TOXOPLASMOSE DU LAPIN AUX INDES ORIENTALES NÉERLANDAISES

Par S.-L. BRUG, J.-K. DEN HEYER et J. HAGA

En février et mars 1923, il y eut une mortalité relativement grande parmi nos lapins. En deux semaines sept d'entre eux succombèrent. L'examen bactériologique des cadavres ne donna aucun résultat : les cultures du foie, de la rate, des poumons et du sang du cœur restaient stériles. Pour cette raison les frottis des organes des deux dernières victimes furent colorés non seulement par les méthodes bactériologiques ordinaires, mais aussi avec le Giemsa (1). Cette dernière méthode révéla aussitôt la cause de la mort. Dans les frottis du foie et de la rate se trouvaient un grand nombre de parasites de Splendore, les toxoplasmes. Pour l'étude du parasite nous disposâmes des frottis et des organes, conservés au formol, c'est-à-dire des poumons, du foie et de la rate. Par une erreur nous n'avions pas conservé le virus vivant. Après la découverte de la cause de l'épizootie, le *Toxoplasma*, il n'y eut pas de nouveaux cas dans notre élevage.

Nous ne pouvons donner aucun renseignement sur les symptômes que les lapins présentaient pendant la vie. Ceux-ci vivaient dans une grande lapinière, où ils se creusaient des trous dans le sol ; probablement les animaux malades ont passé la plus grande partie de leur maladie sous le sol. Après avoir trouvé les toxoplasmes, nous avons isolé tous les lapins dans des cages séparées mais aucun nouveau cas ne se présenta.

Altérations pathologiques des organes

Parmi les altérations visibles à l'œil nu, ce sont celles de la rate qui sont les plus évidentes. La capsule est luisante et tendue ; sous la capsule, on observe les foyers gris, déjà décrits par Splendore et par Laveran et Nattan-Larrier ; les dimensions des foyers varient de 1 à 3 mm., ils sont délimités nettement vers le tissu sain. Quant on coupe la rate, les foyers présentent une légère transparence. Il n'y a pas de caséification.

Dans le foie, on constate la présence de foyers semblables, mais

(1) Modification de Kiewet de Jonge. *Bull. Soc. Path. exot.*, XII, 1919, p. 73.

ils y sont moins nombreux et plus petits que dans la rate. Les poumons ne montrent point de foyers à l'œil nu. La couleur de ces organes est plus foncée que d'ordinaire, probablement par afflux sanguin. En pressant entre les doigts le poumon coupé, on voit sortir une quantité considérable de liquide.

En examinant des coupes de la rate, de 5 et 10 μ d'épaisseur, colorées à l'hématoxyline-éosine, on observe à un faible grossissement des foyers colorés en rose clair, à noyaux peu nombreux (Pl. I, fig. 1); de temps en temps, on y trouve de petits amas de lymphocytes; les autres noyaux sont tous altérés et on ne trouve que des restes karyolytiques à chromatine non organisée et fortement colorée. Il n'y a, autour des foyers, ni réaction inflammatoire, ni réaction leucocytaire, ni réaction lymphocytaire. Ce sont sans doute les mêmes structures, qu'à décrites Laveran comme « des foyers nécrobiotiques... sans provoquer aucun afflux leucocytaire ».

Dans la pulpe splénique, il y a des altérations importantes. Il y a là une grande quantité de pigment sanguin donnant une réaction nette au bleu de Prusse. Les sinus sont fortement dilatés et contiennent beaucoup de macrophages (Pl. II, fig. 2). Ceux-ci ont englobé des leucocytes, des globules rouges et beaucoup de pigment. Tout le tissu pulpaire est fortement parsemé de globules rouges.

Dans le foie, les foyers nécrobiotiques sont plus petits et irrégulièrement distribués parmi les éléments hépatiques, c'est-à-dire qu'ils ne montrent aucune préférence pour une partie spéciale, par exemple, pour les îlots hépatiques. Il y a une lymphocytose diffuse de tout le foie. La figure 3 de la planche II montre une veine interlobaire, dans la lumière de laquelle se trouvent ces mêmes macrophages, remplis de pigment, que nous avons rencontrés dans les sinus spléniques. Probablement ces macrophages sont apportés par la veine porte de la rate au foie. La figure 4 de la planche III montre le sort ultérieur du pigment qui se trouve maintenant inclus dans les cellules astéroïdes de Kupfer.

Microscopiquement on voit de petits foyers nécrobiotiques également dans le poumon. Le nombre des lymphocytes est augmenté. Les alvéoles pulmonaires sont remplis d'une masse homogène, légèrement éosinophile; les parois alvéolaires sont épaissies et tout l'organe est hyperémié.

En résumé, les altérations pathologiques sont les suivantes :

Rate agrandie à foyers nécrobiotiques et grande destruction de sang; dans le foie, à côté des foyers nécrobiotiques, résorption des produits de destruction du sang dans la rate; dans les poumons de l'œdème, de la congestion et des foyers nécrobiotiques; lymphocytose du foie et des poumons.

Les parasites

Les parasites qu'on rencontre dans les préparations du foie, de la rate, des poumons et du sang du cœur, montrent entre eux une grande ressemblance. On observe le plus souvent la forme multinucléaire. La plupart de ces formes sont ovalaires, plus rarement elles sont rondes ou de forme irrégulière. Les dimensions, qui varient de $4\ \mu$, 5 à $38\ \mu$, sont à peu près proportionnelles au nombre des noyaux. Le nombre des noyaux peut varier considérablement de deux jusqu'à des centaines (Pl. III, fig. 5-10) ; dans la figure 10 une partie seulement des noyaux est dessinée ; la coupe optique dessinée est beaucoup plus fine que la coupe du poumon à laquelle la figure est empruntée.

Les noyaux sont ronds et ont un diamètre d'à peu près $1\ \mu$. Constantement, ils présentent un contour fortement coloré qui entoure un centre pâle. Bien que nous ayons observé un grand nombre de parasites multinucléés, nous ne pouvons pas décrire la méthode de division nucléaire. Peut-être le noyau ovale dans la figure 2 de la planche III, de même que le noyau allongé *c*, de la figure 18 de la planche V, représentent-ils des étapes de division nucléaire ?

Surtout dans le poumon, on trouve des foyers œdémateux dans lesquels il y a des noyaux toxoplasmiques sans protoplasme. C'est comme si le liquide avait pénétré dans un parasite multinucléaire et l'avait fait éclater, distribuant les noyaux dans toutes les directions (Pl. III, fig. 12 et Pl. V, fig. 17).

Les toxoplasmes ont-ils une paroi ? Autour de la plupart des parasites, on voit une paroi très mince ; dans un grand nombre d'entre eux, elle n'est pas du tout visible. Quelquefois pourtant il y a une paroi ferme à double contour (Pl. III, fig. 9). Nous n'avons pas pu résoudre la question de savoir si la paroi en question appartient au parasite lui-même ou bien au tissu environnant.

Il est bien probable que les stades multinucléaires décrits ci-dessus sont des formes de multiplication schizogonique. Dans ces formes il y a ensuite une différenciation du protoplasme en forme de saucisse autour de chaque noyau (Pl. III, fig. 9, 12 et 13 et Pl. IV, fig. 14 et 15). Ces parasites en saucisse ont à peu près $3\ \mu$ de longueur ; dans la plupart de ceux-là, le noyau est situé près d'un des pôles. Plus tard ils deviennent plus épais, et de forme ovalaire en même temps que binucléés. La figure 12 de la planche III nous montre un parasite aux diverses étapes de la schizogonie, des noyaux dans du protoplasme pas encore différencié, des formes en saucisse mononucléaires et des formes ovalaires binucléaires. Dans les figures 17 et 18 de la planche IV sont représentées de petites schizogo-

nies, dans lesquelles la plupart des parasites fils a déjà passé au stade binucléaire. Quel est le sort ultérieur de ces formes binucléaires ? Les figures 18 de la planche IV et 31 de la planche VI donnent l'impression que ceux-là se divisent en deux individus mononucléaires (voir le parasite *a* de la figure 18 et la formation d'une cavité longitudinale dans le parasite *b* de la même figure, et le parasite du haut de la figure 31). Pourtant le nombre des observations pouvant confirmer l'hypothèse de la division binaire des formes ovales binucléaires est trop faible pour consolider fermement cette hypothèse. Il est très possible que ces formes binucléaires ne se divisent pas, mais se développent en schizogonies en s'agrandissant, tandis que le nombre des noyaux augmente.

Dans le foie nous avons trouvé souvent des amas de parasites en saucisses dans des grandes cavités du tissu hépatique (Pl. III, fig. 13 et Pl. IV, fig. 14 et 15).

En comparant nos figures avec celles publiées par Levaditi, Nicolau et Schoen (1) d'une part, et par Doerr et Zdansky (2) d'autre part, qui se rapportent à des cerveaux de lapins, infectés par le virus polyencéphalitique, nous avons été frappés par une grande ressemblance : grandes cavités partiellement remplies de parasites en saucisses, le reste étant vide. Voilà ce que ces figures ont de commun avec celles que les foies des lapins toxoplasmatiques nous présentent.

Dans les coupes, on trouve les parasites en saucisses généralement réunis en monceaux, rarement isolés (Pl. V, fig. 19 et 20). Il est possible que ceux-ci soient le point de départ de nouvelles schizogonies.

Relations entre les parasites et les tissus qui les entourent

Sans doute ce sont les toxoplasmes qui causent les altérations mortelles du foie, de la rate et des poumons. Il est en effet démontré que l'infection expérimentale par les *Toxoplasma* est mortelle pour les lapins. De plus les résultats négatifs des recherches bactériologiques chez les lapins, victimes de notre petite épizootie, plaident en faveur du rôle pathogène et mortel du *Toxoplasma*.

Les coupes de la rate donnent l'impression que la plupart des schizogonies se trouvent dans la proximité immédiate des contours des foyers nécrobiotiques. Nous avons contrôlé cette constatation

(1) C. R. Soc. de Biol., LXXXIV, 1923, p. 1157.

(2) Zeitschr. f. Hyg. u. Infect. Krank., CI, 1923, p. 239.

provisoire d'une manière plus exacte en repérant à l'aide du vernier de la platine à chariots, la situation des schizogonies et le contour d'un foyer nécrobiotique dans une partie d'une coupe. C'est ainsi que nous avons obtenu la figure 21 de la planche V. Dans la zone de la nécrobiose, il n'y a pas de parasites; la plupart de ceux-ci se trouvent réellement à proximité du foyer; un petit nombre se rencontre en plein tissu sain. La distribution des toxoplasmes autour du foyer de nécrobiose nous rappelle tout à fait la manière dont les amibes se rangent dans la paroi d'un abcès du foie.

Dans le foie et les poumons, les relations entre les parasites et les altérations pathologiques sont moins évidentes. Surtout dans le foie nous trouvâmes un grand nombre de schizogonies en tissu apparemment sain. Il est probable que les cavités du foie dans lesquelles se trouvent les amas de parasites en saucisses, doivent leur existence à l'action des toxoplasmes (Pl. III, fig. 13, et Pl. IV, fig. 14 et 15). Parfois ces cavités montrent une paroi, parfois il n'y en a pas de trace (fig. 15). Quand on compare les figures 13, 14 et 15, la paroi semble avoir une tendance à disparaître tandis que les formes en saucisses se différencient et s'individualisent. Autour des cavités à formes en saucisses, le tissu hépatique se montre parfaitement sain; les noyaux des cellules hépatiques présentent en ces points un aspect tout à fait normal.

La figure 16 de la planche V représente un foyer pulmonaire à centre œdémateux avec une schizogonie « éclatée ». Autour de cette schizogonie il y a plus de noyaux pycnotiques que dans les autres parties de la coupe. Apparemment, il y a dégénérescence des noyaux par l'influence des toxoplasmes. Pourtant la plupart des schizogonies n'exercent pas une action tellement néfaste sur les noyaux de leur entourage (Pl. III, fig. 12 et Pl. VI, fig. 22).

Les toxoplasmes sont-ils intracellulaires ou extracellulaires ? Pour la plupart des parasites rencontrés dans les coupes, il n'y a aucune indication d'une situation intracellulaire. Néanmoins nous avons observé quelquefois un noyau accolé à une schizogonie, ressemblant beaucoup à ce qu'on observe dans la coccidiose intestinale du lapin (Pl. VI, fig. 23). Cependant la figure 24 de la planche VI nous montre un parasite auquel trois noyaux se sont accolés. Cet aspect ne peut être expliqué par la situation intracellulaire du parasite. Dans les frottis, on rencontre aussi de temps en temps un noyau accolé, mais jamais nous n'avons constaté que le protoplasme, appartenant à ce noyau, entoure entièrement le parasite.

Défense de l'organisme. Phagocytose des parasites

Dans la description des altérations pathologiques, il a été montré que la rate renferme un grand nombre de macrophages, ayant englobé des globules rouges et des leucocytes. C'est dans ces mêmes macrophages qu'on observe souvent des toxoplasmes. Parfois il y a des formes ovales binucléaires, situées dans des vacuoles du protoplasme des macrophages (Pl. VI, fig. 25) ; ailleurs, celui-ci montre des petits anneaux chromatophiles, non entourés de vacuoles et qui, par leur structure, correspondent exactement aux noyaux toxoplasmiques (Pl. VI, fig. 26). Dans le poumon aussi, l'organisme fait des efforts, d'ailleurs vains, pour se dégager des parasites. Dans quelques alvéoles, on trouve de grandes cellules ovales, ayant englobé des toxoplasmes (Pl. VI, fig. 27). Souvent ces phagocytes contiennent en outre des petits grains de « pigment ». Nous n'osons pas affirmer que les schizogonies « éclatées » dans les foyers œdématiés du poumon sont encore capables de servir à la multiplication du parasite, c'est-à-dire s'il faut classer ce processus parmi les moyens de défense de l'organisme.

Diagnostic de la toxoplasmose du lapin

Un diagnostic certain exige l'examen microscopique des coupes ou des frottis des organes internes. Il ne peut être posé qu'après la mort. La manière la plus simple, c'est l'examen des frottis de la rate, fixés à sec à l'alcool et colorés par le Giemsa ou par une autre méthode quelconque à base du principe de Romanowsky. Dans les frottis les schizogonies et les parasites en saucisses sont aisément reconnaissables (Pl. VI, fig. 29 et 30, respectivement 31 et 32). Dans les frottis du foie, les parasites se rencontrent également, mais ici on peut les confondre avec les parasites de la coccidiose. Les schizogonies et les microgamètes d'*Eimeria stiedai* peuvent ressembler beaucoup aux schizogonies du *Toxoplasma*, tandis que les mérozoïtes de celui-là peuvent simuler les formes en saucisses. Comme les *Eimeria* ne se trouvent jamais dans la rate, l'examen des frottis spléniques est à préférer pour le diagnostic de la toxoplasmose cunulaire.

Dans les frottis fixés à sec, les parasites se montrent plus grands que dans les coupes. Bien que dans ceux-ci les toxoplasmes soient un peu contractés par l'action de l'agent fixateur, il est probable que les dimensions des parasites vus dans les coupes se rapprochent plus de la réalité que celles des parasites observés dans les frottis.

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche I

FIG. 1. Coupe de la rate. Hématoxyline-éosine. T, trabécule; C, capsule; F, follicule; N, foyer nécrobiotique. (Grossissement : 60 diam.). — FIG. 2. Sinus de la rate, macrophages. Bleu de Prusse-carmin. (Grossissement : 625 diam.).

Planche II

FIG. 3. Coupe du foie. Veine interlobaire avec macrophages et conduit biliaire. Bleu de Prusse-carmin. — FIG. 4. Coupe du foie. Cellules de Kupfer pigmentées. Bleu de Prusse-carmin. (Grossissement : 625 diam.).

Planche III

FIG. 5-10. Coupes du poumon. Schizogonies. Hématoxyline-éosine. — FIG. 9. Parasite à paroi présentant un double contour. — FIG. 11. Schizogonie dans une coupe du poumon. Division nucléaire ? Hématoxyline Delafield. — FIG. 12. Coupe du poumon. Schizogonie « éclatée ». Commencement de la différenciation du protoplasme et de la formation des parasites en saucisses. Formes ovalaires à deux noyaux. Hématoxyline Delafield. — FIG. 13. Coupe du foie. Commencement de la formation des parasites en saucisses par différenciation du protoplasme. Paroi du parasite évidente. Hématoxyline Delafield. (Grossissement : 1.600 diam.).

Planche IV

FIG. 14. Coupe du foie. Schizogonie à peu près terminée. Formes en saucisses dans une cavité. Hématoxyline-éosine. — FIG. 15. Coupe du foie. Schizogonie terminée. Hématoxyline Delafield. (Grossissement : 1.600 diam.).

Planche V

FIG. 16. Coupe du poumon. Schizogonie « éclatée ». Œdème. Noyaux en dégénérescence. Hématoxyline-éosine. (Grossissement : 1.600 diam.). — FIG. 17. Coupe du poumon. Formes ovalaires binucléaires. (Grossissement : 1.600 diam.). — FIG. 18. Les mêmes formes dans une coupe de la rate. (Grossissement : 2.750 diam.). — FIG. 19-20. Coupe du poumon. Parasites en saucisses solitaires. Hématoxyline Delafield. (Grossissement : 1.600 diam.). — FIG. 21. Représentation schématique de la situation des schizogonies relative à celle d'un foyer nécrobiotique dans une coupe de la rate. (Grossissement : 28 diam.).

Planche VI

FIG. 22. Coupe du poumon. Schizogonies. Hématoxyline-éosine. — FIG. 23. Coupe de la rate. Parasite à noyau accolé. Hématoxyline Delfield. — FIG. 24. Coupe de la rate. Parasite avec 3 noyaux accolés. Hématoxyline Delafield. — FIG. 25. Coupe de la rate. Macrophage avec des toxoplasmes phagocytés et des grains de pigment. Hématoxyline-éosine. — FIG. 26. Coupe de la rate. Macrophage ayant englobé des globules rouges, des leucocytes, un morceau d'un noyau pycnotique (?) et des noyaux de toxoplasme. Hématoxyline-éosine. — FIG. 27. Coupe du poumon. Phagocyte avec un toxoplasme trouvé dans un alvéole. Hématoxyline-éosine. — FIG. 28. Comme 27, seulement les noyaux des toxoplasmes phagocytés sont visibles. (Grossissement : 1.600 diam.). — FIG. 29-30. Schizogonie dans un frottis de la rate. Fixation à sec; coloration d'après Kiewet de Jonge. — FIG. 31-32. Formes en saucisses dans le même frottis. — FIG. 33. Schizogonie dans un frottis de sang du cœur. Fixation et coloration comme dans les figures 29-32. (Grossissement : 1.720 diam.).

1

2

Coupe de la rate et sinus de la rate.

3

4

Coupes du foie.

De 5 à 12, Coupes du poumon et schizogonie.
13, Coupe du foie.

Coupes du foie et schizogonie.

16, 17, 19 et 20, Coupes du poumon avec différentes formes parasitaires.

18, Les mêmes formes dans la rate.

21, Schéma indiquant la situation des schizogonies
relativement à celle d'un foyer nécrobiotique.

22, 27, 28, Coupes du poumon et parasites.
23 à 26, 29 à 32, Coupes de la rate et parasites dans cet organe.
33, Schizogonie dans un frottis de sang du cœur.