ACTION DES MÉDICAMENTS ANTIMALARIQUES SUR LES CALFATS INFESTÉS SIMULTANÉMENT

PAR LE *PLASMODIUM PADDÆ*

ET PAR *L'HÆMOPROTEUS ORYZIVORÆ*

Par E. BRUMPT et D. BOVET

Les hémospories aviaires : *Plasmodium* du canari et des passereaux, *Hæmoproteus oryzivoræ*, *H. columbæ*, ont été depuis plusieurs années utilisés dans la recherche des médicaments antipaludiques nouveaux. Leur étude a, de ce fait, présenté un intérêt particulier : il suffit de rappeler les recherches déjà anciennes de Kopenaris (1911) et de Marks (1914), puis de Sargent (1921), de Giemsa (1926), et de Hegner (1928) sur la quinine et ses dérivés, celles de Roehl (1926), Fourneau (1930-1933), Kikuth, Magidson (1933), Mochkowski (1935) etc., sur les dérivés quinoléiniques et acridiniques de synthèse.

Or, à mesure que se développaient les recherches dans cette voie, on s'est aperçu que les différentes espèces de plasmodidés ne réagissaient pas toutes de la même façon aux agents thérapeutiques. Les différences les plus importantes ont été observées en ce qui concerne la susceptibilité de diverses souches à l'action de la quinine et de la quinacrine. C'est ainsi que l'on a signalé l'inactivité de la quinine, par ailleurs susceptible d'influencer les infections à *Plasmodium* des passereaux, dans l'infection à *H. oryzivoræ* (Fourneau, 1931). Kikuth (1932) a observé la même différence de susceptibilité vis-à-vis des deux genres de parasites avec la quinacrine.

S'agissait-il là de différences spécifiques de sensibilité des différentes espèces de parasites, ou au contraire ces écarts correspondaient-ils à des différences significatives dans le mode d'évolution des parasites et dans le mode d'action des médicaments ? Les observations faites sur les actions thérapeutiques au cours de l'infection paludéenne même, permettent de reconnaître un certain parallélisme entre le mode d'action des médicaments au lit du malade et le type d'affections aviaires sur lequel ils se montraient efficaces.

C'est ainsi que l'on peut rapprocher de l'activité particulièrement

brillante de la plasmoquine et de la rhodoquine dans l'infection à *Hæmoproteus*, où seuls les gamètes se rencontrent dans le sang périphérique, le fait que dans l'infection humaine elles agissent d'une manière prépondérante sur les formes sexuées. On établit de même qu'il paraît exister un rapport entre l'inactivité de la quinine et de la quinacrine, actives dans la majorité des infections à *Plasmodium* des passereaux, dans l'infection à *Hæmoproteus* des calfats, et son peu d'activité sur les gamétocytes de la malaria humaine.

La possibilité d'étudier simultanément, sur une même espèce d'oiseau et sur le même animal, les maladies provoquées par le *Plasmodium* et par l'*Hæmoproteus*, nous a paru pouvoir apporter une contribution intéressante aux hypothèses que l'on vient d'exposer. Le *P. paddæ* a été récemment décrit par l'un de nous (3), qui a pu l'isoler sur des calfats (*Padda oryzivora*) et montrer la possibilité d'obtenir par réinoculation et passages successifs des infections aiguës. Après inoculation intrapéritonéale à un oiseau réceptif, on a observé son apparition dans le sang périphérique à partir du huitième jour généralement ; l'infection progresse régulièrement jusqu'au vingtième ou au trentième jour.

Hæmoproteus oryzivoræ a été aperçu pour la première fois par Laveran, puis retrouvé par Anschütz, qui lui a donné son nom. Ces auteurs l'ont observé dans le sang du calfat, où on le rencontre très fréquemment dans les lots d'oiseaux qui parviennent sur les marchés européens. L'infection chronique provoquée par ce parasite a été utilisée dans des essais thérapeutiques par Collier (1929), Fourneau et ses collaborateurs (1931) et Kikuth.

Nous nous sommes proposé d'observer sur les mêmes oiseaux à la fois les résultats thérapeutiques sur l'infection chronique par les *Hæmoproteus* et sur l'infection aiguë qui suit l'inoculation par *Plasmodium*. En ce qui concerne les premiers, la technique que nous avons utilisée a été celle décrite antérieurement. Les oiseaux ont reçu d'autre part, par voie intrapéritonéale, 1/20^e de centimètre cube de sang citraté provenant d'oiseaux présentant une infection aiguë à *Pl. paddæ*. 10 à 15 jours après, au moment où l'on pouvait observer dans le sang, à côté des *Hæmoproteus*, le début de l'infection à *Plasmodium*, on a commencé sur eux l'essai des agents thérapeutiques. Les médicaments ont été injectés par voie sous-cutanée dans l'arête dorsale, en solution dans 1/2 centimètre cube d'eau distillée, à cinq reprises, cinq jours de suite. L'examen des frottis de sang coloré, effectué quotidiennement, permettait la numération des parasites appartenant à l'une et à l'autre des infections. Les graphiques qui suivent figurent le nombre approximatif des parasites par champ de microscope ($\times 1.500$).

Chlorhydrate de quinine. — L'activité de la quinine sur *P. relictum* a été signalée par Kopanaris, Sergent, Giemsa, Roehl et Fourneau. La quinine a été trouvée inactive sur le *P. relictum*, par Marx ; sur l'*H. columbæ*, par Sergent ; sur l'*H. oryzivoræ*, par Fourneau et Kikuth.

FIG. 1.

FIG. 2.

La dose injectée chez le calfat a été de 1 mgr. par 20 gr. Nous avons observé de nouveau qu'elle ne modifie pas l'infection à *Hæmoproteus* ; au contraire, elle se montre active sur le *P. paddæ*. D'autres essais sur l'infection à *P. paddæ* ont été faits en traitant les oiseaux dès le moment de l'infection et pendant les jours qui suivent ; dans ces conditions, l'infection avorte régulièrement.

Præquine ou *plasmoquine* (chlorhydrate de méthoxy-6 diéthylaminoisoamylamino-8 quinoléine). — Roehl a, le premier, montré l'activité de la plasmoquine sur un *Plasmodium* du canari. Collier et Krause ont observé son action sur l'*Hæmoproteus* du calfat, Godoy et Lacorte sur l'*Hæmoproteus* du pigeon. A la dose de

FIG. 3.

FIG. 4.

0 mgr. 05 pour 20 gr., nous avons constaté qu'elle agissait simultanément sur les infections à *Hæmoproteus* et à *Plasmodium*, plus rapidement cependant sur cette première.

Rhodoquine ou 710 F (chlorhydrate de méthoxy-6 diéthylamino-propylamino-8 quinoléine). — Cette substance a été décrite par Fourneau (1931), qui l'a trouvée efficace dans les infections à *Hæmoproteus* du calfat, résultat confirmé par Magidson. Sergent a

montré son action dans l'infection à *P. relictum* du canari. A la dose de 0 mgr. 6 pour 20 gr., le 710 F agit, comme la præquine, simultanément sur les deux infections à *Plasmodium* et à *Hæmoproteus*.

Quinacrine ou *atébrine* [chloro-3 méthoxy-7 (diéthylamino-4' méthyl-1' butylamino) acridine]. — Kikuth a mis en évidence l'activité de ce produit sur le *P. relictum* et son inactivité vis-à-vis de l'infection à *Hæmoproteus*. A la dose de 2 mgr., elle s'est montrée, dans nos expériences, active également sur le *P. paddæ*. Les mêmes doses, administrées préventivement dès le début de l'inoculation, sont susceptibles de faire avorter l'infection.

852 F. (chlorhydrate de méthoxy-6 diéthylaminoundécylamino-8 quinoléine). (Le 915 F représente le sel de stovarsol du précédent). — Fourneau a décrit l'action de cette substance sur le calfat infecté par l'*Hæmoproteus oryzivoræ*. Sur le canari, l'un de nous (2) a montré qu'elle exerçait également une action, le coefficient d'activité sur le *Plasmodium* étant supérieur à celui que l'on observe sur l'*Hæmoproteus*. Marchoux et Chorine, Sergent et Vogt, dans les essais effectués sur l'homme, ont constaté que le 915 F agissait simultanément sur les formes sexuées et asexuées des parasites. A la dose de 0 mgr. 2 pour 20 gr. l'infection du calfat par le *P. paddæ* n'est nullement influencée, tandis que les *Hæmoproteus* disparaissent progressivement.

Le tableau suivant résume les résultats que nous avons obtenus sur le calfat ; on y a joint l'effet produit par les différents médicaments sur le *P. relictum* du canari.

Activité de différents médicaments dans l'infection à Plasmodium paddæ du calfat — comparaison avec leur activité dans les infections du calfat par Haemoproteus oryzivora, et du canari par Plasmodium relictum.

	PLASMODIUM PADDÆ	HÆMOPROTEUS ORYZIVORÆ	PLASMODIUM RELICTUM
Quinine.....	+	0 (5)	+ (11)
Atébrine.....	+	0 (10)	+ (10)
Plasmoquine (præquine) ..	+	+ (4)	+ (17)
Rhodoquine (710 F).....	+	+ (5)	+ (20)
852 F.....	0	+ (5)	+ (2)

(Les chiffres entre parenthèses renvoient aux indications bibliographiques, à la fin de cet article).

RÉSUMÉ

Cinq médicaments, actifs dans le paludisme humain, ont été étudiés au point de vue de leur activité, dans une double infection simultanée du calfat par le *Plasmodium paddæ* et l'*Hæmoproteus oryzivoræ*.

En ce qui concerne les effets sur l'infection à *Hæmoproteus*, il a été possible de retrouver les résultats précédemment obtenus par différents auteurs sur cette espèce, activité de la præquine (plasmoquine), de la rhodoquine (710 F), et du 862 F, inactivité de la quinine et de la quinacrine (atébrine).

En ce qui concerne les effets sur l'infection à *P. paddæ*, nous avons constaté que celle-ci montrait la même susceptibilité que de la præquine l'infection à *P. relictum* du canari vis-à-vis de la quinine, de la rhodoquine et de la quinacrine ; que le 852 F par contre n'influençait pas l'infection à *P. paddæ*.

Ainsi, chez un même oiseau parasité par des *Hæmoproteus* et des *Plasmodium*, il est possible de constater, soit la disparition parallèle des deux infections (præquine et rhodoquine), soit la disparition du *Plasmodium* seulement (quinine et quinacrine), soit enfin la disparition des seuls *Hæmoproteus* (852 F).

Si l'on considère les quatre premiers médicaments étudiés, on peut constater un parallélisme entre leurs effets sur le *P. relictum* et sur le *P. paddæ*. La possibilité de différences spécifiques de susceptibilité des diverses espèces du même genre *Plasmodium* apparaît néanmoins lorsque l'on considère que le *P. relictum* est très sensible à l'action du 852 F, alors que le *P. paddæ* n'est pas atteint par cette substance.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ANSCHÜTZ (G.). — Ueber den Entwicklungsgang des *Hæmoproteus oryzivoræ*. *Centrbl. f. Bakt., Orig.*, LI, 1909, p. 654.
2. — BOVET (D.) et DEMANCHE (L.). — Nouveaux produits actifs dans le paludisme aviaire. *Ann. Inst. Pasteur*, LI, 1933, p. 528.
3. — BRUMPT (E.). — *Plasmodium paddæ*, n. sp. du calfat. Utilisation de ce parasite pour les recherches chimiothérapiques du paludisme. *C.R. Acad. Sciences*, CC, 1935, p. 967.
4. — COLLIER (A.) et KRAUSE (M.). — Zur Chemotherapie der *Halteredium* infektion des Reisfinken. *Ztschr. f. Hyg.*, CX, 1929, p. 522.
5. — FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J. et Mme J.), BOVET (D.) et BENOIT (G.). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur les calfats. *Ann. Inst. Pasteur*, XVII, 1931, p. 514 et L, 1933, p. 731.

6. — FOURNEAU (E.), TRÉFOUËL (J. et Mme J.), STÉFANOPOULOU (G.), BENOIT (G.), DE LESTRANGE (Y.), MELVILLE (K.). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur la malaria des canaris. *Ann. Inst. Pasteur*, XVI, 1930, p. 503.
7. — GIEMSA (G.), WEISE (W.) et TROPP (C.). — Chemiotherapeutische Studien mit Vogel malaria. *Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, XXX, 1926, p. 334.
8. — GODOY (A.) et LACORTE (J.). — Action d'un noyau de l'oxyaminoquinoléine sur les gamètes et les sporozoïtes de l'*Halteridium* du pigeon. *C.R. Soc. Biol.*, CXVIII, 1928, p. 617.
9. — HEGNER (R.), SHAW (E.) et MANWELL (R.). — Methods and results of experiments on the effects of drugs on Bird malaria. *Amer. Jl. of Hyg.*, VIII, 1928, p. 564.
10. — KIKUTH (W.). — Zur Weiterentwicklung synthetisch dargestellter Malaria-mittel über die chemotherapeutische Wirkung des Atebrin. *Deutsch. Med. Woch.*, 1932, p. 530.
11. — KOPANARIS (P.). — Die Wirkung von Chinin Salvarsan und Atoxyl auf die Proteosoma Injektion des Kanarianvogels. *Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, XV, 1911, p. 586.
12. — LAVERAN (A.). — De l'existence d'un hématozoaire endoglobulaire chez *Padda oryzivora*. *C.R. Soc. Biol.*, L, 1898, p. 471.
13. — MAGIDSON (O.) et STRUKOW (J.). — Die Derivate des 8-aminoquinolins als antimalariapräparate. *Archiv. d. Pharmaz.*, 1933, p. 359.
14. — MARCHOUX (E.) et CHORINE (V.). — Un corps nouveau actif sur *Plasmodium vivax*. *C.R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 1463.
15. — MARXS (J.). — Chemotherapeutische Versuche bei Vogel malaria. *Berl. klin. Woch.*, 1914, p. 1886.
16. — MOCHKOWSKI (C.). — Au sujet des méthodes de la chimiothérapie expérimentale du paludisme. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, XXVIII, 1935, p. 639.
17. — ROEHL (W.). — Die Wirkung des Plasmochins auf die Vogel malaria. *Beihefte z. Archiv. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, XXX, 1926, p. 311.
18. — SERGENT (A.) et VOGT (P.). — Expérimentation du 915 F contre la tierce maligne à *Plasmodium præcox* d'Algérie. *Arch. Inst. Past. Algérie*, XII, 1934, p. 13.
19. — SERGENT (E. et E.). — Etude expérimentale du paludisme (paludisme des oiseaux). *Arch. Inst. Past. Afrique du Nord*, I, 1921, p. 1.
20. — SERGENT (E. et E.), CATANEI (A.), TRENTZ (F.) et SERGENT (A.). — Etude de l'action du 710 F sur le paludisme des oiseaux à *Plasmodium relictum*. *Ann. Inst. Pasteur*, XVIII, 1931, p. 57.

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine.
(Directeur : P^r E. Brumpt).

Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.
(Directeur : P. E. Fourneau).