68.652
- McFarlane, H. & Voller, A. (1966) Studies on immunoglobulins of Nigerians. Part II: Immunoglobulins and malarial infections in Nigerians, J. trop. Med. Hyg., 69, 104
- McGregor, I. A., Gilles, H. M., Walters, J. H., Davies, A. H. & Pearson, F. (1956) Effects of heavy and repeated malarial infections on Gambian infants and children, Brit. med. J., 2, 686
- Orfila, J. (1955) Le paludisme expérimental de la souris blanche. Son intérêt en immunologie et en pathologie générale, Thèse, Médecine, Alger, 186 p.
- Schmidt, L. H. & Squires, W. I. (1951) The influence of cortisone on primate malaria, J. exp. Med., 94, 501
- Schneider, J. (1953) Cortisone et paludisme. Action nulle dans des essais sur P. berghei, P. gallinaceum et P. vivax, Bull. Soc. Path. exot., 46, 1016
- Singer, I. (1954) The effect of cortisone on infections with P. berghei in the white mouse, J. infect. Dis., 94, 164
- Tobie, J. E., Kuvin, S. F., Contacos, P. G., Coatney, G. R. & Evans, C. B. (1962) Fluorescent antibody studies on cross reactions between human and simian malaria in human volunteers, Amer. J. trop. Med. Hyg., 11, 589
- Tobie, J. E. (1964) Detection of malaria antibodies. Immunodiagnosis, Amer. J. trop. Med. Hyg., 13, 195
- Tobie, J. E., Wolff, S. M. & Jeffery, G. M. (1966a) Immune response of man to inoculation with P. cynomolgi and challenge with P. vivax, Lancet, 6, 300
- Tobie, J. E., Abele, D. C., Hill, G. J., Contacos, P. G. & Evans, C. B. (1966b) Fluorescent antibody studies on the immune response in sporozoite-induced and blood-induced vivax malaria and the relationship of antibody production to parasitemia, Amer. J. trop. Med. Hyg., 15, 676
- Tobie, J. E., Abele, D. C., Wolff, S. M., Contacos, P. G. & Evans, C. B. (1966c) Serum immunoglobulin levels in human malaria and their relationship to antibody production, J. Immunol., 97, 498
- Turner, M. W. & Voller, A. (1966) Studies on immunoglobulins of Nigerians. Part I : The immunoglobulin level of a Nigerian population, J. trop. Med. Hyg., 69, 99

FIGURE I. PALUDISME EXPERIMENTAL HUMAIN A P. VIVAX
OBSERVATION DU MALADE M₁

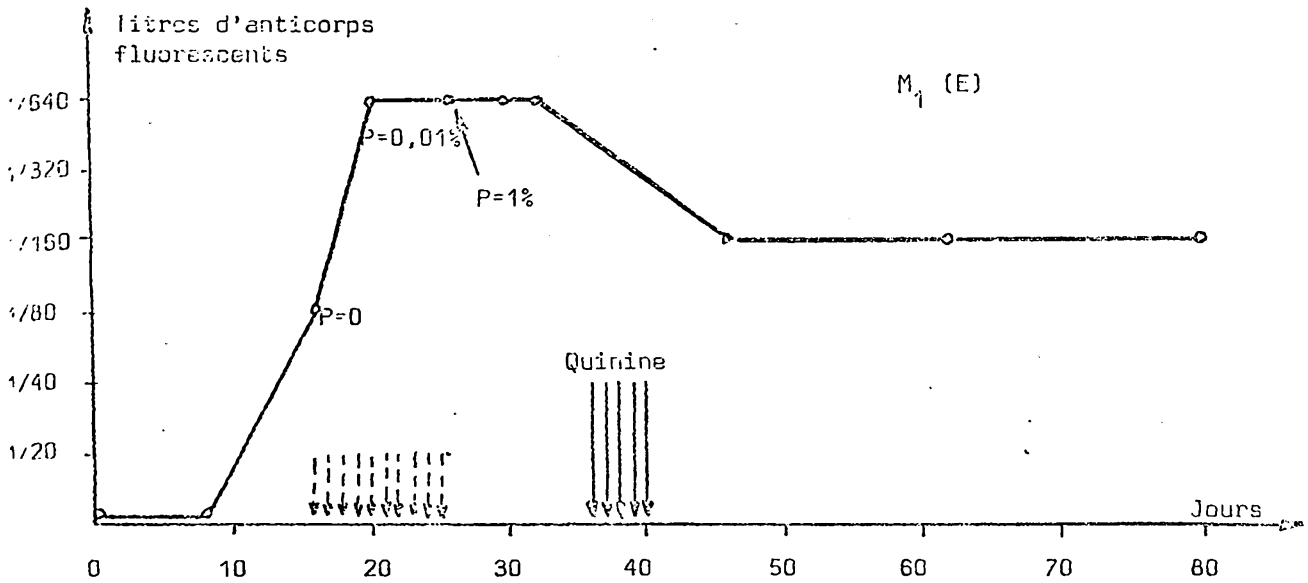


FIGURE II. PALUDISME EXPERIMENTAL HUMAIN A P. VIVAX
OBSERVATION DU MALADE M₂

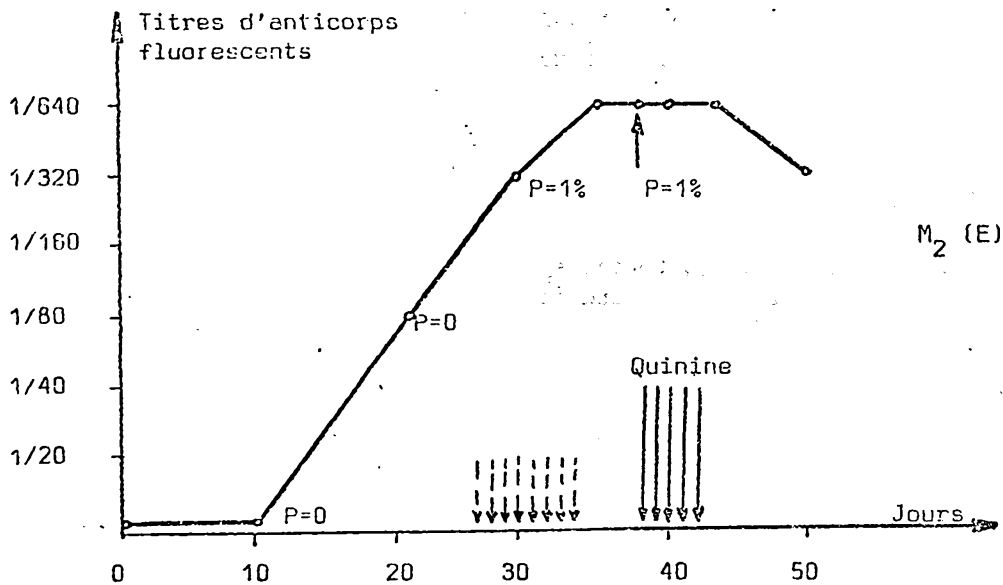


FIGURE III. PALUDISME HUMAIN EXPERIMENTAL A P. VIVAX
OBSERVATION DU MALADE M₃

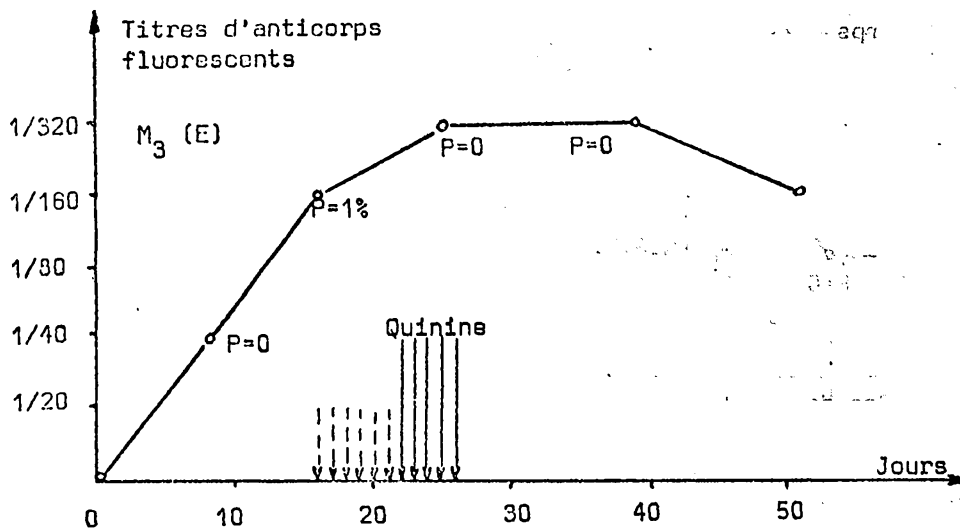


FIGURE IV. PALUDISME HUMAIN EXPERIMENTAL A P. VIVAX
OBSERVATIONS DES MALADES M₄ ET M₅

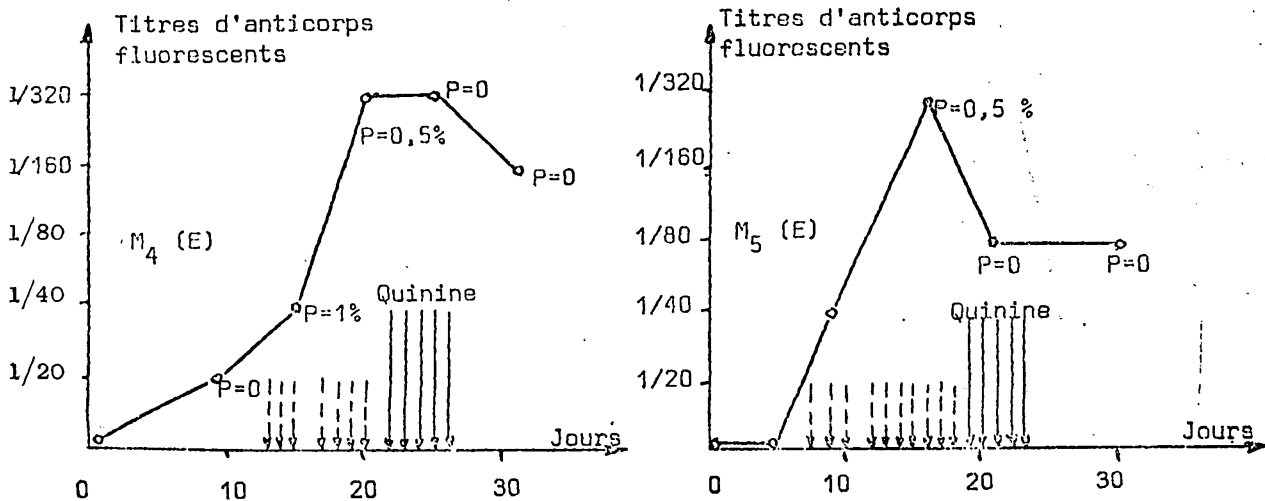


FIGURE V. PALUDISME HUMAIN EXPERIMENTAL A P. VIVAX
OBSERVATIONS DES MALADES M₆ ET M₇

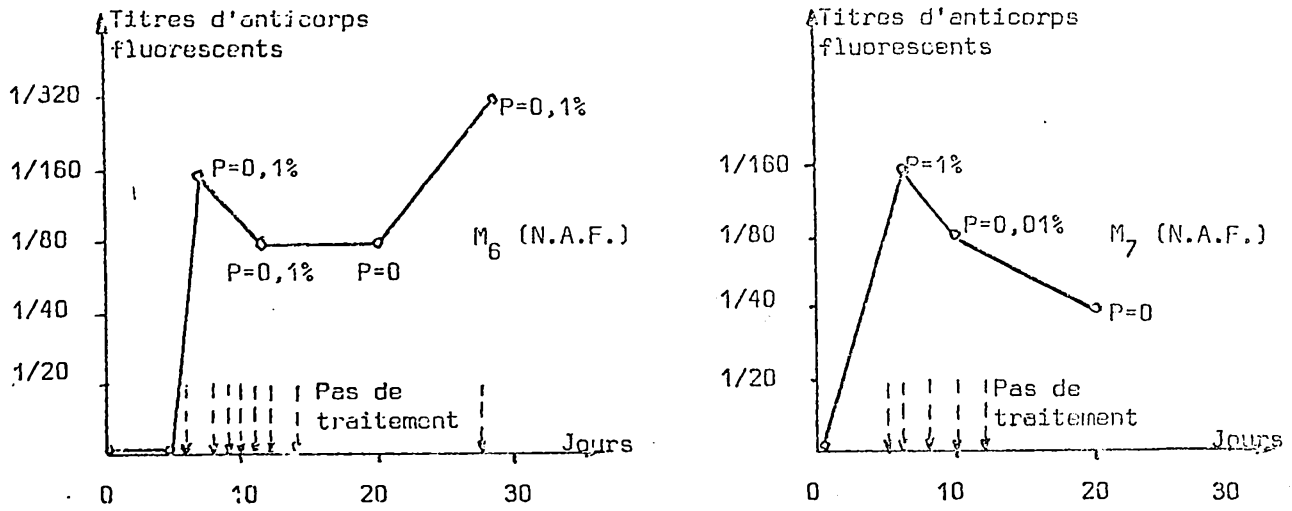


FIGURE VI. PALUDISME HUMAIN EXPERIMENTAL A P. VIVAX
OBSERVATIONS DES MALADES M₈ ET M₉

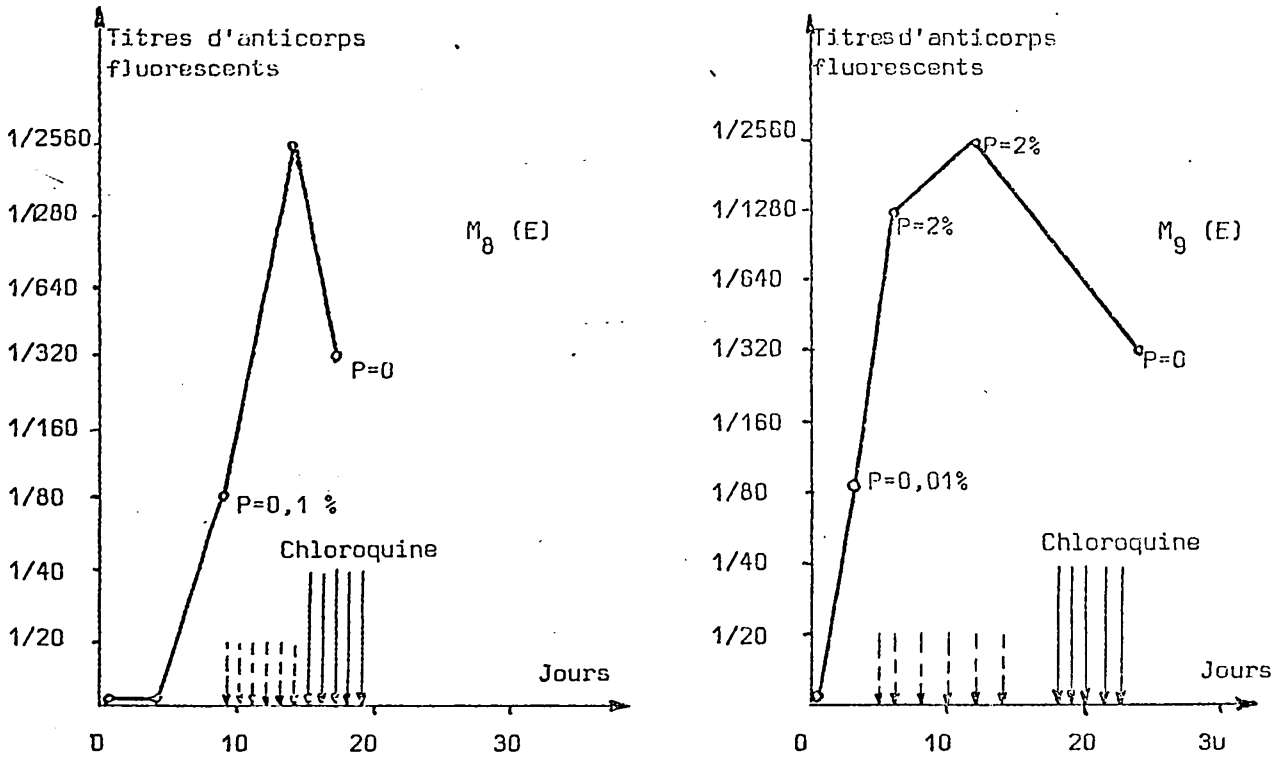


TABLEAU 1. PALUDISME EXPERIMENTAL HUMAIN A P. VIVAX
TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS ET MOYENNES GEOMETRIQUES (MGIT)
DE CES TITRES, CHEZ L'ENSEMBLE DES 17 MALADES ETUDIES

Nombre de jours	Titres d'anticorps fluorescents									Total	MGIT
	Nég.	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560		
avant inoculation	9	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0
5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	5	1,8
10	4	1	5	2	2	0	0	1	1	16	31,8
20	0	0	3	3	1	4	0	0	2	13	187,5
30	0	0	0	0	1	3	6	0	0	10	451,8
40	0	0	0	0	0	1	3	0	0	4	426,6
50	0	0	1	0	0	3	1	0	0	5	242,1
60	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	126,8
80 et plus	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	113

FIGURE VII. EVOLUTION SEROLOGIQUE DU PALUDISME HUMAIN EXPERIMENTAL A P. VIVAX
○ VALEURS EXTREMES DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS ET
x MOYENNES GEOMETRIQUES (MGIT) DE CES TITRES

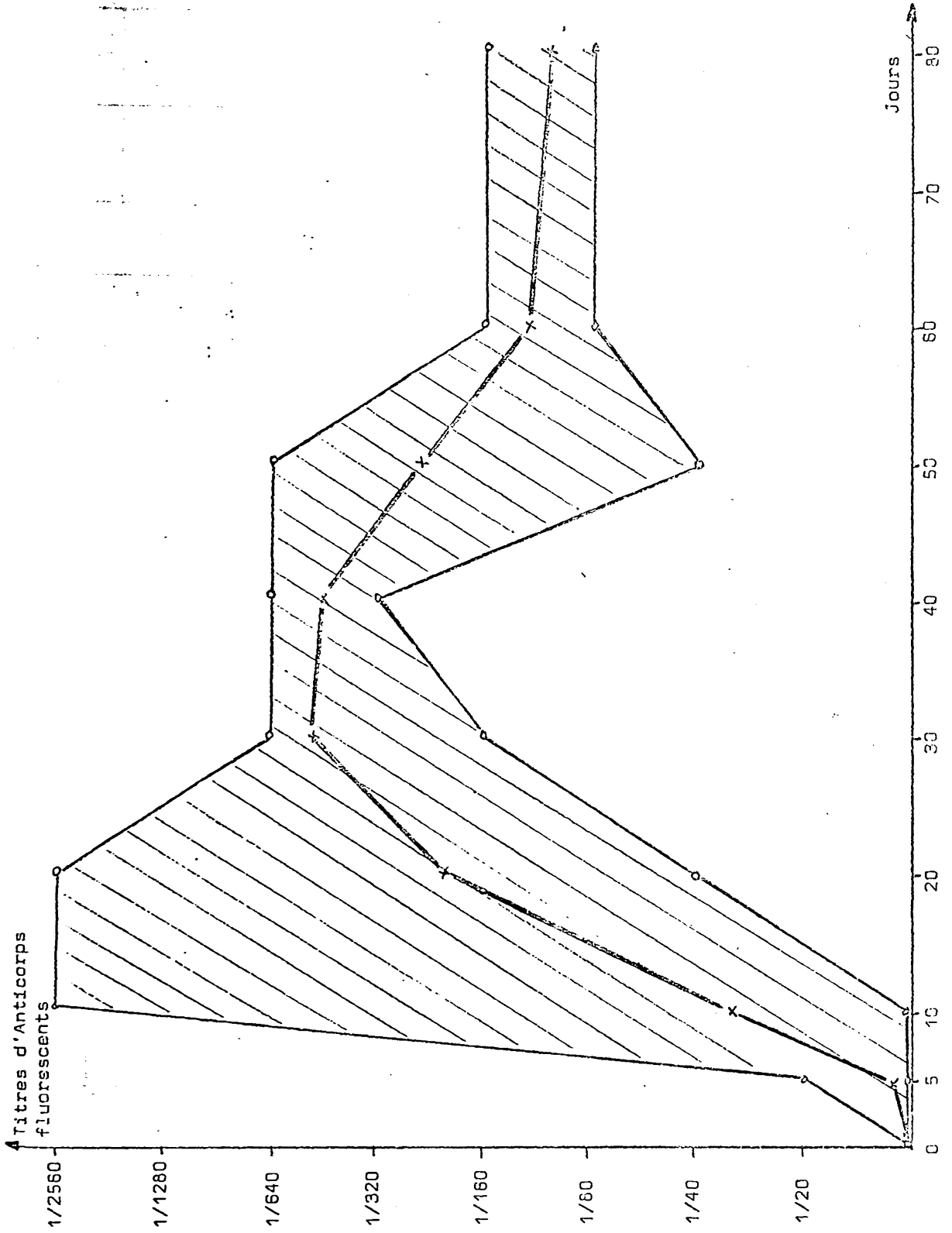


FIGURE VIII. EVOLUTION DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS, CHEZ DEUX MALADES, M_{10} ET M_{11} , REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

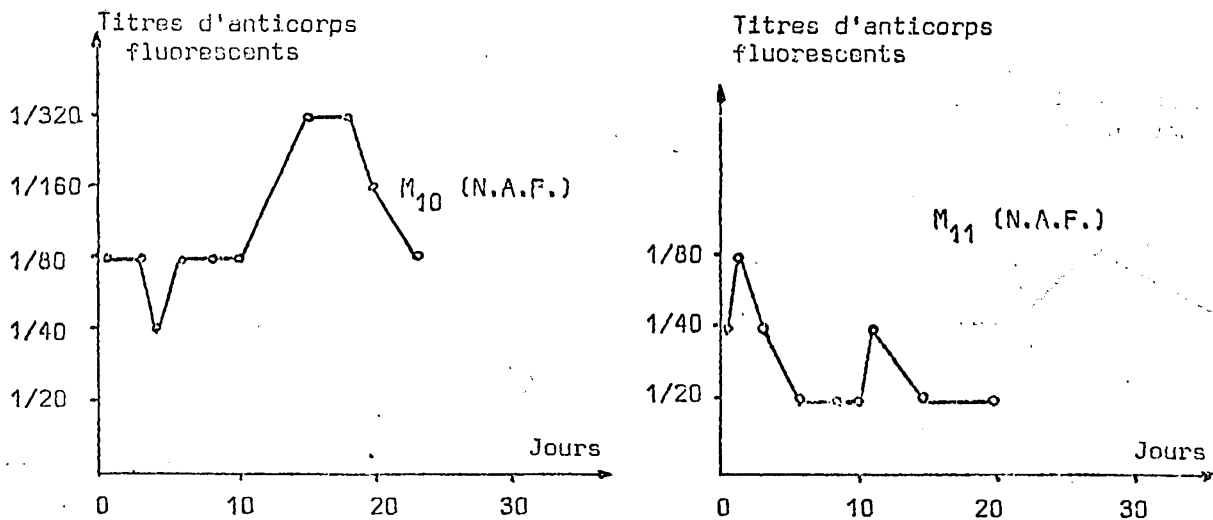


FIGURE IX. EVOLUTION DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS, CHEZ DEUX MALADES, M_{12} ET M_{13} , REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

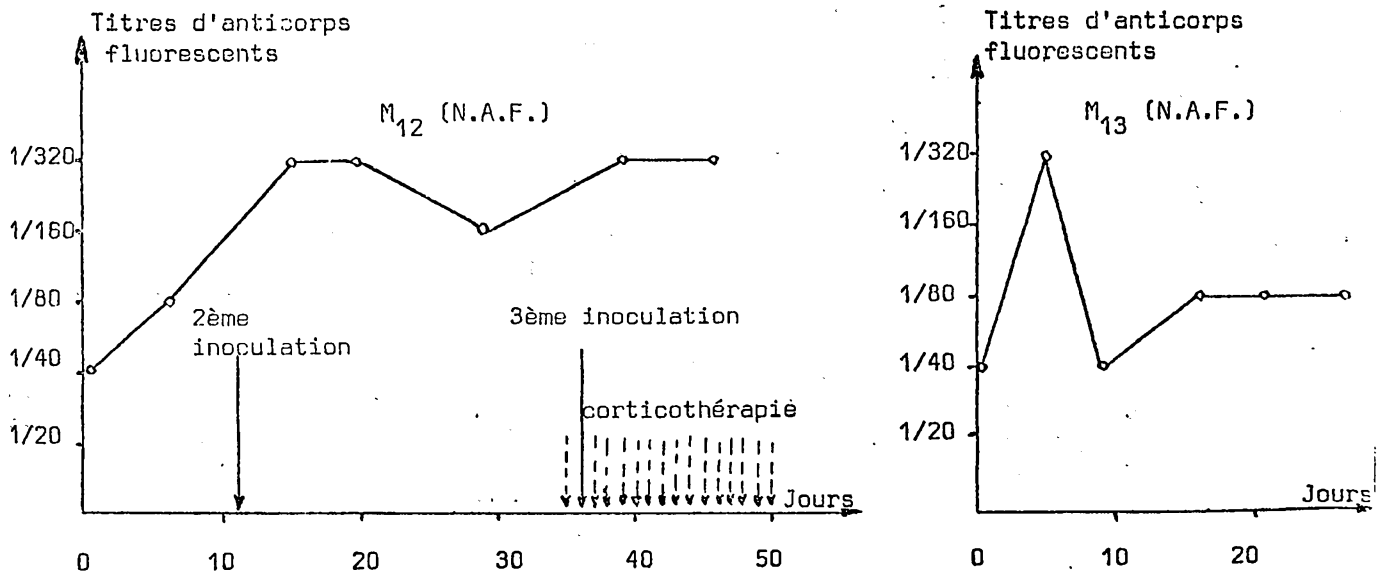


FIGURE X. EVOLUTION DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS, CHEZ DEUX MALADES, M₁₄ ET M₁₅, REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

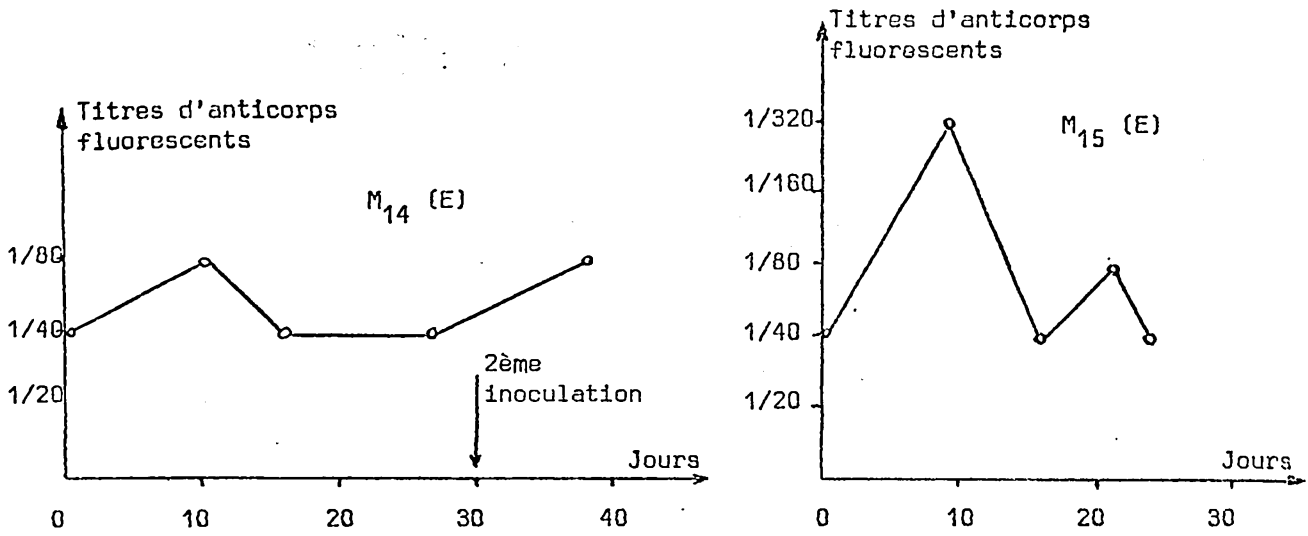


FIGURE XI. EVOLUTION DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS, CHEZ DEUX MALADES, M₁₆ ET M₁₇, REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

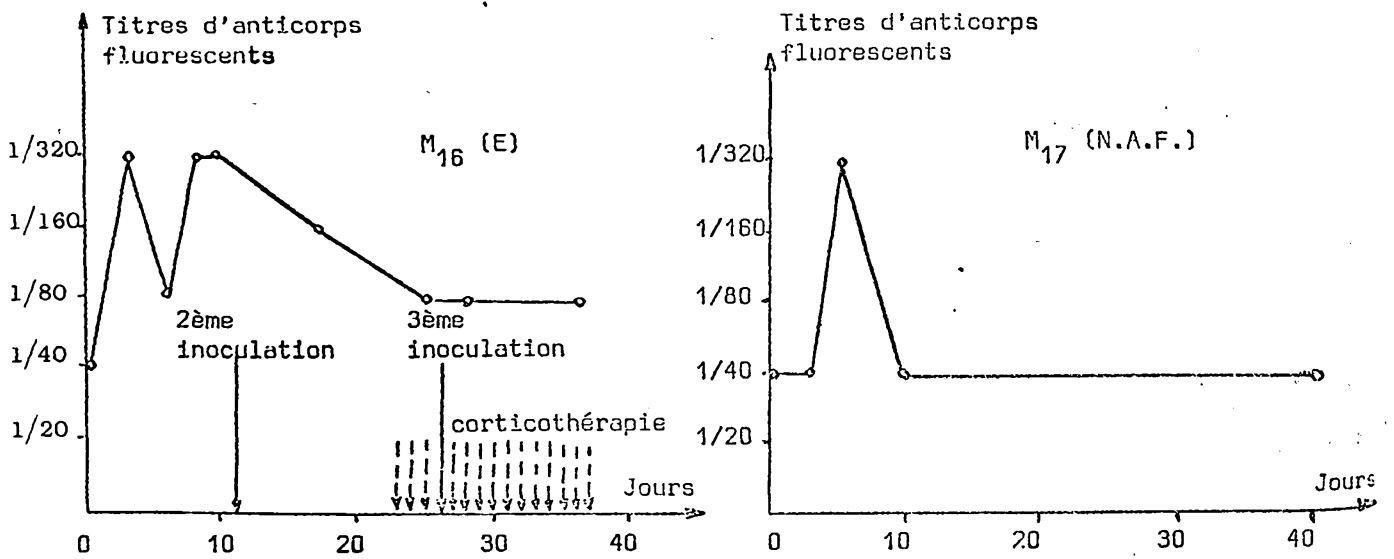


FIGURE XII. EVOLUTION DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS, CHEZ DEUX MALADES, M₁₈ ET M₁₉, REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

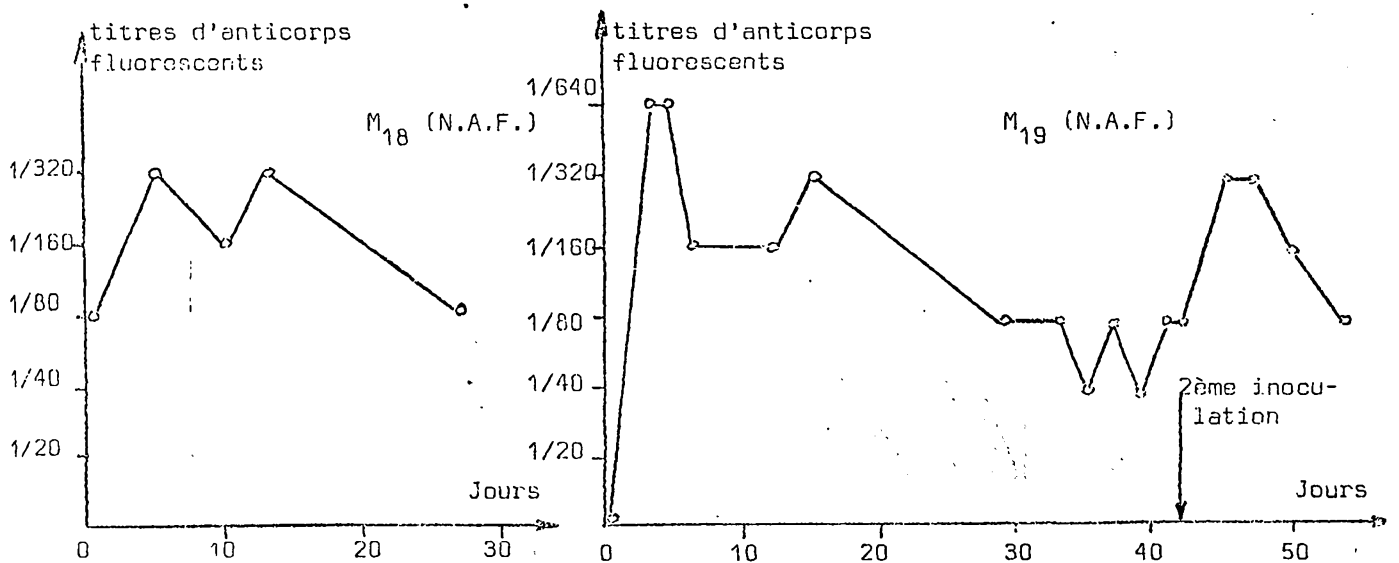


TABLEAU 2. PALUDISME EXPERIMENTAL HUMAIN A P. VIVAX
TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS ET MOYENNES GEOMETRIQUES (MGIT)
DE CES TITRES, CHEZ L'ENSEMBLE DES 15 MALADES,
REFRACTAIRES A L'IMPALUDATION

Nombre de jours	Titres d'anticorps fluorescents							Total	MGIT
	Nég.	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640		
avant inoculation	1	1	7	2	1	0	0	12	34,9
5	1	1	8	0	0	1	2	13	50,5
10	0	1	2	3	3	6	0	15	180,8
20	0	0	1	2	1	1	0	5	105,2
30	0	0	1	1	1	0	0	3	80

FIGURE XIII. EVOLUTION SEROLOGIQUE DE 15 MALADES REFRACTAIRES
A L'IMPALUDATION PAR P. VIVAX
○ ——— ○ VALEURS EXTREMES DES TITRES D'ANTICORPS FLUORESCENTS ET
x ——— x MOYENNES GEOMETRIQUES (MGIT) DE CES TITRES

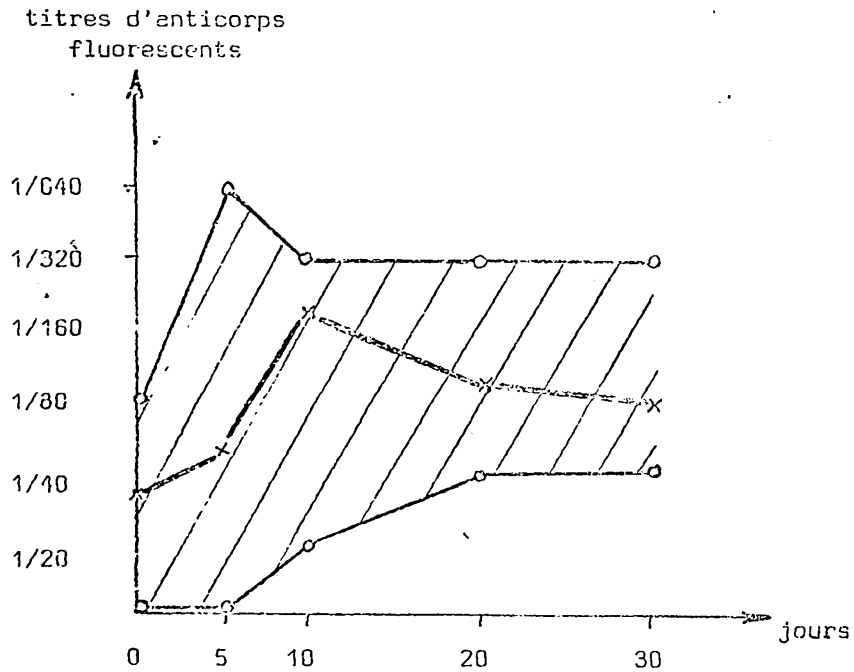
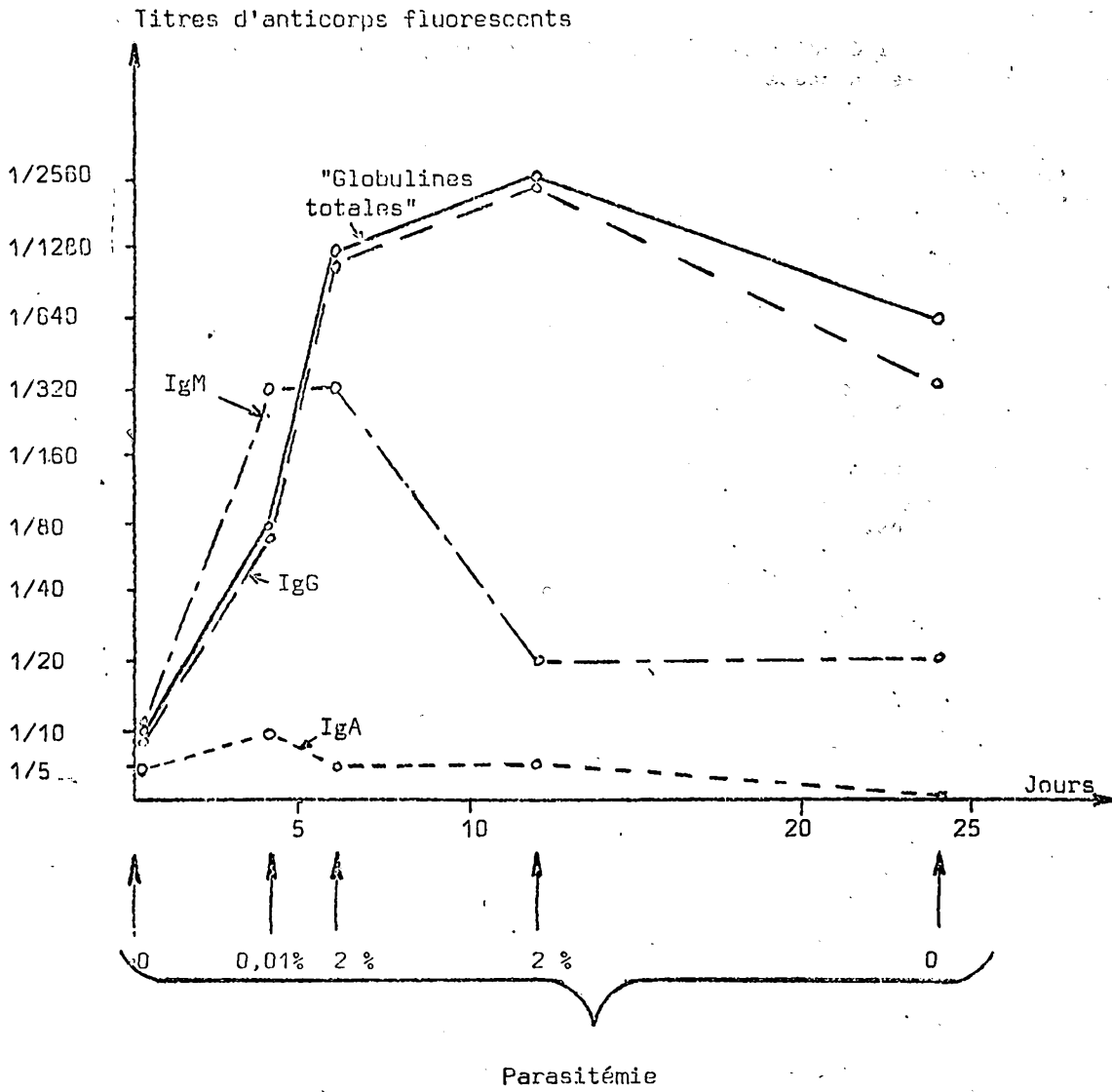


TABLEAU 3. MOYENNES GEOMETRIQUES (MGIT) DES TITRES
D'ANTICORPS FLUORESCENTS OBSERVES, A DIFFERENTS INTERVALLES DE TEMPS,
CHEZ DES SUJETS REFRACTAIRES OU CHEZ DES SUJETS RECEPTIFS
A L'IMPALUDATION PAR INJECTION DE SANG PARASITÉ PAR P. VIVAX

Nombre de jours	Sujets réfractaires	Sujets réceptifs
0	34,9	0
5	50,5	1,8
10	180,8	31
20	105	187
30	80	450

FIGURE XIV. EVOLUTION DE LA PARASITEMIE ET DES ANTICORPS ANTI-PLASMODIUMS
CORRESPONDANT A CHAQUE CLASSE D'IMMUNOGLOBULINES,
CHEZ UN MALADE, M₉, IMPALUDE AVEC P. VIVAX



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 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.