

SPLÉNECTOMIE. — BLOCAGE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL ET THÉRAPEUTIQUE DU SODOKU

PAR

A. DUBOIS, M^{lle} MANGELSCHOTS et P. JANSSENS.

L'influence de la splénectomie et du blocage — ou soi-disant blocage — du système réticulo-endothélial sur les processus chimiothérapeutiques est encore discutée. Divers auteurs, Kritschewski et collaborateurs, Feldt et Schott, Jungeblut, ont conclu à une diminution de l'action thérapeutique après mise en œuvre de ces procédés.

N. v. Jancso et H. v. Jancso [1] ont utilisé la splénectomie associée au cuivre électrocolloïdal dans l'infection de la souris par des trypanosomes.

Ils ont montré la grande valeur de ce colloïde pour mettre hors de fonction les cellules du système réticulo-endothélial. Selon leurs expériences, les souris traitées par ce produit se débarrassent bien plus lentement que les souris normales (24-36 h. au lieu de 2-3) de globules rouges d'oiseaux ou de *Spirocheta gallinarum* injectés dans les veines.

Dans ces conditions, ils ont observé :

1° Que les doses fortes de styrilquinoléine ou d'arsénobenzène étaient encore aptes à guérir des souris;

2° Toutefois, ces animaux sont dépourvus d'immunité et les trypanosomes de réinfection, ou éventuellement de rechute, ne sont pas serum-fest, n'ayant pas dû s'adapter à des anticorps — inexistants en ce cas;

3° Après des doses faibles de styrilquinoléine et avec l'émé-

tique, les résultats sont nettement moins bons chez les souris à système réticulo-endothélial hors de fonction.

L'explication de ces derniers faits, selon les auteurs en question, serait que l'*ictus immunisatorius*, non absolument nécessaire puisque les souris traitées à doses fortes guérissent sans lui, est néanmoins utile et parachève l'action de l'*ictus thérapeuticus*. Le premier manquant chez les souris bloquées, l'action thérapeutique décroît aux doses faibles.

Zolog et Comsia [2] ont recouru au blocage, soit à l'encre de Chine, soit au cuivre électrocolloïdal chez des souris infectées de trypanosomes mais non splénectomisées. Le pour cent de guérisons par l'arsénobenzène passe de 20 p. c. chez les souris normales à 50 p. c. chez les souris injectées, 4 h. avant traitement, à l'encre de Chine et à 60 p. c. chez les souris injectées, 4 h. avant traitement, de 0.4 cc. de cuivre électrocolloïdal.

Des résultats divergents ont été obtenus en procédant au blocage au cuivre 3 jours avant l'inoculation des flagellates. Les auteurs notent dans ces conditions qu'il n'y a pas activation de l'action thérapeutique. Ils estiment que dans ce cas il y a hyperrégénération du S. R. E. En effet, selon eux, leurs premiers résultats s'expliquent par le fait que le produit chimiothérapique n'étant pas repris par le S. R. E., reste davantage dans le sang et peut exercer une action directe plus forte. Inversement, l'hyperrégénération diminuerait l'activité en soustrayant davantage du produit à la circulation.

Nous avons fait quelques essais comparables avec le Sodoku chez des souris, soit splénectomisées, soit splénectomisées et bloquées, soit bloquées seulement.

Pour le blocage, nous avons utilisé, comme N. v. Jancso et v. Jancso, 0.7 à 0.10 cc. de « Elektrokolloide Kupfer Lösung Heyden » (0.06 p. c. Cu). La plus forte dose ne nous a pas toujours paru bien tolérée (injection intraveineuse 1 à 2 h. avant traitement). Notre chiffre de souris splénectomisées n'a pu être très élevé. En effet, nous avons eu, dans certains lots de souris, d'énormes splénomégalies (2 à 3 fois le volume normal) de cause actuellement inconnue. Ces lots donnent toujours une forte mortalité opératoire, au contraire des souris à rate nor-

male, et réduisent ainsi les possibilités expérimentales. Quant au cuivrage seul — techniquement fort simple — il nous a paru insuffisamment sûr.

Action de la splénectomie sur l'infection.

Quelques souris témoins, splénectomisées puis inoculées de Sodoku, ont montré une infection sensiblement plus intense (fait déjà noté par Vassiliadis) [3]. Cette infection s'atténue cependant à la longue et ne paraît pas conduire à la mort. Les facteurs de limitation présents chez la souris normale ne manquent donc pas dans ces conditions. Des souris infectées anciennement et à parasites rares ont été splénectomisées. Il a été constaté ici plutôt une raréfaction des parasites; en fait, une action bien faible. Des Eperythrozoon apparaissent chez nos animaux.

Action de l'injection de cuivre.

Les souris infectées, non splénectomisées, injectées dans la veine de la dose courante de la solution de cuivre, ont montré un notable accroissement du nombre des parasites mais de façon passagère. Visible vers la 18^e heure après l'injection, le phénomène — très frappant — s'atténue en 2-3 jours. Le même effet a été noté en cas d'infection ancienne.

En cas d'infection ancienne suivie de splénectomie, puis quelques jours après injection de cuivre, le même fait a été noté, mais accéléré (apparaissant dès la 2^e h. et terminé après 6 h.).

Influence sur les résultats thérapeutiques.

Nous avons expérimenté avec les deux seuls produits que nous connaissions comme nettement actifs sur l'infection expérimentale de Sodoku : l'arsénobenzène (Arsébényl Meurice) et le Stibosan. Nous avons cru plus intéressant d'essayer les doses modérées et même limitées plutôt que les doses fortes. Le tableau résume les résultats obtenus sur environ 100 souris dont la moitié environ normales et l'autre moitié à S. R. E. plus ou moins mis hors de fonction (splénectomie seule, cuivre seul, ou les deux procédés associés).

Nous indiquons la durée de stérilisation observée pour chaque souris pour une dose donnée et la durée moyenne de stérilisation. Les doses indiquées sont toujours en milligrammes par 20 gr. (voie sous-cutanée).

Arsenobenzène.

La dose minima effective chez la souris normale paraît se rapprocher de 0.6 mg.; la dose de 1 mg. à 1.5 mg. serait une dose moyenne, 2 à 3 mg. assurent des stérilisations d'environ 15-20 jours. Il semble difficile de guérir nos souris avec ce produit (la dose maxima tolérée est en effet 5 mg. et en fait les deux souris traitées à cette dose sont mortes) (*).

L'intervention sur le S. R. E. paraît en règle générale augmenter l'action du produit.

Les doses de 0.75, 1, 1.5 mg. amènent, en effet, 6, 6, 9 jours de stérilisation chez les souris normales contre 7.5, 13, 19.5 chez les souris dératées cuivrées. Notons, en outre, 2 guérisons (plus de 40 jours), fait tout à fait exceptionnel avec le 914, en particulier avec 1 mg.

Il a été constaté, en outre, que le deuxième traitement aux doses moyennes (1-1.5) est encore pleinement actif chez des souris bloquées.

Stibosan.

La dose M. E. du produit chez la souris normale est aux environs de 0.5 mg.; les doses moyennes, entre 1 et 2 mg. Les doses très fortes : 8-10 mg., paraissent guérir la souris. L'index chimiothérapique est ici meilleur que dans le cas précédent, la dose maxima tolérée étant, selon W. Yorke et coll. [4], 15 mg.

Ici, les résultats sont opposés à ceux du 914. Les souris à S. R. E. hors de fonction ont des temps de stérilisation ordinairement moindres, le fait est particulièrement net avec la dose faible de 0.75 mg. : 0.75 jour, souris dératées-cuivrées, contre 6 jours, souris normales. Cependant, à 2 mg., une guérison est notée (fait tout-à-fait exceptionnel chez les souris normales).

(*) Souris en état de santé assez médiocre.

Aux fortes doses de 6 mgr., la guérison s'obtient chez les souris bloquées, alors que, chose exceptionnelle (peut-être erreur technique ?), un des témoins rechute après 5 jours. Ici aussi, des traitements répétés se sont montrés actifs.

DISCUSSION. — Ces résultats nous paraissent pouvoir s'expliquer selon l'hypothèse de Zolog et Comsia, et peut-être — s'il est permis d'étendre au Sodoku les faits observés chez des trypanosomes (*) — à la lumière des expériences de W. Yorke et coll. [4].

L'arsénobenzène agirait directement ici comme il le fait chez le trypanosome (concentration-limite *in vitro*; en ce cas, 1/51 millions, selon W. Yorke et coll. [4]. Du fait de la mise hors fonction du S. R. E., il en resterait davantage en circulation et partant il y aurait action directe plus forte.

Au contraire, le Stibosan dérivé pentavalent de l'antimoine (métachloro-paracetyl-aminophényl-stibinate de soude devrait être transformé dans l'organisme en produit actif (la concentration-limite active, *in vitro*, selon W. Yorke et Murgatroyd, est 1/12.800) et cette transformation serait insuffisante dans les organismes à S. R. E. bloqués.

Cette hypothèse peut être soumise à certaines vérifications. Si elle est exacte, des souris à S. R. E. bloqué doivent montrer dans le sang du cœur plus d'arsenic que des souris normales traitées aux mêmes doses de 914. La comparaison des effets de la splénectomie et du blocage sur l'action thérapeutique de dérivés de type divers chez les trypanosomes serait aussi intéressante.

CONCLUSION.

La mise hors de fonction du S. R. E. chez des souris infectées de Sodoku :

1° accentue de façon passagère (cuivre) ou assez durable

(*) Il est bien difficile d'étudier les actions *in vitro* sur le Sodoku de divers produits, vu la rareté des parasites en circulation. Cette étude ne peut guère se faire que par inoculation des mélanges de sang et produit.

(splénectomie) l'infection, sans modifier cependant nettement son cours général et sans le rendre mortel;

2° améliore les résultats thérapeutiques de l'Arsébényl (914), produit arsénical trivalent, à action directe chez le trypanosome, peut-être par moindre fixation du produit actif dans les tissus;

3° diminue l'action du Stibosan, produit antimonial pentavalent, à action indirecte sur les trypanosomes, peut-être par insuffisance de transformation *in vivo*;

4° il faut remarquer que l'action thérapeutique dans ces deux cas n'est modifiée que dans une faible mesure et que toujours l'*ictus therapeuticus* est conservé. Nous en concluons que, ou bien le S. R. E. n'est pas nécessaire à ce processus, ou bien sa mise hors de fonction est toujours imparfaite, même en associant la splénectomie au cuivre colloïdal. La faible modification notée dans les résultats, en particulier aux doses-limites, le fait que des guérisons ont pu être obtenues, nous fait pencher pour la première idée. Si l'on admet les hypothèses proposées, il se conçoit que pour le 914 il y ait une légère augmentation, non parce que le S. R. E. a un rôle direct dans le processus thérapeutique, mais parce qu'il s'élimine moins de produit actif.

Dans le cas du Stibosan, on peut admettre que le S. R. E. est utile pour transformer le produit en principe actif, mais que cette fonction est assurée par d'autres cellules, de telle façon que l'effet thérapeutique subsiste après blocage.

*Institut de Médecine Tropicale
Prince Léopold, Anvers.*

BIBLIOGRAPHIE

1. — N. v. Jancso et H. v. Jancso. (1934). — The role of the natural defence forces in the evolution of the drug resistance of trypanosomes. — *An. Trop. Med. & Parasit.* Vol. 28, n° 3, p. 419.
2. — M. Zolog et O. Comsia (1936). — Rôle du S. R. E. dans le mécanisme chimiothérapique des corps arsénobenzoliques. — *C. R. Soc. Biol.* Vol. 122, T. II, p. 1135.
3. — P. Vassiliadis (1930-31). — La fonction antiparasitaire de la rate décelée par la splénectomie. — *Arch. Intern. Méd. Exp.* Vol. VI, p. 89.
4. — W. Yorke et F. Murgatroyd (1930). — Studies on chemotherapy (III). — *An. Trop. Med. & Parasit.* Vol. 24, n° 3, p. 449.

TABLEAU

Premiers traitements

| Doses | Souris normales | | Souris splénectomisées | | Souris splénectomisées et cuivrées | | Souris non splénectomisées, cuivrées | |
|------------|-----------------|-------|------------------------|-------|------------------------------------|--------|--------------------------------------|-------|
| | | Moyen | | Moyen | | Moyen | | Moyen |
| 914 | | | | | | | | |
| 0,5 mgr. | 0 | (0) | — | — | — | — | — | — |
| 0,6 » | 4 | (4) | — | — | 5 | (5) | 3 | (3) |
| 0,75 » | 6 - 6 - 6 | (6) | 10 - 10 | (10) | 7 - 8 | (7,5) | 6 - 6 | (6) |
| 1,00 » | 7 - 3 - 7 | (6) | 8 | (8) | 13 - 13 | (13) | G. - 5 - 6 | — |
| 1,5 » | 5 - 5 - 20 - 7 | (9) | 3 | (3) | 24 - 45 | (19,5) | — | — |
| 1,6 » | 12 | (12) | — | — | — | — | — | — |
| 2,00 » | 15-13-12-20 | (15) | 5 - 17 | (11) | G. | — | — | — |
| 2,2 » | 30 | (30) | — | — | — | — | — | — |
| 2,25 » | 16 | (16) | — | — | — | — | — | — |
| 3,00 » | 23 | (23) | — | — | — | — | — | — |
| 4,00 » | † (10) | — | — | — | — | — | — | — |
| 5,00 » | † | — | — | — | — | — | — | — |

STIBOSAN

| | | | | | | | | |
|----------|----------------|------|-----------|-------|-------------|--------|-----|-------|
| 0,5 mgr. | 3-0-2-3 | (2) | — | — | — | — | 1 | — |
| 0,75 » | 2-8-6-5-4-6 | (6) | 6-3 | (4,5) | 0-0-2-1 | (0,75) | 4-7 | (5,5) |
| 1.00 » | 6-11-8-10-12 | (9) | 5-9 | (7) | 7-5 | (6) | 10 | (10) |
| 2.00 » | 18 | (18) | †-16-†-22 | — | G. | — | — | — |
| 4.00 » | 37 | (37) | — | — | — | — | — | — |
| 5.00 » | 35-G.-G.-G.-G. | (G.) | — | — | — | — | — | — |
| 6.00 » | G.-G.-G.-G.-5 | (G.) | — | — | G.-G.-†(12) | (G.) | — | — |
| 8.00 » | G. | — | — | — | G.-G. | — | — | — |
| 10.00 » | G. | — | — | — | — | — | — | — |

Traitements réitérés 1 ou 2 fois après rechute

(Les 3^{me}, traitements marqués *)

914

| | | | | | | | | |
|-----------|-------|------|----------|-----|----|---|----|---|
| 0,75 mgr. | — | — | 2 | — | — | — | — | — |
| 1,00 » | 6-6 | (6) | 11-5-11* | (9) | 5 | — | 6 | — |
| 1,50 » | 13-7 | (10) | 10-6-11* | (9) | 19 | — | 18 | — |
| 2,00 » | 15-15 | (15) | — | — | — | — | — | — |

STIBOSAN

| | | | | | | | | |
|-----------|-------|--------|----------|--------|----|---|--------|---|
| 0,75 mgr. | — | — | 1 | — | — | — | — | — |
| 1,00 » | 10-8 | (9) | 10-9-13* | (10,6) | — | — | † (10) | — |
| 1,50 » | 17-19 | (18) | 12-21 | (16,5) | 15 | — | 22 | — |
| 2,00 » | 24-19 | (21,5) | — | — | — | — | 24 | — |

Abréviations : G. Souris guérie (stérilité observée au moins 40 jours).

† Décès prématuré (éventuellement le jour en est indiqué).