

Les formes préérythrocytaires du *Plasmodium vivax* chez le chimpanzé

PAR

J. RODHAIN.

(Accepté pour publication le 21 janvier 1956.)

Dans plusieurs notes antérieures nous avons relaté les diverses expériences que nous avons réalisées au cours de ces dernières années pour étudier la susceptibilité du chimpanzé au *Plasmodium vivax*, l'agent étiologique de la malaria tierce bénigne de l'homme.

Nos essais ont établi qu'il est difficile de provoquer chez l'anthropoïde d'Afrique, par injection de sang humain parasité, une infection plasmodiale apparente. Généralement, il s'établit une infection microscopiquement inapparente, qu'on peut mettre en évidence par l'injection de sang du singe à l'homme.

Cette infection est de peu de durée et nous n'avons pu la mettre en évidence que pendant un mois suivant l'inoculation.

D'un autre côté, les essais que nous avons réalisés en vue d'infecter le chimpanzé au moyen de piqûres d'anophèles infectés s'étaient, jusque tout récemment, soldés par des échecs.

Devant le fait qu'il nous était impossible de déceler l'existence d'une infection sanguine chez les animaux soumis aux piqûres de moustiques infectés, même en ayant recours à l'injection à l'homme du sang des singes en expérience, nous avons été amenés à décrire ce que nous avons appelé le paradoxe de l'infection à *Pl. vivax* chez le chimpanzé.

Les premiers essais, dont le début remonte à 1940, furent interrompus pendant la guerre. Repris sporadiquement après, à cause du manque d'animaux d'expérience, ils eurent finalement un épilogue assez inattendu.

L'examen en coupes sérieées du foie d'un chimpanzé (Jules), mort neuf mois après avoir été inoculé dans le sang avec des sporozoïtes de *Pl. vivax* provenant des glandes salivaires de 21 *Anopheles maculipennis atroparvus*, révéla la présence de formes exoérythrocytaires. Les détails des divers essais auxquels le singe avait été sou-

mis ne pouvaient guère laisser de doute quant à l'origine des formes exoérythrocytaires découvertes. Il apparaissait ainsi que l'infection à *Plasmodium vivax*, provoquée par injection de sporozoïtes, aboutissait à l'apparition et à la longue persistance dans le foie de formes exoérythrocytaires, la multiplication des formes érythrocytaires restant inhibée par la résistance naturelle du singe.

Afin d'obtenir confirmation du fait, nous avons procédé à deux nouveaux essais, dont l'un se poursuit encore et fera l'objet d'une publication ultérieure.

Le deuxième qui, pour des raisons majeures, ne pouvait être prolongé étant terminé, fait l'objet de la présente note.

Ayant pu disposer d'un chimpanzé mâle, âgé de 4 ans, reconnu atteint de tuberculose grave et devant être supprimé par mesure d'hygiène, nous l'avons inoculé de sporozoïtes de *Plasmodium vivax* et sacrifié pour autopsie après 7 jours.

Voici le détail de cette expérience :

Cento. Chimpanzé *Pan satyrus verus* mâle, 4 ans d'âge, dont la croissance était manifestement en retard. L'animal fut reconnu atteint de tuberculose pulmonaire par radiographie. Celle-ci avait montré l'envahissement du poumon droit en entier, avec foyer de ramolissement à la base.

Le 20 décembre 1955 nous injectons, directement dans le foie, en dessous des côtes, sur la ligne mamillaire médiane, la totalité des sporozoïtes recueillis des glandes salivaires d'un lot de 22 anophèles infectés à 100 %. Ces sporozoïtes furent recueillis dans du liquide physiologique avec quantité égale de sérum humain frais. Les sporozoïtes, contenus dans 2 cc de liquide, furent inoculés immédiatement après leur prélèvement. Ils étaient restés bien mobiles.

D'un deuxième lot de 35 anophèles infectés dans la proportion de 3 sur 5, nous recueillons de même les sporozoïtes et les inoculons dans le muscle de la cuisse.

Le 23 décembre, le singe ne semble pas s'être senti des injections subies trois jours avant. Disposant d'un nouveau lot de 52 moustiques infectés; nous en recueillons les sporozoïtes dans 2 cc du même liquide que celui utilisé le 20 décembre et injectons : 1,5 cc dans la veine du coude et 0,5 cc directement dans le foie. Cette fois l'injection intrahépatique fut pratiquée à travers les côtes sur la ligne mamillaire médiane. Employant une aiguille assez grosse, nous avons l'espoir de retrouver l'endroit de la piqûre lors de l'autopsie, ce qui se réalisa d'ailleurs.

Dans l'ensemble, le singe avait donc reçu les sporozoïtes des

glandes salivaires de 95 *Anopheles maculipennis atroparvus*, infectés à des degrés divers de *Pl. vivax*.

Les liquides inoculés avaient été chaque fois examinés pour la présence de sporozoïtes mobiles.

Les injections avaient toutes été pratiquées chez l'animal mis en narcose par le Trilène. L'animal fut tué au chloroforme le 27 décembre 1955, soit le septième jour suivant la première inoculation.

L'autopsie confirma le diagnostic de tuberculose, le poumon droit étant en état de pneumonie caséeuse avec foyers de ramollissement à la base. Les ganglions mésentériques étaient envahis et comme l'examen des coupes du foie le montra, cet organe était parsemé de tubercules types. Le poumon droit été resté libre avec une masse indurée de 2 centimètres carrés près du hile.

Le foie était volumineux et pâle. La trace de la piqûre faite le 20, près du rebord inférieur, n'était pas visible; celle faite le 23 l'était nettement.

La rate et les intestins paraissaient normaux.

Nous avons excisé du foie, de chaque côté de la piqûre supérieure, des fragments et nous les avons fixés au Carnoy. D'autres parties du tissu hépatique furent d'ailleurs également prélevées et fixées, ainsi que des pièces des différents autres organes.

Notre objectif principal étant la recherche des formes tissulaires d'évolution des sporozoïtes nous avons, en tout premier lieu, procédé à l'examen du foie, commençant par les fragments prélevés au voisinage de l'endroit d'injection des sporozoïtes, faite le 23.

Très rapidement il nous fut possible de rencontrer des formes tissulaires.

Nous les avons retrouvées également en dehors de la zone d'injection intra-hépatique.

Leur morphologie correspondant à celle décrite pour le *Plasmodium vivax* chez l'homme et le *Plasmodium cynomolgi* chez le singe, nous permet d'être bref pour la description.

La masse plasmodiale schizonte tranche nettement sur le tissu hépatique et se trouve en dehors des vaisseaux en plein parenchyme. Aucune réaction tissulaire n'est visible à son voisinage. À côté des formes rondes ou ovalaires, il en est qui présentent une forme lobée, montrant une encoche (dépression) qui paraît en relation avec une grande vacuole périphérique.

L'aspect du cytoplasme est dans l'ensemble granuleux; il est parsemé de grains chromatiques doubles ou simples, entourés d'un halo clair plus ou moins distinct. Leur nombre est difficile à évaluer, surtout lorsque l'épaisseur des coupes dépasse 6 μ .

Des vacuoles de dimensions différentes, en nombre variable, sont

visibles dans le cytoplasme. Certaines sont très grandes et situées parfois à la périphérie. Le noyau de la cellule hépatique envahie est quelquefois visible à la périphérie de l'espace occupé par le schizonte, qui apparaît comme séparé de la paroi par un espace vide, comme s'il avait subi une rétraction par le fixateur (?).

Dans leur ensemble, les images ressemblent bien à celles décrites pour le *Plasmodium cynomolgi*.

Les dimensions de 10 formes différentes que nous avons mesurées varient de 24,24 microns sur 24,24 (la plus petite, régulièrement arrondie) à 47,67 × 35,22 μ (la plus grande, ovale). Ces dimensions concernent exclusivement la masse plasmodiale même.

Le singe ayant été inoculé de sporozoïtes, la première fois le 20 décembre 1955 et la seconde fois le 23 décembre 1955, nous nous attendions à rencontrer des formes distinctes, au moins par la taille. Nous ne pouvons rapporter aux formes de 4 jours toutes celles dont les dimensions restent en dessous de 30 μ . Nous considérons comme telles, seules celles qui montrent des blocs de chromatine volumineux et relativement peu nombreux. Certaines des masses chromatiques ont jusque 2,27 μ de dimension. Sur un seul plan du microscope elles ne sont que peu nombreuses. Déjà le contour du schizonte est irrégulier et dans son plus grand diamètre il atteint déjà 30,64 μ .

Nous rapportons au stade du septième jour toutes les formes où la fragmentation de la chromatine a abouti à l'apparition d'un grand nombre de granulations simples ou doubles. Leur morphologie est très semblable à celle des formes que nous avons rencontrées dans le foie du chimpanzé Jules et qui étaient des formes exoérythrocytaires.

Le dessin de la Planche I et la microphoto (fig. 2) reproduisent deux de ces formes. Elles ne présentent pas de différences avec celles que les auteurs anglais Shortt et Garnham, ainsi que Hawking et Thurston, ont représentées pour les schizontes de 7 jours de *Pl. vivax* et *Pl. cynomolgi*.

Nous reviendrons sur les constatations relatées ici lorsque nous connaîtrons le résultat de notre deuxième expérience en cours. Ce que nous avons voulu montrer avant tout aujourd'hui, c'est que l'inoculation de sporozoïtes de *Pl. vivax* au chimpanzé *Pan satyrus verus* est suivie de l'apparition de formes préérythrocytaires en tous points semblables à celles décrites chez l'homme.

Notre essai lève aussi tout doute sur la nature des formes exoérythrocytaires constatées chez le chimpanzé Jules, 9 mois après l'inoculation de sporozoïtes dans la veine de ce singe.

Résumé. — L'inoculation à un chimpanzé *Pan satyrus verus*, âgé de 4 ans, de sporozoïtes de *Plasmodium vivax* recueillis des glandes salivaires de 95 *Anopheles maculipennis atroparvus*, a déterminé l'apparition dans le parenchyme hépatique du singe tué 7 jours après l'inoculation, de formes préérythrocytaires semblables à celles décrites chez l'homme par les auteurs anglais.

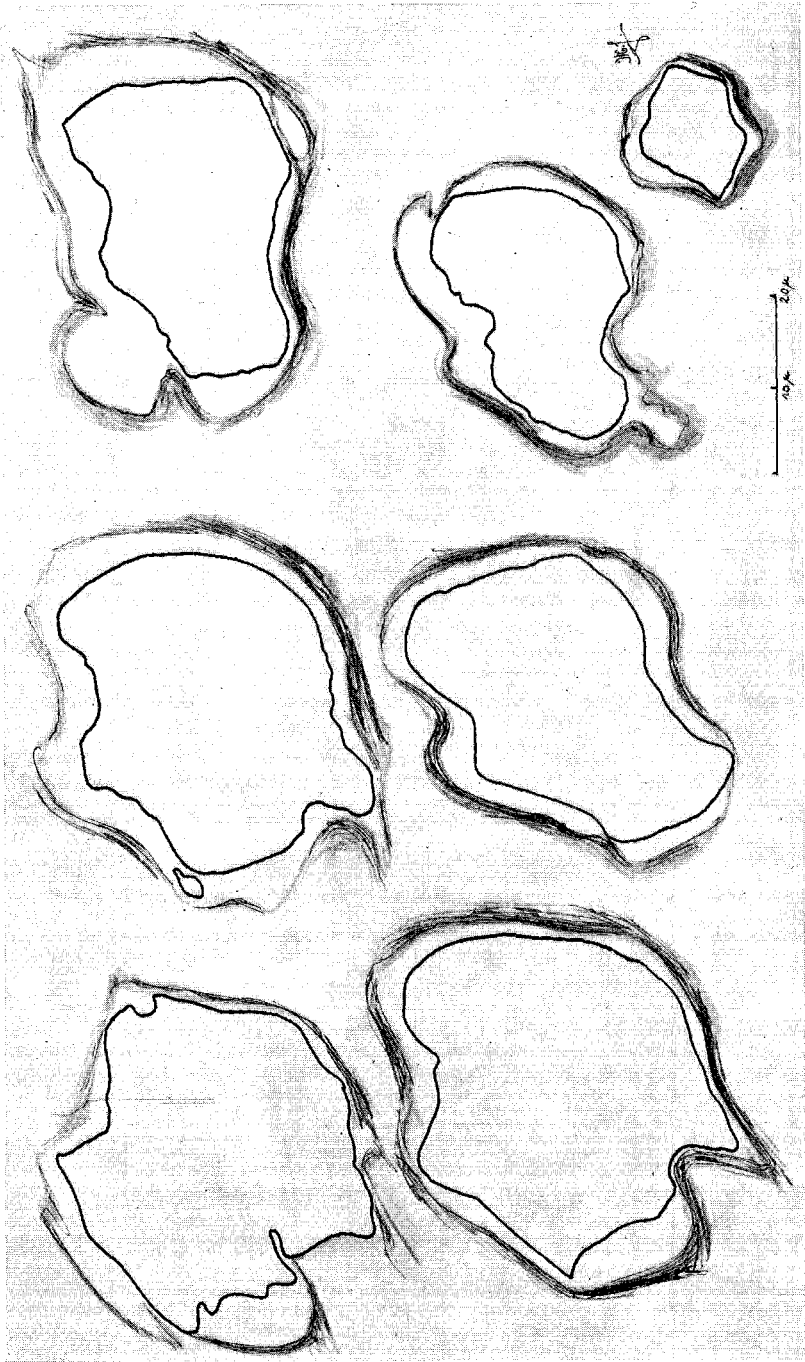
Samenvatting. — De inenting aan een chimpanze *Pan satyrus verus*, 4 jaar oud, van de sporozoïten verzameld uit de speekselklieren van 95 *Anopheles maculipennis atroparvus* besmet met *Plasmodium vivax*, werd gevolgd door het ontstaan in de lever van de aap, gedood na 7 dagen, van pre-erythrocytaire schizonten gelijk aan die bekend gemaakt door de Engelse auteurs bij de mens.

Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.

BIBLIOGRAPHIE.

- Hawking, F. et Thurston, J. P. — Chemotherapeutic and other studies on the pre-erythrocytic forms of simian malaria (*Plasmodium cynomolgi*). Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1952, **46**, 293-299.
- Rodhain, J. — Les Plasmodiums des anthropoïdes de l'Afrique Centrale et leurs relations avec les Plasmodiums humains. Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique. 1941, VI^e Série, **VI**, 21-60.
- Rodhain, J. — Le paradoxe du *Plasmodium vivax* chez le chimpanzé. Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique, 1949, VI^e Série, **XIV**, 17-22.
- Rodhain, J. — The paradox of *Plasmodium schwetzi* in humans. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. (à paraître).
- Shortt, H. E. et Garnham, P. C. C. — Demonstration of a persisting exo-erythrocytic cycle in *Plasmodium cynomolgi* and its bearing on the production of relapses. Brit. Med. J., 1948 (1), 1225.
- Shortt, H. E. et Garnham, P. C. C. — The pre-erythrocytic development of *Plasmodium cynomolgi* and *Plasmodium vivax*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 1948, **41**, 785-795.

PLANCHE III.



Série de 7 contours de formes préérythrocytaires.