

Le comportement du cotton rat vis-à-vis du *Plasmodium berghei* (Vincke et Lips)

PAR

J. RODHAIN.

Notre collègue, le D^r I. Vincke, nous avait signalé, d'Afrique, que les essais réalisés à Elisabethville, chez le *Rattus Rattus*, avaient montré que, chez cet animal, l'infection déterminée par le *Plasmodium berghei* évoluait souvent d'une manière chronique, se rapprochant assez de ce qui se passait chez les *Thamnomys*, hôtes naturels de l'hématozoaire.

Dès que nous avons été mis en possession de la souche envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers par le D^r Vincke, nous avons voulu éprouver la réceptivité du cotton rat vis-à-vis du parasite.

Les résultats des premiers essais nous ont amené à vérifier comment se comportaient les animaux privés de leur rate, au cours de l'infection, comme avant celle-ci.

Ce sont les résultats de nos observations que nous relatons dans cette note.

Dans tous nos essais, nous nous sommes servi du sang de souris fortement parasitée, prélevé à la queue et inoculé dans la cavité péritonéale.

I. Réceptivité du cotton rat normal à l'infection.

Expérience I. — Le 24-V-1949. Deux cotton rats, mi-adultes, reçoivent dans le péritoine, le n^o 1 deux gouttes, le n^o 2 trois gouttes de sang de souris présentant de nombreux parasites, schizontes à tous les stades.

Le premier s'infecte dès le 30-V, soit au 6^e jour, montrant de très rares plasmodiums dans le sang. Ceux-ci furent retrouvés encore le lendemain puis disparurent jusqu'au 10-VI, jour où nous décidâmes d'extirper la rate.

L'infection réapparut 4 jours après, soit le 14-VI et évolua ensuite d'une manière suraiguë après le 20-VI. L'animal succomba le 27-VI avec un nombre énorme de parasites dans son sang (microphotographies n^{os} 1 et 2). Le deuxième animal ne contracta pas d'infection apparente. Il mourut le 28-VI, tué par ses compagnons de cage. Dans les frottis colorés de ses divers organes, l'examen ne put déceler aucun plasmodium. Dans la rate extirpée chez le rat n^o 1, il ne fut pas possible non plus de trouver de parasites. L'organe semblait un peu plus volumineux que l'organe normal.

Expérience II. — Deux cotton rats (n^{os} 3 et 4) reçoivent le 21-VI, dans le péritoine, chacun deux gouttes de sang de souris riche en schizontes, toutes formes.

Tous les deux s'infectent. L'un, le rat n^o 3, montre les premiers plasmodiums dans le sang le 1-VII, parasites rares, l'autre, le rat n^o 4, est infecté dès le 6^e jour, soit le 27-VI. Parasites peu nombreux. L'examen de son sang est encore positif le jour suivant, les plasmodiums étant en diminution.

Le sang des deux animaux examinés de deux en deux jours reste ensuite régulièrement négatif jusqu'au 26-VII. Nous splénectomisons alors les deux animaux et perdons malheureusement l'un d'eux au cours de la narcose à l'éther (cotton rat n^o 4).

L'examen des frottis colorés des divers organes de cet animal, qui s'était montré infecté les 27 et 28-VI, resta uniformément négatif. Son compagnon, le cotton rat n^o 3, qui n'avait montré des plasmodiums dans son sang que pendant un seul jour, le 27-VI, supporte très bien l'opération.

Les premiers parasites réapparaissent dans la circulation périphérique le 8-VIII, soit au 12^e jour après la splénectomie.

Les plasmodiums sont très rares. Ils ne deviendront d'ailleurs jamais franchement nombreux, et l'animal survit à l'infection. Examiné à intervalles réguliers, il conserve ses para-

sites en nombre variable, excédant rarement 1 par 2 champs microscopiques (immersion $\times 90$).

L'état du sang dénote un certain degré d'anémie; il est riche en érythrocytes à granulations basophiles, et montre aussi de rares normoblastes.

L'infection apparente chez cet animal privé de sa rate dure encore jusqu'au 15-XI, date de la rédaction de cette note, soit 5 mois après l'inoculation des plasmodiums et 4 mois après la splénectomie.

II. *Evolution de l'infection après splénectomie préalable.*

L'un de nos deux animaux splénectomisés après la disparition apparente d'une infection fugace, ayant survécu, restant porteur de parasites, nous avons voulu voir comment se comporteraient vis-à-vis du plasmodium, les animaux privés de leur rate avant l'infection.

Expérience III. — Trois cotton rats (n^{os} 5, 6 et 7) sont dératés le 27-VI et infectés par voie intrapéritonéale le 8-VIII. Chez tous les trois, les premiers parasites apparaissent dans le sang au sixième jour, le 14-VIII.

Chez tous les trois l'infection progressa rapidement, atteignant bientôt l'intensité si caractéristique chez la souris blanche.

Ils succombèrent respectivement deux au 10^e jour, le troisième au 17^e jour après l'inoculation.

Le dénombrement des parasites fait chez les n^{os} 6 et 7 montra que chez le premier, 56 % des globules rouges du sang périphérique étaient parasités, chez le deuxième 43 %. Chez aucun des trois animaux n'existaient de traces ni d'ictère ni d'hémoglobinurie.

III. *Essai de traitement par la Chloroquine d'animaux infectés dératés.*

Connaissant, par des essais pratiqués par mon collègue Boné chez les souris, que, parmi les produits actifs, la chloroquine était de loin la plus efficace, nous avons expérimenté si chez les animaux privés de leur rate, et en pleine évolution d'infection, le médicament pouvait encore le guérir.

Expérience IV. — Quatre rats splénectomisés le 26-VII (n^{os} 8, 9, 10 et 11) reçoivent le 2-VIII, par voie intrapéritonéale, deux gouttes de sang de souris intensément parasité.

Chez tous, indistinctement, les plasmodiums apparaissent dans le sang le 8-VIII. L'infection est particulièrement intense chez le rat qui montrait déjà 122 parasites pour 20 champs microscopiques. Pour un poids de 80 grammes il reçoit 12 mgr de chlorhydrate de chloroquine. Il est trouvé mort le lendemain 9, avec, dans le sang du cœur, 90 parasites pour 20 champs microscopiques.

Chez les trois autres animaux, l'infection progressa rapidement. Le 11-VIII, le rat n^o 8 est très mal; 70 % des globules rouges sont parasités. Il reçoit pour un poids de 59 gr, 6 mgr de chloroquine. Il est trouvé mort le lendemain. Le sang est resté infecté, la majorité des plasmodiums est constituée de formes jeunes.

Le rat n^o 10 qui, le 9, montrait de 3 à 10 plasmodiums par champ microscopique, présente, 2 jours après, 68 % de ses globules rouges parasités. Le lendemain, l'infection ne semble pas avoir progressé. Nous lui injectons 2,75 mgr de chloroquine sous la peau (Poids : 80 gr). Il est trouvé mort parasité le lendemain.

Enfin, le rat n^o 11 qui, le 9-VIII, montrait 10 à 11 parasites par champ microscopique, est traité ce même jour. Pour un poids de 70 gr, il reçoit 7 mgr de chloroquine sous la peau.

Le lendemain, il présente encore 15 parasites par champ microscopique dans son sang. Le 11, deux jours après l'administration du médicament, les plasmodiums sont devenus beaucoup moins nombreux et la plupart montrent des altérations manifestes dans leur protoplasme. Ils disparaissent définitivement le 13 et l'animal est resté guéri.

Au cours de cette expérience, les animaux n^{os} 8 et 10 ont été traités alors que leur sang était hyperparasité, et que l'infection durait depuis 3 et 4 jours. Le rat n^o 9 a reçu la chloroquine au 1^{er} jour de la présence des plasmodiums dans son sang. Il est mort le lendemain, peut-être la dose de 12 mgr (1,5 pour 10 gr de poids) de chloroquine fut-elle trop élevée.

car le rat n° 11, traité au 2° jour du parasitisme sanguin, avec une dose médicamenteuse correspondant à 1 mgr par 10 gr de poids a survécu (*). Notons aussi que, déjà le 8-VIII, le cotton rat montrait une infection sanguine très intense : 6 à 7 parasites par champ avec de nombreuses formes en division.

Quoi qu'il en soit, nous ne voulons retenir de cette expérience que le fait que, même chez le cotton rat splénectomisé, la chloroquine peut, employée à temps, guérir l'infection à *Plasmodium berghei*.

Discussion et conclusions.

Le rôle défensif de la rate dans la lutte contre les infections provoquées par certains groupes de protozoaires, tant chez l'homme que chez les animaux, est connu depuis longtemps.

Il revêt notamment une haute importance pour la production de l'immunité ou des états de prémunisation dans le paludisme humain.

Chez le cotton rat, l'ablation de la rate au cours même de l'infection, après la disparition apparente de parasites, a déterminé : 1° chez un animal sur deux, une rechute parasitaire rapidement mortelle; 2° chez le rat qui a survécu, une apparition des plasmodiums qui persistent en nombre modéré depuis cinq mois.

Il faut donc admettre qu'en dehors de la rate, cet animal dispose de moyens de défense qui, sans doute, ne suffisent pas pour détruire l'infection, mais l'inhibent pourtant au point de le maintenir dans un état de paludisme chronique. Il a, sans doute, au cours du début de son infection, augmenté la résistance naturelle déjà considérable, acquérant un certain degré d'immunité.

Ces faits rappellent ce que Krishnan et ses collaborateurs avaient constaté chez différents singes d'Asie, infectés de *Plasmodium inui* ou *knowlesi*, dès 1933 (2). Il était, dès lors, à prévoir aussi que les animaux splénectomisés avant l'infec-

(*) Nous avons calculé les doses de chloroquine à raison de 2 à 4 mgr. par 20 gr. de poids d'après les indications fournies par le D^r Boné pour les souris.

tion présenteraient un parasitisme beaucoup plus intense que les animaux normaux. De fait, aucun des premiers inoculés ne survécut. Ainsi la grande résistance que montrent les animaux non splénectomisés à l'infection, ils la doivent en très grande partie à la rate. Tout récemment, W. H. Taliaferro et ses collaborateurs ont vérifié le fait pour l'infection à *Plasmodium gallinaceum* chez les poussins (3).

Les auteurs américains ont, de plus, recherché jusqu'à quel point l'ablation de la rate pouvait influencer les résultats thérapeutiques obtenus par la quinine. Ils ont pu établir par de nombreux et très laborieux essais que l'action de la rate, et celle de la quinine comme telle, sont indépendantes l'une de l'autre. Ils trouvent en outre que si les résultats thérapeutiques sont moins brillants chez les animaux splénectomisés que chez les non-splénectomisés, cela est dû avant tout parce que les forces adjuvantes de l'immunité acquise sont très diminuées chez les premiers, le médicament en lui-même agissant de manière identique chez les deux groupes d'animaux.

En traitant à la chloroquine les cotton rats splénectomisés, nous ne nous sommes pas proposés d'étudier le mécanisme même des différences de comportement que nous rencontrions chez les animaux privés de leur rate et ceux chez qui cet organe persistait.

Nous avons voulu simplement constater que le médicament pouvait encore guérir, en l'absence de l'organe dont le rôle défensif paraissait si évident.

En réalité, c'est cette éventualité qui s'est vérifiée, montrant que la chloroquine a une action directe intense sur le parasite même.

Concluant brièvement, nous pouvons dire :

1) Le cotton rat est réceptif à l'infection provoquée par le *Plasmodium berghei*, mais ce plasmodium ne détermine chez l'animal normal qu'un parasitisme apparent très peu intense et de courte durée.

2) L'ablation de la rate chez les animaux qui, en apparence, se sont débarrassés de leurs parasites, peut provoquer une

rechute à évolution rapidement mortelle ou suivie d'un état de paludisme chronique de très longue durée.

3) Les rats splénectomisés avant l'infection succombent rapidement à celle-ci avec un parasitisme intense semblable à celui observé chez les souris blanches.

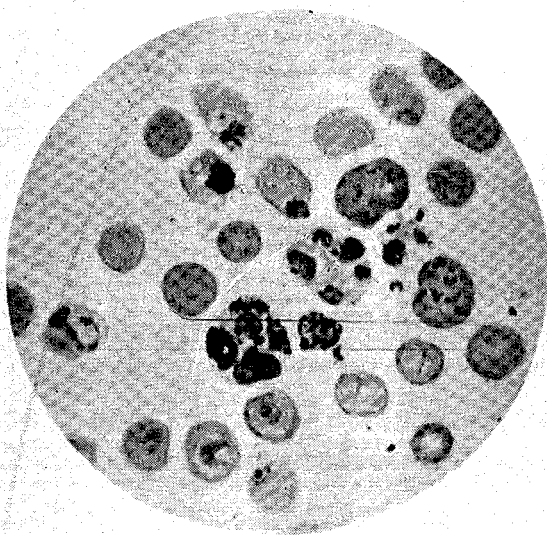
4) Appliqué à temps, le traitement à la chloroquine est susceptible de guérir encore les animaux privés de leur défense splénique.

Samenvatting. — *Plasmodium berghei* verwekt bij de normale cotton rat ene pauci-parasitaire infectie. Neemt men de milt dezer dieren weg dan ontstaat een acuut parasitisme welke dodelijk verloopt of overgaat tot een chronisch langdurende infectie.

Ratten waarvan vooraf de milt is weggenomen en nadien geïnfecteerd, succomberen aan een acute infectie. Deze laatste kan nog met succes behandeld worden door chloroquine.

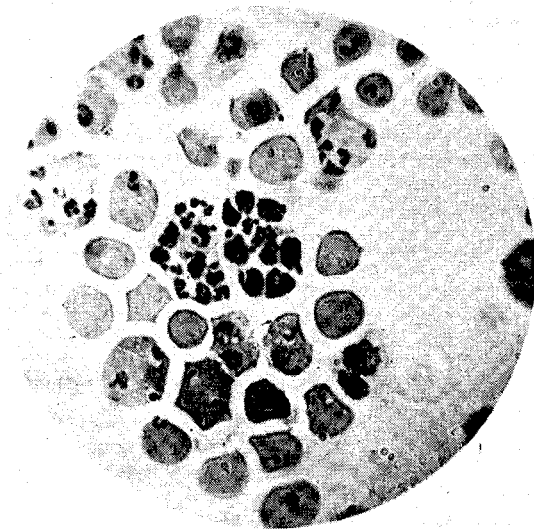
BIBLIOGRAPHIE.

1. Vincke, I. et Lips, M. — Un nouveau plasmodium d'un rongeur sauvage du Congo Belge, *Plasmodium berghei*, n. sp. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1948, T. XXVIII, n° 1.
2. Krishnan, K. V., Smith, R. O., and Lal, C. — The effect of splenectomy on the course of malarial infection in monkeys. *Ind. Jour. Med. Res.*, 1933, Vol. XXI, pp. 343-352.
Krishnan, K. V. — Observations on the mode of action of quinine in malaria. *Ind. Jour. Med. Res.*, 1933, T. XXI, pp. 331-342.
3. Taliaferro, W. H. — Taliaferro, W. H., and Kelsey, F. E. — Taliaferro, W. H., and Lucy Graves Taliaferro. The role of the spleen and the lymphoid macrophage system in the Quinine treatment of *Gallinaceum* malaria, *Journ. Inf. Dis.*, 1948, Vol. 83, pp. 164-199, & 1949, Vol. 84, pp. 187-220.



Microphotographie n° 1.

Sang de cotton rat splénectomisé, montrant l'intensité de l'infection et le polyparasitisme de certains globules rouges (Grossissement $\times 1.000$).



Microphotographie n° 2.